

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

Année 2015

N°

Thèse
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Par Anne-Laure MOUNAYAR

Née le 16/12/1986 à Saint-Brieuc (22)

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2015

Évaluation de l'intérêt de 3 prélèvements respiratoires dans le diagnostic de tuberculose pulmonaire : une étude rétrospective réalisée au CHRU de Tours

Président de Jury : Monsieur le Professeur BERNARD Louis

Membres du jury : Monsieur le Professeur MARCHAND-ADAM Sylvain

Monsieur le Professeur Goudeau Alain

Monsieur le Dr Lanotte Philippe

Résumé :

Introduction: Depuis 8 ans l'OMS conseille de ne réaliser que 2 prélèvements respiratoires diagnostiques devant une suspicion de tuberculose pulmonaire. Malgré tout, la réalisation de 3 prélèvements reste habituelle en France. L'objectif de notre étude était d'analyser l'intérêt des 3èmes prélèvements respiratoires pour le diagnostic et l'évaluation de la contagiosité de la tuberculose chez les patients pris en charge au CHRU de Tours.

Matériels et Méthode: Nous avons réalisé une étude rétrospective des 6987 examens microscopiques et cultures provenant des expectorations ou des tubages gastriques réalisés chez 2443 patients dans le cadre de suspicion de tuberculose entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014 au CHRU de Tours et comparé l'intérêt de la réalisation d'un 3^e prélèvement diagnostique à celle limitée à 2 prélèvements.

Résultats : Une tuberculose était diagnostiquée chez 64 patients (3%) à partir de 134 cultures de *Mycobacterium tuberculosis* (CMT) positives. La CMT a permis d'établir le diagnostic chez 77% des patients (n=49) dès le premier prélèvement, chez 13% (n=8) au 2^{ème} et 11% (n=7) au 3^{ème}. Un examen microscopique direct (ED) était positif chez 87/134 prélèvements CMT positifs (65%) provenant de 37 patients. Les BAAR étaient présent chez 89% des ED positifs (n=33) dès le premier prélèvement, chez 5% (n=2) au 2^e et chez 5% (n=2) au 3^e. Alors que la sensibilité de l'ED parmi les CMT positifs était de 48%, le gain de sensibilité de l'ED obtenu par la réalisation d'un 3^e prélèvement au lieu de 2 était de 4%. La VPN ne s'améliorait que de 0,1 % entre le 2^e et 3^e prélèvement. Les 7 patients qui n'avaient que le 3^e prélèvement positif en CMT, venaient de pays à forte endémie (86% vs 44%, p= 0,02) et étaient moins bacillifère (29% vs 61%, p=0,03) que les patients dont les 2 premiers prélèvements étaient diagnostiques.

Conclusion : La réalisation de 2 expectorations ou tubages gastriques semble suffisante pour porter diagnostic et évaluer la contagiosité d'une tuberculose pulmonaire dans un hôpital français

Mots : 328 **Mots-clés :** diagnostic, tuberculose, prélèvement respiratoire

Abstract

Title : Value of three respiratory samples examination in the diagnosis of pulmonary tuberculosis : a retrospective study conducted at the University Hospital of Tours.

Introduction : Since 2007, the World Health Organization has been advising to analyze only 2 diagnostic respiratory specimen for suspected pulmonary tuberculosis. Nevertheless, the realization of 3 samples remains usual in France. The aim of our study was to evaluate the benefit of a third respiratory sample for the diagnosis and contagiousness evaluation of tuberculosis patients.

Materials and method : We conducted a retrospective study between January 1st, 2010 and December 31th, 2014 at the University Hospital of Tours. Six thousand, nine hundred and eighty seven microscopic examination and cultures were performed on sputum and gastric aspirate obtained from 2443 patients with tuberculosis suspicion. We compared the benefit of realizing a third diagnostic sample with 2 samples.

Results : Tuberculosis was diagnosed in 64 patients (3%) with 134 positive cultures of mycobacterium tuberculosis (CMT). The CMT were positive for 77% of the patients (n=49) by the first sample, for 13% (n=8) by the second and for 11% (n=7) by the third. A direct microscopic examination (ME) was positive in 87 of the 134 positive CMT samples (65%) obtained from 37 patients, defining contagiousness. AFB (Acid Fast Bacilli) were viewed in 89 % of first sample smears (n=33), in 5% (n=2) of second sample smears and 5% (n=2) of third. While the sensitivity of the ME from positive CMT was 48%, the gain of sensitivity of ME was of 4% if 3 samples were performed rather than 2. As compared with patients whose CMT were positive on first and/or second sample, the 7 patients who had the third CMT sample positive were mainly originated from countries with high tuberculosis endemic rate (86% vs 44%, p=0,02) and were less bacillary (29% vs 61%, p=0,03).

Conclusion : The analysis of two sputum or gastric aspirate seems sufficient to make the diagnosis and assess the contagiousness of pulmonary tuberculosis in a french hospital.

Words: 310 **Key-words:** tuberculosis, diagnosis, respiratory samples

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Professeur Henri MARRET

ASSESEURS
Professeur Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Professeur Mathias BUCHLER, Relations internationales
Professeur Hubert LARDY, Moyens – relations avec l'Université
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale
Professeur François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Professeur Philippe ROINGEARD, Recherche
SECRETARE GENERALE
Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES
MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - Ch. BERGER –
J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P. FAUCHIER - B. GRENIER –
A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD –
G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - J.P. MUH –
J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI –
D. SAUVAGE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel.....	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
	BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; Addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian.....	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles.....	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne.....	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc.....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GYAN Emmanuel	Hématologie ; thérapie cellulaire
	GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves.....	Hématologie ; Transfusion

	GUERIF Fabrice.....	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Régis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline.....	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent.....	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel.....	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain.....	O.R.L.
	MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland.....	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
	ROBIER Alain.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	Mme SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick.....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc.....	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	M. GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mme	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (éthique médicale)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (CSCT)
Mme	CRINIÈRE Lise	Praticien Hospitalier (endocrinologie)
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier (sémiologie)
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier (sémiologie)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (CSCT)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couverte d'opprobre
et méprisée de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Louis Bernard,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury et je vous en remercie. Travailler avec vous fut un réel plaisir. Je vous remercie de m'avoir permis d'accéder au DESC qui me tenait à cœur. Solliciter vos compétences et votre expérience pour juger ce travail m'a semblé une évidence.

A Monsieur le Professeur Alain Goudeau,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Dr Philippe Lanotte,

Vous me faites l'honneur et la gentillesse de participer à mon jury de thèse.

Je vous remercie pour votre aide à l'élaboration de ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé en répondant à mes questions. Veuillez recevoir ici toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Sylvain Marchand-Adam,

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir aidé à réaliser ce travail. La pertinence de vos remarques et la justesse de vos corrections sont pour moi un exemple de rigueur et je vous en remercie.

Je remercie :

- Mes maîtres de la faculté de Rennes, et tout particulièrement à Monsieur le Professeur Yves le Tulzo, je vous remercie pour vos conseils et votre disponibilité. C'est en partie grâce à vous si je suis arrivée jusqu'ici en m'orientant vers la pneumologie.

-Les professeurs de la faculté de Tours qui m'ont accueillis dans leur service et m'ont permis d'apprendre mon métier : Monsieur le Professeur et doyen Patrice Diot, Monsieur le Pr Dominique Perrotin, Monsieur le Professeur Pierre-François Dequin, Monsieur le Professeur Laurent Mereghetti.

-Les professeurs du service de pneumologie de l'hôpital Saint-Louis à Paris, Madame le Professeur Anne Bergeron et Monsieur le Professeur Abdellatif Tazi : merci de m'avoir permis de profiter de vos exceptionnelles compétences. Travailler dans votre service fut pour moi un très grand honneur.

-Mes chefs de clinique/AHU qui m'ont supportée, aidée, soutenue, appris tout le long de mon internat : Laurent Guilleminault, Delphine Carmier, Maja Ogielska, Emmanuelle Rouve, Aurélie Joret, Claire Lhommet, Sylvie Robert, Clément Lier, Julie Obert, Sarah Roussel, et tout particulièrement 2 personnes : - le Docteur Julie Mankikian : il n'y a pas de mots pour exprimer ma gratitude. C'est toi qui m'as « éduquée » telle une mère (autoritaire parfois !) et m'a appris mon métier de médecin et de pneumologue. Travailler avec toi fut un réel plaisir.

- le Docteur Hélène Chaussade : merci de m'avoir encadrée pour mon mémoire et de m'avoir fait profiter de tes connaissances et compétences. Tu es pour moi un exemple à suivre.

-Les pneumologues qui m'ont formé :

-Les médecins de l'équipe de pneumologie de Tours : Dr Philippe Carré, Eric Pichon, Anne-Cécile Henriot, Pascal Magro.

-Les médecins du service de pneumologie de Chartres : les docteurs Olivier Raffy, Marc Lestelle, Marc Zaegel, Hong Rabut, Claire Petat, Charles Sleimane.

-Les infectiologues du service de maladies infectieuses de Tours pour votre accueil, professionnalisme et votre bienveillance: Dr Guillaume Gras, Dr Zoha Maakaroun, Dr Frédéric Bastides.

-Les médecins du service de réanimation médicale de Tours : Dr Denis Garot, Dr Emmanuelle Mercier, Dr Antoine Guillon, Dr Stéphane Ehrman.

-Les équipes paramédicales des différents services dans lequel je suis passée et tout particulièrement l'équipe de réanimation médicale de Tours : votre compétence, professionnalisme et funitude, ont permis de me rendre le stage tellement plus facile !

Je remercie mes amis :

-Les medopototes de la fac de Rennes : Lisou, Tu anhyyyyy, Guéno, Djoulai, Jean-Gab, Jérém', Babou, Ruello, Guillaume, Lili, Javaud', Anne, petit Francois, Meuria, Kilou, Jojo, Fissel. Que de bons moments passés ensemble !!! Que de bons moments encore à passer ensemble !!! Merci pour nos parties de grosse marrade, je vous aime.

-Zeynep et Edwina : le duo qui tue ! Merci Zeynep pour cette belle rencontre. Les 3 mois passés au Vietnam n'auront pas été les mêmes sans toi. Merci d'avoir partagé un des plus beaux moments de ma petite existence. Merci Edwina simplement d'être toi.

-Claire B. : Merci d'avoir supporté notre jargon médical en soirée complètement lourdingue pour toi et inintéressant ! Malgré tout, tu es restée ! Merci pour ta fidélité en amitié.

-Les gonz' du groupe de sémio : Mathilde, Marine, Clotilde, Lydie et Marianne. L'alphabet est tellement bien fait !

-Mes co-internes pneumongoles de Towers City: Mada, Maud, Thomas, Bruno, Benoit, Geoffrey, Guillaume, Marion, Xavier, Fanny, Charlotte, Nafy, Camille. Merci pour votre folie, votre simplicité et votre intégrité. Mon internat n'aurait pas été le même sans vous. Je remercie tout particulièrement le Professeur Clairelyne Dupin pour sa relecture et ses qualités linguistiques, veuillez trouver ici l'expression de mon éternelle reconnaissance.

-Mes co-internes/copains non pneumongoles (et oui on ne peut pas être parfait !) : Lucile, François, Marie, Marine M., Claire, Béné, Julien, Mathieu, May Anh et tous les autres.

-Les parisiennes : Morgane, Laure et Céline.

Je remercie l'ensemble de ma famille et tout particulièrement :

-Mes frères et sœurs : Béné, Florent, Marion, Antoine pour tous les bons souvenirs que nous avons partagés.

-Mon beauf' Mathias, pour ton aide précieuse dans mon mémoire et ma thèse.

-Mes petites zouzettes alias mes nièces Amorie et Rose : pour votre naïveté, votre fraîcheur et vos rires.

-Mon Papa, pour ton soutien et d'avoir cru en moi.

-Et enfin, enfin, je remercie tout particulièrement ma Maman. Merci de m'avoir supporté durant ces 11 longues années, merci de m'avoir écoutée, rassurée, d'avoir toujours été là durant mes hauts et mes bas, (surtout mes bas !). J'ai conscience que ça n'a pas toujours été facile pour toi. Je n'en serais jamais arrivée là sans toi.

Table des matières

Index	14
Introduction.....	15
Matériels et méthodes	17
<i>Examen microscopique</i>	17
<i>Culture</i>	18
<i>Investigations</i>	18
<i>Analyse statistique</i>	19
Résultats.....	20
<i>Résultats des prélèvements respiratoires à la recherche de tuberculose pulmonaire au CHRU de Tours.</i>	20
<i>Caractéristiques de la population de patients tuberculeux au CHRU de Tours</i>	20
<i>Comparaison du groupe de patients ayant bénéficié d'un maximum de 2 prélèvements respiratoires au groupe de patients ayant bénéficié d'au moins 3 prélèvements respiratoires au CHRU de Tours.</i>	21
<i>Sensibilité, spécificité, VPP et VPN de l'ED au CHRU de Tours</i>	22
<i>Comparaison des patients ayant uniquement le 3^e prélèvement positif avec les autres patients ayant une tuberculose</i>	23
Discussion.....	25
<i>Réalisation de 2 ou 3 prélèvements pour poser le diagnostic de tuberculose en CMT</i>	25
<i>Définition et évaluation de la contagiosité</i>	25
<i>Le rendement et la sensibilité de l'ED pour le diagnostic de tuberculose</i>	26
<i>La VPN de l'ED pour évaluer la contagiosité</i>	27
<i>Évaluation de la charge de travail supplémentaire d'un 3^e prélèvement</i>	28
<i>Deux prélèvements respiratoires le même jour</i>	29
<i>Population nécessitant la réalisation de 3 prélèvements respiratoires</i>	30
<i>Limites de l'étude</i>	30
Conclusion	32
Bibliographie.....	33
Figure et tableaux.....	36

Index

BAAR: Bacille acido-alcoolorésistant

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CMT : culture de *Mycobacterium tuberculosis*

CNIL: Comité Nationale de l'Informatique et des Libertés

CO₂: dioxyde de carbone

ED : Examen direct

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Comité de Santé Publique

IDR :Intradermo-reaction

IGRA : test de libération d'interféron γ

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

MGIT : Mycobacterial Growth Indicator Tube

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

Se : sensibilité

Sp : spécificité

TDM : Tomodensitométrie

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

Introduction

La tuberculose est l'une des maladies transmissibles les plus meurtrières dans le monde. En 2013, le nombre de nouveaux cas de tuberculose dans le monde est estimé à 9 millions par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Un million cinq-cents mille personnes sont décédés de la maladie, et 360 000 d'entre eux étaient séropositif pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (1). En effet, la mortalité d'une tuberculose pulmonaire non traitée chez un patient non VIH est estimée à 70% pour les tuberculoses « bacille acido-alcoolrésistant (BAAR) positif » à l'examen direct et 20% pour les tuberculoses « BAAR négatif » (2). La grande majorité des cas se trouve en Asie mais c'est en Afrique subsaharienne que l'incidence de la tuberculose est la plus élevée dépassant dans certains pays les 300 cas/100000 habitants. Avec moins de 10 nouveaux cas de tuberculose maladie pour 100000 habitants par an, la France est considérée au plan international depuis 2004 comme un pays à faible incidence. En 2013 selon l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS), 4 934 cas de tuberculose maladie ont été déclarés dont 3 579 présentaient une localisation pulmonaire, soit un taux respectif de 7,5 et 5,4 cas pour 100000 habitants (3).

Les outils majeurs pour maîtriser la tuberculose restent son identification et sa prise en charge rapides et adéquates visant à guérir les patients et permettant de limiter la transmission du bacille dans la communauté et le développement de la résistance aux anti-tuberculeux(4)(5). Avec la radiographie thoracique standard, l'analyse bactériologique des prélèvements respiratoires par l'examen microscopique direct (ED) et par la culture de *Mycobacterium tuberculosis* (CMT) est la méthode la plus largement utilisée pour faire le diagnostic de tuberculose pulmonaire. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la recherche des BAAR à l'ED et en culture en cas de suspicion de tuberculose respiratoire sur 3 prélèvements, en privilégiant les produits de l'expectoration spontanée. En cas de difficulté d'expectoration, la recherche est menée soit sur le contenu gastrique prélevé par tubage gastrique soit par expectoration induite. Après 3 prélèvements négatifs, la recherche peut être menée au cours d'une fibroscopie bronchique (aspiration des sécrétions

bronchiques) (6). La levée de l'isolement respiratoire est possible après 3 prélèvements négatifs à l'ED. Mais ces recommandations se réfèrent à des études anciennes (7,8) et ont été formulées à une époque de résurgence de la tuberculose (9). Or la littérature récente ne fait état que de peu de données permettant de soutenir ces recommandations (10,11). L'OMS en 2007 a recommandé de passer de 3 à 2 expectorations pour le diagnostic de tuberculose sous certaines conditions, notamment lorsqu'il existe un contrôle qualité externe fonctionnel, et lorsque la charge de travail est élevée et les ressources humaines limitées (12). Au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours, les habitudes pour le diagnostic de tuberculose maladie sont de réaliser 3 expectorations ou tubages gastriques et une radiographie thoracique standard.

Le but de notre étude était d'évaluer l'intérêt de la réalisation de 3 prélèvements respiratoires de type expectorations ou tubages gastriques par rapport à 2 prélèvements pour le diagnostic et l'évaluation de la contagiosité de la tuberculose chez les patients pris en charge au CHRU de Tours. Notre objectif secondaire était de décrire un éventuel phénotype des patients dont le 3^e prélèvement respiratoire était nécessaire pour faire le diagnostic de tuberculose.

Matériels et méthodes

Dans une étude rétrospective monocentrique, nous avons sélectionné à partir de la base de données des prélèvements de mycobactériologie du CHRU de Tours (n=15554), l'ensemble des prélèvements respiratoires de type expectoration et/ou tubage gastrique (n= 6987) réalisés pour la recherche du bacille de Koch chez des patients présentant une suspicion de tuberculose pulmonaire maladie entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014. Les prélèvements réalisés au cours d'une endoscopie bronchique (aspiration bronchique ou lavage broncho-alvéolaire), et/ou non réalisés dans un but diagnostique (par exemple pour évaluer l'efficacité du traitement) étaient exclus (n=303 ; 4%).

En accord avec la législation française, un consentement éclairé et l'accord d'un comité d'éthique ne sont pas indispensables pour une étude rétrospective de recueil de données correspondant à la pratique courante. Les données ont été anonymisées et compilées en accord avec les recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire était posé sur au moins un prélèvement respiratoire avec une culture positive à une mycobactérie du groupe *Mycobacterium tuberculosis complex* (ou sur la présence de granulomes épithélioïdes avec nécrose caséuse sur un prélèvement histologique).

Examen microscopique

Au laboratoire de mycobactériologie, il était vérifié la qualité des expectorations et/ou tubages gastriques collectés. De nouveaux prélèvements étaient demandés en cas de prélèvements salivaires ou avec un volume insuffisant (<5mL). Ces prélèvements « de mauvaise qualité » n'étant pas répertoriés dans la base de données du CHRU, et il n'a pas été possible d'en évaluer la fréquence. En cas de qualité valide, les expectorations étaient décontaminées, digérées, puis concentrées par des procédés classiques de laboratoire. La technique utilisée durant toute la durée de l'étude pour la

mise en évidence des BAAR à l'ED était la coloration à la fuschine autrement nommée coloration de Ziehl-Neelsen.

Culture

Pour la culture, chaque prélèvement était incubé à 37° Celsius dans un milieu contenant 5% de dioxyde de carbone (CO₂), permettant l'identification de la mycobactérie isolée. La mesure de la sensibilité aux antibiotiques était réalisée de 2 manières concomitantes :

- sur milieu solide à l'œuf dit de Lowenstein-Jensen,
- sur milieu liquide MGIT (Mycobacterial Growth Indicator Tube) (MGIT 960 société BD).

Lorsqu'une des cultures était positive, la méthode antigénique par TB Ag MPT 64 (SD Bioline) permettait une première identification du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Dans un deuxième temps, l'identification au sein du complexe de la tuberculose était réalisée en biologie moléculaire par analyse de régions de différence.

Investigations

Les caractéristiques épidémiologiques suivantes des patients tuberculeux ont été recensées : sexe, âge au moment du diagnostic, intoxication tabagique et éthylique, pays d'origine, antécédents personnels et familiaux de tuberculose, présence d'une immunodépression, d'une insuffisance cardiaque, d'une insuffisance rénale chronique ou d'une maladie respiratoire sous-jacente. Les caractéristiques cliniques suivantes ont été recueillies : réalisation ou non d'une intradermo-réaction (IDR) ou d'un test de libération d'interféron γ (test IGRA), contexte du diagnostic, symptômes respiratoires (toux, altération de l'état général, sueurs nocturnes, expectorations, fièvre, hémoptysie). Sur le plan radiologique ont été étudiés la présence de miliaire, d'infiltrats, d'opacités excavées, d'épanchement pleural et la localisation aux apex des images radiologiques. Enfin, les résultats microbiologiques de chaque prélèvement de chaque individu ont été recueillis et classés selon leur chronologie : résultats de l'ED, quantité de BAAR identifiée à l'ED, résultats de la culture.

Analyse statistique

Les sensibilités (Se) spécificités (Sp) et valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) de l'ED en réalisant au maximum 2 prélèvements respiratoires ou en réalisant au moins 3 prélèvements respiratoires, étaient calculées en utilisant le résultat de la culture comme le « Gold standard ».

Les résultats ont été exprimés en médiane [minimale ; maximale]. Le test de Mann Whitney a été utilisé pour comparer les données cliniques et paracliniques de différents groupes de patients :

1/ Comparaison du groupe de patients avec suspicion de tuberculose ayant eu au maximum 2 prélèvements respiratoires au groupe de patients avec suspicion de tuberculose ayant au moins 3 prélèvements respiratoires.

2/ Parmi les patients ayant eu au moins 3 prélèvements respiratoires, comparaison du groupe de patients tuberculeux dont seul le 3^{ème} prélèvement était positif (en ED ou culture) au groupe de patients tuberculeux dont le diagnostic était obtenu par l'un des 2 premiers prélèvements (ED ou culture).

Un test de Chi 2 ou un test de Fischer étaient utilisés pour l'analyse des données nominatives. Une valeur de $p \leq 0,05$ était considérée comme significative.

Résultats

Résultats des prélèvements respiratoires à la recherche de tuberculose pulmonaire au CHRU de Tours.

Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2014, 15554 prélèvements à la recherche de mycobactéries ont été réalisés au CHRU de Tours, qu'ils soient respiratoires, osseux, cutanés, sanguins, digestifs, urinaires, cérébrales, ganglionnaires, médullaires ou péricardiques (Fig. 1).

Parmi eux, 6987 (44,9%) étaient des expectorations ou des tubages gastriques (prélèvements respiratoires) réalisés chez 2443 patients (Fig. 1). Mille deux-cents soixante-seize (52,2%) patients avaient eu au moins 3 prélèvements respiratoires correspondant à 4499 (64,4%) prélèvements. Mille cent soixante-sept (47,8%) patients avait eu un et/ou 2 prélèvements soit l'équivalent de 2185 (31,3%) expectorations et/ou tubages gastriques (Fig. 1).

Au total, 371 prélèvements respiratoires étaient positifs pour une mycobactérie en culture (Fig. 1) :

- Deux cent trente-sept (soit 63,9%) prélèvements réalisés chez 117 patients correspondaient à une culture positive pour une mycobactérie atypique. Dix-neuf de ces patients présentaient 65 ED positifs (Fig. 1).
- Cent trente-quatre (soit 36,1%) des prélèvements ayant une culture respiratoire positive contenaient une mycobactérie du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Quarante-vingt-sept (64,9%) de ces prélèvements avaient un ED positif (Fig. 1 et Tableau 1).

Caractéristiques de la population de patients tuberculeux au CHRU de Tours

Un total de 64 patients était diagnostiqué avec une tuberculose pulmonaire maladie prouvée par la culture durant ces 5 ans. Dans 63 cas, le pathogène retrouvé était *Mycobacterium tuberculosis* et dans 1 cas, le pathogène était *Mycobacterium africanum*. Les caractéristiques de notre population

tuberculeuse sont rapportées Tableau 2. Quarante-trois patients étaient des hommes (67,2%). L'âge médian était de 37 ans (1 ; 87). Trente-trois patients (55,6%) étaient d'origine française, 31 (48,4%) étaient étrangers. Parmi eux, 14 patients (21,9%) provenaient d'Afrique sub-saharienne, 5 patients (7,8%) du Maghreb, 3 (4,7%) d'Extrême-Orient, 8 (12,5%) de l'Europe de l'est et 1 (1,6%) provenait des Caraïbes. Onze patients (17,2%) avaient un antécédent personnel de tuberculose pulmonaire tandis que 5 patients (7,8%) avaient un antécédent familial de tuberculose pulmonaire. Dix-huit patients (28,1%) étaient immunodéprimés. Parmi eux, 7 patients (10,9%) étaient atteints du virus du VIH et 2 patients (3,1%) avaient reçu une biothérapie. Cinq patients (7,8%) étaient diabétiques, 4 (6,3%) avaient une insuffisance rénale chronique, 2 (3,1%) une maladie respiratoire sous-jacente et 24 patients (37,5%) étaient tabagiques.

Trente-sept patients tuberculeux sur 64 (57,8%) avaient au moins un ED positif (tableau 3). L'ED était positif pour 33/37 patients (89,2%) au premier prélèvement, pour 2/37 patients (5,4%) au deuxième et pour 2 /37 patients (5,4%) au troisième. Parmi les 64 patients avec une tuberculose pulmonaire prouvée par la culture, 49 (76,5%) avaient une culture positive dès le premier prélèvement, 8 patients (12,5%) dès le deuxième et 7 patients (10,9%) au troisième.

Comparaison du groupe de patients ayant bénéficié d'un maximum de 2 prélèvements respiratoires au groupe de patients ayant bénéficié d'au moins 3 prélèvements respiratoires au CHRU de Tours.

Dans le groupe des patients (n=1167) ayant réalisé moins de 3 prélèvements, 26 prélèvements avaient un ED et une culture positive et 3 avaient uniquement une culture positive. Concernant les patients (n=1276) du groupe ayant réalisés 3 prélèvements ou plus, 61 prélèvements avaient un ED et une culture positive et 44 avaient uniquement une culture positive (Fig. 1 et Tableau 4). Ces prélèvements correspondaient à 18 des 64 patients tuberculeux (28,1%) avec moins de 3 prélèvements respiratoires collectés et à 46 (71,9%) des patients tuberculeux ayant eu au moins 3 prélèvements respiratoires. Parmi les 18 patients du groupe avec moins de 3 prélèvements collectés,

15 avaient un ED et une culture positive et 3 patients seulement avaient une culture positive. Dans le groupe 3 prélèvements ou plus, 22 avaient un ED et une culture positive et chez 24 patients la culture seule faisait le diagnostic de tuberculose (Fig. 1).

La comparaison de patients ayant soumis au laboratoire au moins 3 prélèvements (groupe 1, n= 46) avec ceux ayant soumis moins de 3 prélèvements respiratoires (groupe 2, n=18) est rapportée dans les Tableaux 5 et 5 bis. Le groupe 1 avait une tendance à avoir moins de BAAR à l'ED (52,2 % contre 16,2%, p=0,006). Le groupe 2 avait plus souvent une radiographie thoracique normale (4 patients, 22,2% contre 8,69%, p=0,037) mais les patients de ce groupe ont tous bénéficié d'un scanner thoracique qui se révélait pathologique. En effet, on retrouvait pour un premier patient des images nodulaires excavées bilatérales. Pour le second, il existait des adénopathies sus-claviculaires et micronodulaires, pour le 3^e, un syndrome de masse nécrotique et un nodule lobaire supérieur droit, et le 4^e patient présentait un tableau de bronchiolite du lobe supérieur droit. Il n'y avait pas de différence significative parmi les autres caractéristiques comparées.

Sensibilité, spécificité, VPP et VPN de l'ED au CHRU de Tours

La sensibilité et la spécificité de l'ED pour les patients avec moins de 3 prélèvements étaient respectivement de 83,3 % et 99,6%. La VPN et la VPP étaient de 99,7% et 78,9%.

Pour les patients avec au moins 3 prélèvements, la sensibilité était de 47,8% et la spécificité de 98,7%. La VPN et la VPP étaient respectivement de 98% et 59,5%.

Pour les 46 patients avec au moins 3 prélèvements, la VPN et la sensibilité au 1^{er}, 2^e et 3^e prélèvement sont répertoriés dans le Tableau 6. La sensibilité de l'ED au 1^{er} prélèvement était de 39,1%. Elle augmentait de 4,3% pour le 2^e et pour le 3^e prélèvement. La VPN du 1^{er} prélèvement était de 98,9%. La VPN augmentait de 0,6% entre le 1^{er} et le 2^e prélèvement et de 0,1% entre le 2^e et 3^e prélèvement.

Comparaison des patients ayant uniquement le 3^e prélèvement positif avec les autres patients ayant une tuberculose

La comparaison des 7 patients ayant uniquement le 3^e prélèvement CMT positif avec les 57 autres patients CMT positif est représentée Tableaux 7 et 7 bis. Ces 7 patients avaient une tendance à être plus jeune (25 vs 38 ans, $p=0,057$). Deux patients avaient moins de 18 ans. Ils étaient plus souvent étrangers (85,7% vs 43,9%, $p= 0,0152$) et avaient moins de BAAR à l'ED (28,6% vs 61,4%, $p=0,034$). Un patient avait un antécédent personnel de tuberculose et un autre un antécédent familial de tuberculose. Un seul était immunodéprimé (transplanté hépatique) et avait une insuffisance rénale chronique. Un patient était diabétique. Aucun n'avait de maladie respiratoire sous-jacente. Le contexte diagnostique était le plus souvent spontané en hospitalisation (5 sur 7 patients) c'est-à-dire en dehors d'un dépistage ou d'une enquête autour d'un cas. Deux patients sur 7 étaient asymptomatiques. Chez 2 patients, la radiographie thoracique était normale et chez un patient, une miliaire radiographique était constatée. Aucun patient n'avait de caverne radiologique. On constatait un épanchement pleural sur 2 radiographies de patients. Quatre patients avaient une atteinte extra-pulmonaire : il était identifié 3 atteintes ganglionnaires, 2 atteintes pleurales et 1 atteinte osseuse (spondylodiscite). Cinq patients sur sept avaient un ED à la recherche de BAAR négatif. Les 2 ED positifs l'étaient avec une faible quantité de BAAR (1 à 10 BAAR tous les 100 champs chacun). Deux des 5 patients BAAR négatif avaient un diagnostic de tuberculose portée par la positivité d'un examen autre que respiratoire (une biopsie pleurale et une biopsie osseuse). En ce qui concerne les 3 autres patients BAAR négatif, ils avaient tous bénéficié d'une tomodensitométrie (TDM) thoracique devant la forte suspicion clinique de tuberculose. Leurs caractéristiques scannographiques confortaient la suspicion de tuberculose. Deux de ces 3 patients avaient eu une fibroscopie bronchique avec aspiration qui se révélait positive en culture pour *Mycobacterium tuberculosis* mais BAAR négatif. Pour les 2 patients BAAR positif à l'ED au 3^e prélèvement, la suspicion de tuberculose était forte : le 1^{er} patient avait une radiographie thoracique lue comme normale mais la TDM thoracique montrait de multiples formations ganglionnaires d'aspect collecté associées à un

infiltrat micronodulaire branché du segment supérieur du lobe inférieur gauche, dans un contexte d'une IDR phlycténulaire. En ce qui concerne le 2^e patient, son origine ethnique (Europe de l'est) et sa radiographie thoracique typique (infiltrat de l'apex du lobe supérieur gauche) faisaient suspecter fortement une tuberculose et il a bénéficié par la suite d'une aspiration bronchique avec un ED positif à 1 à 10 BAAR tous les 10 champs.

Discussion

Dans notre étude, la culture de mycobactéries permettait d'affirmer le diagnostic de tuberculose dans 76,5% des cas au premier prélèvement et respectivement 12,5% et 10,9% des cas au 2^e et au 3^e prélèvement. La VPN des patients ayant eu 3 prélèvements augmentait de 0,6% entre le premier et le second et seulement de 0,1% entre le 2^e et 3^e prélèvement. Les 7 patients dont le 3^e prélèvement était nécessaire pour le diagnostic de tuberculose étaient des patients jeunes provenant de pays de forte endémie et était peu bacillifères avec des suspicions clinico-radiologiques fortes de tuberculose pulmonaire.

Réalisation de 2 ou 3 prélèvements pour poser le diagnostic de tuberculose en CMT

Dans notre centre, la culture de *Mycobacterium tuberculosis complex* est réalisée en utilisant le milieu liquide MGIT et le milieu solide de Lowenstein-Jensen. Il est maintenant reconnu qu'en combinant les 2 milieux, une meilleure sensibilité est obtenue (13).

La culture de mycobactérie a permis d'établir le diagnostic de tuberculose chez 76,5% des patients de notre population au premier prélèvement, suivi de 12,5% pour le 2^e et 10,9% pour le troisième. Dans une étude américaine similaire à la nôtre, la fréquence de la culture positive pour *Mycobacterium tuberculosis* était de 67% pour le premier prélèvement, 28% pour le deuxième et seulement 5% pour le 3^e (11).

Définition et évaluation de la contagiosité

Selon Le Haut Comité de Santé Publique (HCSP), une tuberculose est potentiellement contagieuse « s'il y a des bacilles tuberculeux dans l'expectoration. La tuberculose n'est donc en principe contagieuse que dans sa forme pulmonaire. Les formes extra-pulmonaires ne sont qu'exceptionnellement contagieuses. En pratique la contagiosité est définie par la présence de BAAR à l'ED de l'expectoration. La contagiosité est beaucoup plus faible si l'ED de l'expectoration est négatif et que seule la culture est positive. » (14).

La méthode utilisée pour l'ED dans notre centre était la coloration de Ziehl-Neelsen. Or, la technique de coloration par fluorochrome (coloration à l'auramine) semble plus performante que la technique de Ziehl-Neelsen: sensibilité supérieure 52 à 97% vs 32 à 94%($p<0,001$) et spécificité équivalente 94 à 100% ($p<0,21$) (15). Dans notre population de patients atteints d'une tuberculose pulmonaire, 28,7 % était immunodéprimés et 10,9% était séropositifs pour le VIH. Deux études ont évalué la précision de la microscopie par fluorescence chez des patients infectés par le VIH. Dans une étude (339 patients) utilisant la culture de mycobactéries, la sensibilité de l'ED par fluorescence était 2 fois plus élevée que la microscopie conventionnelle (microscopie par fluorescence : sensibilité 73%, spécificité 100%, microscopie conventionnelle : sensibilité 36%, spécificité 100%)(16). Une 2^e étude a montré une augmentation de 26% du rendement de la microscopie par fluorescence par rapport à la microscopie conventionnelle chez des patients infectés par le VIH dont une tuberculose pulmonaire était suspectée sur des arguments cliniques et radiologiques (17).

Le rendement et la sensibilité de l'ED pour le diagnostic de tuberculose

Dans notre étude, la sensibilité (nombre de prélèvements avec BAAR positifs divisé par le nombre total de prélèvements avec CMT positive) de l'ED des patients ayant eu 3 expectorations ou tubages gastriques est plus faible (47,8%) que chez les patients ayant eu moins de 3 prélèvements (83,3%). En effet, le nombre des ED dans ce dernier groupe était plus important. On peut ainsi émettre l'hypothèse que des BAAR positifs à l'ED ont dû dissuader les cliniciens de collecter davantage de prélèvements et constitue ainsi une limite à notre étude.

Le rendement de l'ED est le nombre de patients avec BAAR positifs sur un prélèvement divisé par le nombre total de patients avec au moins un prélèvement avec BAAR positifs. Parmi les 37 patients de notre étude avec un ED positif, la présence de BAAR était observée chez 89,2% des patients au premier prélèvement. Le rendement augmentait de 5,4% au deuxième prélèvement et de 5,4% au troisième. Nos résultats sont comparables à une autre étude réalisée aux Etats-Unis, où 19 sur 27 patients avait un ED positif. Dix-sept/19 (89,5%) patients étaient positifs au premier frottis,

1/19 (5,3%) était identifié au deuxième frottis et 1/19 (5,3%) au troisième (18). Dans une seconde étude effectuée dans 42 laboratoires de 4 pays avec une forte incidence de cas de tuberculose (Bénin, Mali, Nicaragua et Sénégal), le rendement de l'analyse d'un 3^e frottis augmentait de 0,7 à 7,2% par rapport à 2 prélèvements (19).

Mase et al ont réalisé une revue de la littérature évaluant le rendement diagnostique et la sensibilité de chacun des 3 prélèvements respiratoires à partir de 37 études réalisées dans 9 pays de faible endémie et 26 de forte endémie (10). Le rendement du 3^e échantillon à l'ED par rapport aux deux premiers (dans les études utilisant l'ensemble des cas BAAR positifs comme dénominateur) ainsi que l'augmentation de la sensibilité (dans les études utilisant l'ensemble des cas à culture positive comme dénominateur) étaient les principaux résultats recherchés. Les analyses par sous-groupes suggéraient que le rendement supplémentaire moyen et/ou l'augmentation de la sensibilité du 3^e échantillon se situait entre 2% et 5%. Dans notre étude, le gain de sensibilité du 2^e et 3^e prélèvement était de 4,3%.

La VPN de l'ED pour évaluer la contagiosité

Dans notre étude, la grande majorité des patients avec une tuberculose pulmonaire maladie prouvée par la culture ayant réalisé 3 prélèvements respiratoires (3 jours de suite), qui avaient un ED négatif sur les 3 frottis et pour lesquels il y a eu une levée de l'isolement respiratoire, étaient identifiés dès le premier prélèvement. La VPN de l'examen microscopique augmentait de 0,6% entre le 1^{er} et 2^e prélèvement et de 0,1% entre le 2^e et 3^e prélèvement. Mathew et al. montraient dans leur étude réalisée dans l'état du New-Jersey aux Etats-Unis sur une population de patients atteints d'une tuberculose pulmonaire et qui avaient eu 3 expectorations consécutives, une augmentation de la VPN de 0,2% entre le 1^{er} et le 2^e prélèvement mais aussi entre le 2^e et le 3^e prélèvement (18). Ceci suggère que le bénéfice de ce 3^e prélèvement doit être pondéré par le coût des jours supplémentaires d'hospitalisation d'un patient en isolement respiratoire. En effet, il est important de réduire les frais d'hospitalisation tels que ceux générés par les placements inutiles des patients en

isolement respiratoire tout en assurant dans le même temps que le risque de transmission de la tuberculose à d'autres patients ou aux professionnels de santé ne soit pas augmenté. Craft et al. suggèrent dans leur étude réalisée en Caroline du Nord, que de passer de 3 à 2 ED négatifs avant la levée de l'isolement n'entraînerait pas de risque supplémentaire de transmission de la tuberculose (20). Seuls 2 patients dans notre étude avait un ED positif seulement au 3^e prélèvement mais avec peu de BAAR à l'ED et un risque faible de contagiosité. Pour ces 2 patients, le tableau clinique et radiologique faisait fortement suspecter une tuberculose et une fibroscopie bronchique aurait pu être proposée à la place du 3^{ème} prélèvement.

Evaluation de la charge de travail supplémentaire d'un 3^e prélèvement

Dans une étude prospective menée par Bonnet et al. au Kenya en 2007, la diminution du nombre d'ED analysés réduisait la charge de travail du laboratoire d'environ 1/3 (21). Dans une autre étude menée dans 30 et 24 laboratoires respectivement d'Ouganda et de Moldavie, le rendement supplémentaire d'une analyse d'un troisième prélèvement à l'examen microscopique était de 4% en Moldavie et 3% en Ouganda correspondant respectivement à l'examen de 273 (IC 95% 200-389) et de 175 (IC 95% ; 153-222) prélèvements. Pour un microscopiste employé à plein temps, il faudrait une moyenne de 11 jours (8-15) en Moldavie et de 8 jours (7-9) en Ouganda pour diagnostiquer un cas supplémentaire de tuberculose avec un 3^e frottis (22).

Depuis 2007, l'OMS propose des critères pour la recommandation de l'analyse de 2 crachats au lieu de 3 (23). En effet, la réduction du nombre de prélèvements respiratoires examinés pour les patients suspects de tuberculose de 3 à 2 prélèvements doit être recommandée seulement pour les pays ayant des laboratoires avec un système bien établi de contrôle qualité interne et externe de l'ED comme celle pratiquée dans le laboratoire de bactériologie du CHRU de Tours. Cette politique a pour but de diminuer son coût et la charge de travail des laboratoires. Les pays ne souhaitant pas instaurer la nouvelle politique de 2 prélèvements ou n'ayant pas de système de contrôle qualité

fonctionnel peuvent utiliser la politique de 3 prélèvements respiratoires pour faire le diagnostic de tuberculose.

Deux prélèvements respiratoires le même jour

Jusqu'en 2007, l'OMS recommandait que les patients suspects de tuberculose fournissent 3 prélèvements respiratoires consécutifs sur 2 jours avec un prélèvement respiratoire immédiatement dès l'arrivée, un prélèvement le matin et un autre prélèvement plus tard dans la journée du lendemain. Cette recommandation a pu être réduite à 2 prélèvements respiratoires sur 2 jours (une expectoration immédiatement à l'arrivée et une le lendemain matin) dès 2007 pour les pays qui avaient adopté la politique de 2 frottis pour le diagnostic de tuberculose. Davis et al. ont mené une revue de la littérature et une méta-analyse sur 8 études réalisées sur 7771 patients suspects de tuberculose provenant de pays à faible revenus, comparant la précision de la réalisation du diagnostic microscopique des prélèvements respiratoires prélevés le même jour contre celle prélevée 2 jours de suite (24). L'examen de 2 frottis (avec la coloration de Ziehl-Neelsen) réalisés le même jour avait la même sensibilité (64% ; IC 95 % (60 à 90%) vs 63 % (68-58%)) et la même spécificité (98% (97 à 99%) vs 98% (97 à 99 %)) que l'examen de 2 frottis réalisés 2 jours de suite. Cette étude suggère que l'ED de prélèvements réalisés le même jour pourrait avoir des bénéfices pour plusieurs groupes de patients: ceux atteints de tuberculose-maladie (permettant la réduction du coût et un diagnostic précoce), ceux suspects de tuberculose mais non malades (réduction du coût et élimination précoce du diagnostic) et pour les programmes de lutte contre la tuberculose dans les pays à forte endémie (moins de visites pour les patients suspects de tuberculose, moins de patients avec une tuberculose bacillifère perdus de vue).

De cette étude, l'OMS a émis en 2011 des recommandations: « les pays qui ont adopté la politique de 2 frottis prélevés 2 jours de suite pour le diagnostic de tuberculose peuvent envisager de passer à 2 frottis prélevés le même jour, en particulier dans les milieux ou les patients sont susceptibles de passer outre le processus du diagnostic. Les pays qui utilisent toujours la stratégie diagnostique de 3

frottis devraient envisager un changement progressif vers la stratégie diagnostique de prélèvements réalisés en un seul jour, une fois que les systèmes de contrôle qualité interne et externe seront mis en place. Il est indispensable d'avoir au niveau du pays une programmation, une logistique opérationnelle avant que cette stratégie diagnostique ne soit envisagée.» (25).

Population nécessitant la réalisation de 3 prélèvements respiratoires

Nous n'avons pas retrouvé d'information dans la littérature permettant d'identifier une population particulière qui nécessiterait la réalisation de 3 plutôt que 2 prélèvements respiratoires. Dans notre étude, seul le 3^e prélèvement faisait le diagnostic de tuberculose pour 7 patients sur 64 (10,9%). Il est apparu que les patients de ce groupe étaient des patients plus jeunes ($p=0,057$). Ils étaient plus souvent originaires de pays de forte endémie ($p=0,0152$) et étaient moins bacillifères ($p=0,034$). Aucun n'avait d'excavation radiologique, un était immunodéprimé, un avait une miliaire radiologique et quatre avaient une atteinte extra-pulmonaire associée. Ces observations peuvent expliquer le caractère peu bacillifère de nos 7 patients. Cependant, les tableaux clinico-radiologiques de ces 7 patients étaient suffisamment évocateurs de tuberculose pulmonaire pour qu'une fibroscopie bronchique soit proposée rapidement sans la réalisation du 3^{ème} prélèvement. Malgré un regard a posteriori, il nous semble que le diagnostic de tuberculose chez ces 7 patients aurait dans tous les cas été porté même sans la réalisation du 3^{ème} prélèvement respiratoire.

Limites de l'étude

Notre étude présente des limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective. Les éléments qui ont un impact sur la sensibilité de l'analyse bactériologique des expectorations n'ont pas pu être vérifiés, notamment les critères de qualité des prélèvements tels que la purulence et le volume des expectorations > 5 ml. Cependant, les personnels de notre laboratoire sont formés à reconnaître ces éléments (26–28). La sensibilité des 2 groupes de tuberculose (le groupe moins de 3 prélèvements réalisés et le groupe 3 ou plus prélèvements réalisés) est différente, probablement du fait que la présence de BAAR positifs à l'ED dans le groupe moins de 3 prélèvements a dû dissuader

les cliniciens de réaliser des prélèvements supplémentaires et ainsi créer un biais de recrutement. Ce biais de recrutement explique donc aussi la présence plus importante de sujets moins bacillifères dans le groupe 3 prélèvements ou plus. L'effectif de notre population tuberculeuse est faible malgré une étude menée sur 5 ans, du fait de la faible incidence de la tuberculose en région Centre.

Conclusion

Le bénéfice de la réalisation d'un 3^e prélèvement respiratoire pour le diagnostic et l'évaluation de la contagiosité d'une tuberculose pulmonaire dans notre étude est très faible. Devant la faible incidence de la tuberculose en France (7,6 cas/100000 en 2012 selon l'InVS)(29), la nécessité de réaliser 3 prélèvements respiratoires notamment avant la levée de l'isolement doit être rediscutée.

Une étude médico-économique en France pourrait être intéressante pour conforter notre hypothèse. Nous pourrions proposer la limitation de la réalisation d'expectorations ou tubages gastriques à 2 prélèvements au sein du CHRU de Tours (si possible dans les 24 premières heures d'hospitalisation) pour porter le diagnostic de tuberculose pulmonaire ou pour éliminer le risque de contagiosité en cas de négativité de l'ED et de la culture. Cela permettrait une levée de l'isolement respiratoire plus rapidement en cas de négativité de l'ED (un gain de 1 à 2 jours d'isolement) et réduirait probablement le temps d'hospitalisation. Les résultats de ce travail couplés à une étude de coûts-bénéfices permettraient d'évaluer au mieux le bénéfice de la réalisation de 2 prélèvements respiratoires dans le diagnostic de tuberculose pulmonaire. L'identification de la population qui nécessiterait malgré tout au moins 3 prélèvements respiratoires pour le diagnostic de tuberculose pulmonaire reste à affiner.

Bibliographie

1. Global tuberculosis report 2014 , WHO [Internet]. [cited 2015 Aug 20]. Available from: http://www.who.int.gate2.inist.fr/tb/publications/global_report/gtbr14_main_text.pdf
2. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJD. Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review. Pai M, editor. PLoS ONE. 2011 Apr 4;6(4):e17601.
3. BEH InVS 2015 [Internet]. [cited 2015 Aug 20]. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/9-10/pdf/2015_9-10_3.pdf
4. International standards for tuberculosis care 2014 [Internet]. [cited 2015 Aug 20]. Available from: http://www.who.int.gate2.inist.fr/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf
5. PREMIERES PROPOSITIONS DU COMITE NATIONAL D'ELABORATION DU PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE - prog_tuberculose_2007_2009.pdf [Internet]. [cited 2015 Aug 20]. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/prog_tuberculose_2007_2009.pdf
6. untitled - 07-029_tuberculose-guide_edite_sans_lap.pdf [Internet]. [cited 2015 Aug 20]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-029_tuberculose-guide_edite_sans_lap.pdf
7. Bates JH. Diagnosis of Tuberculosis. CHEST J. 1979 Dec 1;76(6_Supplement):757–63.
8. Andrews RH, Radhakrishna S. A comparison of two methods of sputum collection in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Tubercle. 1959 Jun;40:155–62.
9. Wolinsky E. Statement of the Tuberculosis Committee of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1993 Jan 5;16(5):627–8.
10. Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2007 May;11(5):485–95.
11. Nelson SM, Deike MA, Cartwright CP. Value of Examining Multiple Sputum Specimens in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. J Clin Microbiol. 1998 Jan 2;36(2):467–9.
12. WHO | TB diagnostics and laboratory strengthening - WHO policy [Internet]. [cited 2015 Sep 28]. Available from: http://www.who.int.gate2.inist.fr/tb/laboratory/policy_diagnosis_pulmonary_tb/en/
13. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-Analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without Solid Media, for Detection of Mycobacteria. J Clin Microbiol. 2004 May;42(5):2321–5.

14. HCSP. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 Oct [cited 2015 Sep 28]. Available from: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=391>
15. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2006 Sep;6(9):570–81.
16. Kivihya-Ndugga LEA, van Cleeff MRA, Githui WA, Nganga LW, Kibuga DK, Odhiambo JA, et al. A comprehensive comparison of Ziehl-Neelsen and fluorescence microscopy for the diagnosis of tuberculosis in a resource-poor urban setting. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2003 Dec;7(12):1163–71.
17. Prasanthi K, Kumari AR. Efficacy of fluorochrome stain in the diagnosis of pulmonary tuberculosis co-infected with HIV. *Indian J Med Microbiol*. 2005 Jan 7;23(3):179.
18. Mathew P, Kuo Y-H, Vazirani B, Eng RHK, Weinstein MP. Are Three Sputum Acid-Fast Bacillus Smears Necessary for Discontinuing Tuberculosis Isolation? *J Clin Microbiol*. 2002 Jan 9;40(9):3482–4.
19. Rieder HL, Chiang CY, Rusen ID. A method to determine the utility of the third diagnostic and the second follow-up sputum smear examinations to diagnose tuberculosis cases and failures. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2005 Apr;9(4):384–91.
20. Craft DW, Jones MC, Blanchet CN, Hopfer RL. Value of Examining Three Acid-Fast Bacillus Sputum Smears for Removal of Patients Suspected of Having Tuberculosis from the 'Airborne Precautions' Category. *J Clin Microbiol*. 2000 Jan 11;38(11):4285–7.
21. Bonnet M, Ramsay A, Gagnidze L, Githui W, Guerin PJ, Varaine F. Reducing the number of sputum samples examined and thresholds for positivity: an opportunity to optimise smear microscopy. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2007 Sep;11(9):953–8.
22. Katamba A, Laticevschi D, Rieder HL. Efficiency of a third serial sputum smear examination in the diagnosis of tuberculosis in Moldova and Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2007 Jun;11(6):659–64.
23. Microsoft Word - Proposed reduction of smears STAG 2007 _FIN_.doc - reduction_of_smears.pdf [Internet]. [cited 2015 Aug 18]. Available from: http://www.who.int.gate2.inist.fr/tb/laboratory/reduction_of_smears.pdf
24. Davis JL, Cattamanchi A, Cuevas LE, Hopewell PC, Steingart KR. Diagnostic accuracy of same-day microscopy versus standard microscopy for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 Feb;13(2):147–54.
25. WHO | Same-day diagnosis of tuberculosis by microscopy [Internet]. [cited 2015 Aug 18]. Available from: http://www.who.int.gate2.inist.fr/tb/publications/2011/tb_microscopy_9789241501606/en/

26. Warren JR, Bhattacharya M, De Almeida KN, Trakas K, Peterson LR. A minimum 5.0 ml of sputum improves the sensitivity of acid-fast smear for Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1559–62.
27. Alisjahbana B, van Crevel R, Danusantoso H, Gartinah T, Soemantri ES, Nelwan RHH, et al. Better patient instruction for sputum sampling can improve microscopic tuberculosis diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2005 Jul;9(7):814–7.
28. Yoon SH, Lee NK, Yim JJ. Impact of sputum gross appearance and volume on smear positivity of pulmonary tuberculosis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:172.
29. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2015 Aug 6]. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2014/20/2014_20_2.html

Figure et tableaux

Figure 1 : population sélectionnée dans l'étude

ED= examen microscopique direct

CMT = culture de *Mycobacterium tuberculosis*

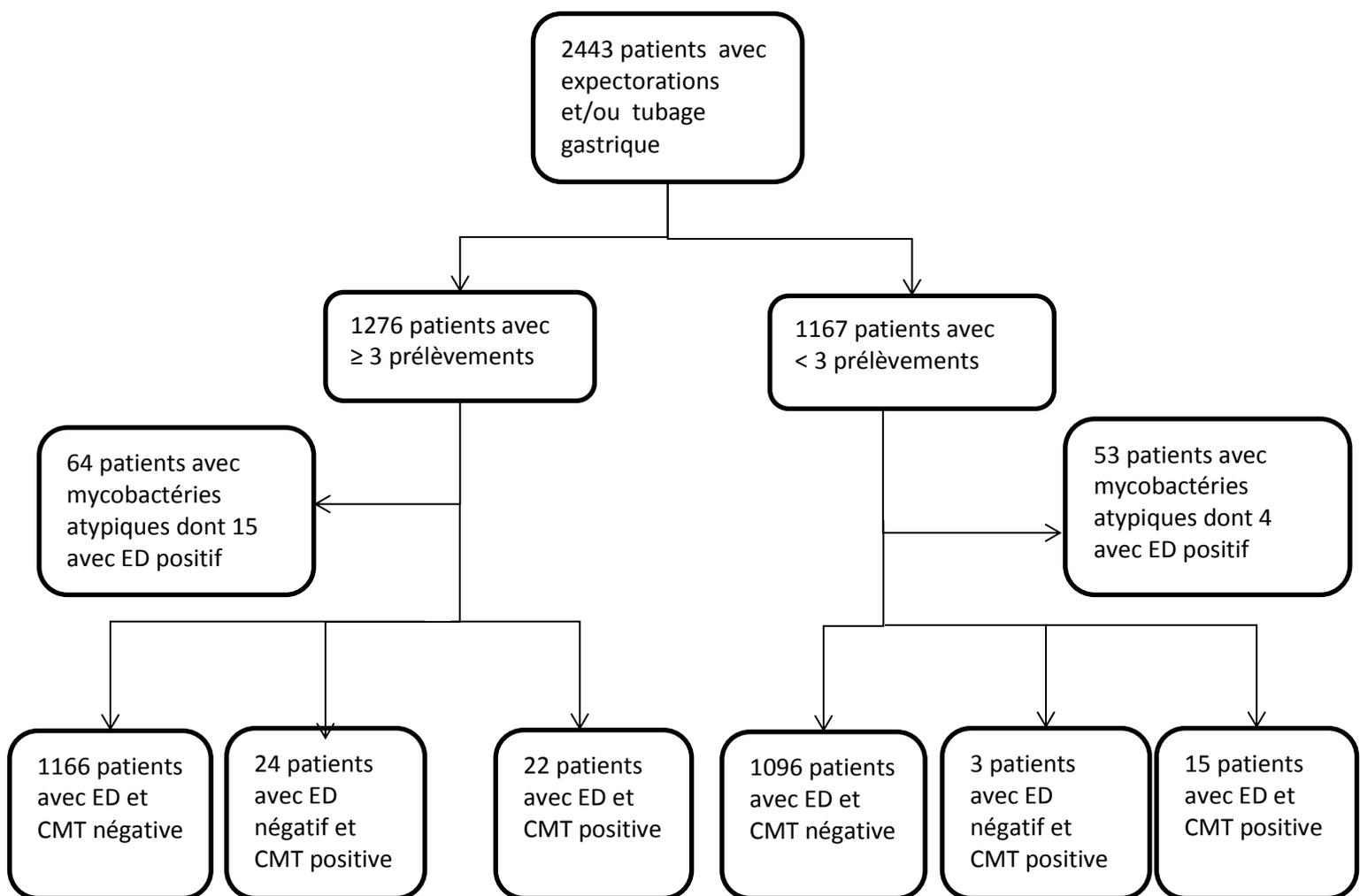


Tableau 1 : Résultats de la totalité des prélèvements respiratoires collectés

culture de <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>				
		Positive	négative	Total
Examen direct	Positif	87	65	152
	Négatif	47	6314	6361
	Total	134	6379	6513

Tableau 2: caractéristiques de la population tuberculeuse.

caractéristiques de la population tuberculeuse	patients n=64 (%)
Homme	43 (67,2)
Age médian (années)	37 (1;87)
Origine	
Française	33 (55,6)
Afrique sub-saharienne	14 (21,9)
Europe de l'est	8 (12,5)
Asie	3 (4,7)
Maghreb	5 (7,8)
Caraïbes	1 (1,6)
Antécédent tuberculose personnelle	11 (17,2)
Antécédent tuberculose familiale	5 (7,8)
Comorbidités	
Immunodépression	18 (28,1)
VIH	7 (10,9)
Biothérapie	2 (3,1)
Autres immunosuppresseurs	8 (12,5)
Autres immunodépressions	7 (10,9)
Diabète	5 (7,8)
Insuffisance rénale chronique	4 (6,3)
Insuffisance cardiaque	3 (4,7)
Maladie respiratoire	2 (3,1)
Tabac	24 (37,5)
Ethylisme chronique	10 (15,6)

Tableau 3 : Résultats de l'examen direct et de la culture des prélèvements par ordre de soumission au laboratoire pour le diagnostic de tuberculose

Culture	Examen direct		Total
	positif	négatif	
positive	37	27	64
Au 1er prélèvement	33	16	49
Au 2e prélèvement	2	6	8
Au 3e prélèvement	2	5	7

Tableau 4 : Résultats des prélèvements respiratoires collectés pour le groupe <3 prélèvements par patient et le groupe ≥3 prélèvements par patient. Les prélèvements avec examen microscopique direct positif et culture négative correspondent à des prélèvements positifs à mycobactérie atypique.

	groupe <3 prélèvements			Groupe ≥3 prélèvements		
Examen direct	culture de <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>					
	positive	négative	Total	positive	Négative	Total
Positif	26	5	31	61	60	121
Négatif	3	2029	2032	44	4285	4329
Total	29	2029	2063	105	4285	4450

Tableau 5 : Comparaison des patients ayant ≥ 3 prélèvements (groupe 1) avec les patients ayant <3 prélèvements respiratoires (groupe 2).

	Groupe 1 n=46 patients (%)	Groupe 2 n =18 patients (%)	p (IC 95%)
Homme	29 (63,0)	14 (77,8)	0,537
Age médian (années)	35,5 (1;87)	42 (21;79)	0,738
Origine			0,048
Française	23 (50,0)	10 (55,6)	
Asie	3 (6,52)	0	
Europe de l'est	6 (13,0)	2 (11,1)	
Maghreb	1 (2,17)	4 (22,2)	
Afrique sub-saharienne	12 (26,1)	2 (11,1)	
Caraïbes	1 (2,17)	0	
Mode de vie			
Sans Domicile Fixe (SDF)	2 (4,35)	1 (5,56)	0,543
Vie en collectivité	10 (21,7)	2 (11,1)	0,472
Familiale	27 (58,7)	11 (61,1)	1
Individuel	5 (10,9)	4 (22,2)	0,254
Inconnu	2 (4,35)	0	0,766
Voyage	15 (32,6)	5 (27,8)	
Antécédents			
Immunodépression	12 (26,1)	6 (33,3)	0,694
VIH	4 (8,69)	3 (16,7)	0,667
Biothérapie	2 (4,35)	0	1
Autre traitement immunosuppresseur	5 (10,9)	3 (16,7)	0,667
Autre immunodépression	3 (6,52)	4 (22,2)	0,0722
Insuffisance rénale chronique	3 (6,52)	1 (5,56)	1
Insuffisance cardiaque	3 (6,52)	0	0,544
Diabète	4 (8,69)	1 (5,56)	1
Maladie respiratoire	2 (4,35)	0	1
Antécédent personnel de tuberculose	7 (15,2)	4 (22,2)	0,583
Antécédent familial de tuberculose	3 (6,52)	2 (11,1)	1
Vaccination BCG	3 (6,52)	3 (16,7)	0,709
IDR positive	9 (19,6)	3 (16,7)	0,464
Interféron γ positif	9 (19,6)	2 (11,1)	0,243
Tabac	14 (30,4)	10 (55,6)	0,824
Ethylisme chronique	6 (13,0)	4 (22,2)	0,137
Contexte du diagnostic			
Autour d'un cas	3 (6,52)	1 (5,56)	0,709
Dépistage	7 (15,2)	0	1
Spontanée	36 (78,3)	17 (94,4)	0,162

Tableau 5 bis: Comparaison des patients ayant ≥ 3 prélèvements (groupe 1) avec les patients ayant <3 prélèvements respiratoires (groupe 2).

BAAR = bacille acido-alcool résistants

	groupe 1 n=46 patients (%)	groupe 2 n =18 patients (%)	p (IC 95%)
Clinique			
Asymptomatique	7 (15,2)	0	0,247
Altération de l'état général	30 (65,2)	13 (72,2)	0,309
Fièvre	25 (54,3)	6 (33,3)	0,541
Toux	26 (56,5)	13 (72,2)	0,245
Hémoptysie	4 (8,69)	1 (5,56)	0,389
Expectoration	9 (19,6)	7 (38,9)	1
Sueur	11 (23,9)	10 (55,6)	0,131
Signes radiologiques			
Radiographie normale	4 (8,69)	4 (22,2)	0,037
Miliaire	5 (10,9)	1 (5,56)	0,168
Excavation	8 (17,4)	8 (44,4)	0,644
Localisation aux apex	21 (45,6)	8 (44,4)	0,240
Infiltrat	23 (50,0)	12 (66,7)	0,412
Epanchement	7 (15,2)	2 (11,1)	0,896
Quantité de BAAR			0,006
ED négatif	24 (52,2)	3 (16,7)	
1 à 10 BAAR/100 champs	8 (17,4)	0	
1 à 10 BAAR/10 champs	4 (8,69)	3 (16,7)	
1 à 10 BAAR/champ	5 (10,9)	7 (38,9)	
10 à 100 BAAR/champ	1 (2,17)	1 (5,56)	
>100 BAAR/champ	4 (8,69)	4 (22,2)	

Tableau 6 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative (VPN), valeur prédictive positive (VPP) par ordre de soumission au laboratoire pour le groupe 1 (n=46 patients).

culture		1er prélèvement	2e prélèvement	3e prélèvement
culture positive n =46 patients	ED- (n=24 patients) (FN)	13	6	5
	ED+ (n=22 patients) (VP)	18	2	2
culture négative	ED -(VN)	1226	1220	1215
	ED+ (FP)	8	4	3
Se		39,10%	4,30%	4,30%
Sp		99,40%	99,70%	99,80%
VPP		69,20%	33,30%	40,00%
VPN		98,90%	99,50%	99,60%

ED = examen microscopique direct, FN = faux négatif, VP = vrai positif, VN = vrai négatif, FP =faux positif

Tableau 7 : Comparaison des 7 patients ayant uniquement le 3^e prélèvement positif avec les autres patients ayant une tuberculose

	n=7 patients(%)	n= 57 patients (%)	p (IC 95%)
Homme	3 (42,9)	30 (70)	0,204
Age médian (années)	25 (2;78)	38 (1;87)	0,057
Origine			0,0152
Française	1 (14,3)	32 (56,1)	
Asie	2 (28,6)	1 (1,8)	
Europe de l'est	2 (28,6)	6 (10,5)	
Maghreb	1 (14,3)	4 (7,0)	
Afrique sub-sahararienne	1 (14,3)	13 (22,8)	
Caraïbes	0	1 (1,8)	
mode de vie			
Sans Domicile Fixe(SDF)	1 (14,3)	2 (3,5)	0,302
Vie en collectivité	1 (14,3)	11 (19,3)	1
Familiale	3 (42,9)	35 (61,4)	0,421
Individuel	1 (14,3)	8 (14,0)	1
Inconnu	1 (14,3)	1 (1,8)	
Voyage	2 (28,6)	18 (31,6)	1
Antécédents			
Immunodépressions	1 (14,3)	17 (29,8)	0,662
VIH	0	7 (12,3)	1
Biothérapie	0	2 (3,5)	1
Autre traitement immunosuppresseur	1 (14,3)	7 (12,3)	1
Autre immunodépression	1 (14,3)	6 (10,5)	1
Insuffisance rénale chronique	1 (14,3)	3 (5,2)	0,363
Insuffisance cardiaque	0	3 (5,2)	1
Diabète	2 (28,6)	3 (5,2)	1
Maladie respiratoire	0	2 (3,5)	0,082
Antécédent personnel de tuberculose	1 (14,3)	10 (17,5)	1
Antécédent familial de tuberculose	1 (14,3)	4 (7,0)	0,405
Vaccination BCG	0	6 (10,5)	1
IDR positif	2 (28,6)	10 (17,5)	0,133
Interféron γ positif	2 (28,6)	9 (15,8)	0,144
Tabac	1 (14,3)	23 (40,4)	0,104
Ethylisme chronique	0	10 (17,5)	0,390
Contexte du diagnostic			
Autour d'un cas	1 (14,3)	3 (5,2)	0,578
Dépistage	1 (14,3)	6 (10,5)	0,378
Spontanée	5 (71,4)	48 (84,2)	0,574

Tableau 7 bis : Comparaison des 7 patients ayant uniquement le 3^e prélèvement positif avec les autres patients ayant une tuberculose

	n=7 patients(%)	n= 57 patients (%)	p (IC 95%)
Clinique			
Asymptomatique	2 (28,6)	5 (8,77)	0,592
Altération de l'état général	4 (57,1)	39 (68,4)	0,170
Fièvre	3 (42,9)	28 (49,1)	0,700
Toux	3 (42,9)	36 (63,2)	1
Hémoptysie	1 (14,3)	4 (7,0,2)	0,417
Expectoration	2 (28,6)	14 (24,6)	0,457
Sueur	1 (14,3)	20 (35,1)	1
Signes radiologiques			
Radiographie normale	2 (28,6)	6 (10,5)	0,408
Miliaire	1 (14,3)	5 (8,77)	0,254
Excavation	0	16 (28,1)	0,555
Lobe supérieur	1 (14,3)	28 (49,1)	0,172
Infiltrat	3 (42,9)	32 (56,1)	0,102
Epanchement	2 (28,6)	7 (12,3)	0,418
Quantité de BAAR			0,034
ED négatif	5 (71,4)	22 (38,6)	
1 à 10 BAAR/100 champs	2 (28,6)	6 (10,5)	
1 à 10 BAAR/10 champs	0	7 (12,3)	
1 à 10 BAAR/champ	0	12 (21,1)	
10 à 100 BAAR/champ	0	2 (3,51)	
>100 BAAR/champ	0	8 (14,0)	

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Faculté de Médecine de TOURS

Mounayar Anne-Laure

48 pages – 9 tableaux – 1 figure

Résumé :

Introduction: Depuis 8 ans l'OMS conseille de ne réaliser que 2 prélèvements respiratoires diagnostiques devant une suspicion de tuberculose pulmonaire. Malgré tout, la réalisation de 3 prélèvements reste habituelle en France. L'objectif de notre étude était d'analyser l'intérêt des 3èmes prélèvements respiratoires pour le diagnostic et l'évaluation de la contagiosité de la tuberculose chez les patients pris en charge au CHRU de Tours.

Matériels et Méthode: Nous avons réalisé une étude rétrospective des 6987 examens microscopiques et cultures provenant des expectorations ou des tubages gastriques réalisés chez 2443 patients dans le cadre de suspicion de tuberculose entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014 au CHRU de Tours et comparé l'intérêt de la réalisation d'un 3^{ème} prélèvement diagnostique à celle limitée à 2 prélèvements.

Résultats : Une tuberculose était diagnostiquée chez 64 patients (3%) à partir de 134 cultures de *Mycobacterium tuberculosis* (CMT) positives. La CMT a permis d'établir le diagnostic chez 77% des patients (n=49) dès le premier prélèvement, chez 13% (n=8) au 2^{ème} et 11% (n=7) au 3^{ème}. Un examen microscopique direct (ED) était positif chez 87/134 prélèvements CMT positifs (65%) provenant de 37 patients. Les BAAR étaient présent chez 89% des ED+ (n=33) dès le premier prélèvement, chez 5% (n=2) au 2^e et chez 5% (n=2) au 3^e. Alors que la sensibilité de l'ED parmi les CMT+ était de 48%, le gain de sensibilité de l'ED obtenu par la réalisation d'un 3^{ème} prélèvement au lieu de 2 était de 4%. La VPN ne s'améliorait que de 0,1 % entre le 2^{ème} et 3^{ème} prélèvement. Les 7 patients qui n'avaient que le 3^e prélèvement positif en CMT, venaient de pays à forte endémie (86% vs 44%, p= 0,02) et étaient moins bacillifère (29% vs 61%, p=0,03) que les patients dont les 2 premiers prélèvements étaient diagnostiques.

Conclusion : La réalisation de 2 expectorations ou tubages gastriques semble suffisante pour porter le diagnostic et évaluer la contagiosité d'une tuberculose pulmonaire dans un hôpital français.

Mots : 328

Mots clés : diagnostic, tuberculose, prélèvement respiratoire

Jury : Président : Monsieur le Professeur Louis Bernard

Membres : Monsieur le Professeur Sylvain Marchand-Adam

Monsieur le Professeur Alain Goudeau

Monsieur le Docteur Philippe Lanotte

Date de la soutenance : 23 octobre 2015