



HAL
open science

Tuberculose pulmonaire bacillifère et isolement : état des lieux et apport du contrôle microbiologique

Constance Blandin

► **To cite this version:**

Constance Blandin. Tuberculose pulmonaire bacillifère et isolement : état des lieux et apport du contrôle microbiologique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02966719

HAL Id: dumas-02966719

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02966719>

Submitted on 14 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS - Faculté de médecine de Nice

**TUBERCULOSE PULMONAIRE BACILLIFERE ET ISOLEMENT : ETAT DES LIEUX ET
APPORT DU CONTROLE MICROBIOLOGIQUE**

THESE

**Pour le diplôme d'état de docteur en médecine
Spécialité pneumologie**

Présentée et soutenue publiquement par

M^{elle} Constance BLANDIN

Née le 16/01/1992

Le 16 juillet 2020

Membres du jury :

M. le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE

M. le Professeur Jean-Philippe BERTHET

M. le Professeur Raymond RUIMY

M. le Docteur Johan COURJON

M. le Docteur Eric CUA

Mme le Docteur Alice GAUDART

Mme le Docteur Karine RISSO

Président du jury

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Directrice de thèse

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr DELLAMONICA Jean
M. JOUAN Robin**

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIEET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	p9
I.INTRODUCTION	p15
II.MATERIEL ET METHODES.....	p16
-OBJECTIFS.....	p16
-METHODOLOGIE.....	p16
-STATISTIQUES.....	p17
III.RESULTATS.....	p17
IV.DISCUSSION.....	p21
BIBLIOGRAPHIES.....	p25
ANNEXE	p28
SERMENT D’HIPPOCRATE.....	p32
RESUME.....	p33

REMERCIEMENTS

Je remercie très sincèrement les membres du jury,

Monsieur le Professeur Charles Hugo Marquette, pour votre pédagogie, la disponibilité et l'accompagnement dont vous avez fait preuve au cours de ces quatre années de formation. Je vous suis profondément reconnaissante de mon évolution au sein de votre service.

Madame le Docteur Karine Risso, qui m'a fait l'immense plaisir et honneur d'accepter de diriger ce travail qui a été conséquent. Je te remercie pour ta disponibilité, ta patience, et tes précieux conseils. J'ai vraiment apprécié travailler avec toi, autant dans ce travail que dans le service (cf ce fameux SCA de 18h29 où tu es restée avec moi jusqu'au bout ! et tant d'autres...).

J'ai admiré non seulement la chef brillante et investie mais aussi la personne vraie, drôle et généreuse que tu es. Tu m'as transmis beaucoup et je tacherai de t'arriver à la cheville.

Monsieur le Professeur Jean Philippe Berthet, pour votre gentillesse, et pédagogie en toute circonstances (et à toute heure, même tardive !). Vous vous souciez toujours que les internes voient et apprennent, vous transmettez ainsi votre passion de la plus belle des manières.

J'ai presque failli aimer la chirurgie !

Monsieur le Professeur Raymond Ruimy, pour vos conseils avisés, votre sagesse et votre curiosité scientifique débordante. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous (La *Prevotella heparinolytica* et le croupion de cheval !).

Monsieur le Docteur Johan Courjon, pour ta gentillesse et ton aide concernant ce travail mais également au cours de mon stage d'hospitalisation.

Monsieur le Docteur Eric Cua, pour avoir spontanément accepté de juger mon travail en toute bienveillance. Merci pour votre enseignement au sein du service d'infectiologie.

Madame le Docteur Alice Gaudart, pour ta disponibilité, de m'avoir aidé avec tant de gentillesse, tout au long de cette thèse ; ainsi que d'avoir pris de ton temps pour me présenter le laboratoire. Il m'était particulièrement important que tu juges ce travail.

Qu'ils trouvent ici l'expression de mon respect le plus sincère.

Je remercie également :

Aux **pneumologues de Bicêtre et du Centre Hospitalier Sud Francilien**, qui ont participé à me faire tant aimer la pneumologie, dès le premier stage de P2.

Je remercie aussi très sincèrement les pneumologues du service où je travaille et notamment le **Dr Sylvie Leroy** qui transmet la belle pneumologie au quotidien. Un grand merci aux **Dr Johana Pradelli** et **Céline Sanfiorenzo** avec qui j'ai également eu le plaisir de travailler depuis le début dans la bonne humeur.

Je tiens à remercier aussi très chaleureusement **toute la super équipe d'IDE et AS** drôles et compétents, qui travaillent avec le cœur sur la main et le sourire aux lèvres, et qui m'ont soutenu jusqu'au dernier moment, et MERCI à ma chère **Florence PLUBEL et Corinne BASSI**, les secrétaires dévouées. Merci Florence pour tes mots gentils du matin, CA CHANGE TOUT.

Le **service d'infectiologie de l'ARCHET**, leur sympathie, et particulièrement les SUPER secrétaires à qui je dois beaucoup : **Sophie et Steph !**

Le **service de pneumologie AVC**, avec qui j'ai lutté contre le COVID, main dans la main. Team Esbriet et Ofev, vous m'êtes tous très chers et je n'oublierais JAMAIS ces moments (enfin, sauf la danse de la dernière soirée hein !). Dans ce cadre fort peu bucolique, j'ai rencontré des gens extraordinaires. Je vous dois tellement... MERCI de votre accueil. Petit clin d'œil à mon bouquet d'amour en chambre 108 (faute de jardin secret ...): **Magnolia, Tulipe, Cactus, et Ficus !!**

François, Françoise ma copine ragots, Fanfan et Fée clochette du logis, bien plus que mon co-interne, colloc' et ami. Tout a commencé dans le noir du couloir de l'internat de Frejus, et qui sait où ça va finir ! Je n'oublierais pas ces moments de complicité passés avec toi.

Benji, grâce à qui les journées sont bien plus stimulantes, et surtout... sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour !! Tu es vraiment quelqu'un d'extra.

Olivier et Johanna (je ne vous sépare pas hein?!), parce que je vous apprécie sincèrement et que vous avoir ce semestre à mes côtés c'est que du bonheur. Restez comme vous êtes, je vous aime trop. Olivier on se retrouve à ta thèse de pneumologie !

Marion, je ne te connais pas encore bien mais ça promet ! **Marina et Pauline** également une pensée pour vous, ainsi que tous les co-internes avec qui j'ai partagé de bons moments.

Les cannoises : **Margotte** d'amour (et oui je te mets avec les cannoises à plumes !), **Margaux, Florence, Alexia**.

Sarah et Juliette, les témoins de ma vie depuis 25 ans, sans vous cette thèse n'aurait pas de sens. Quand je suis à vos côtés tout le reste n'est que superficiel.

Mamie, la pneumologie ne t'aura pas sauvée, mais en partant tu m'as laissé un bout d'âme qui fait de moi ce que je suis chaque jour.

Papa, qui a toujours cru en moi, qui m'a soutenu et aidé dans tous mes choix jusqu'ici, qui m'a tenu la main avant le permis, pendant la tempête du bac, de la P1 puis celle de la D4, et maintenant pendant la thèse, et j'espère que ta main ne restera jamais trop loin...

Tu m'as toujours fait rire quand j'étais stressée, tu m'as apporté des mouchoirs quand je pleurais, (et tu m'as même aidé à me boucler les cheveux !!) tu me connais si bien. Merci de tous tes sacrifices et de ton amour à toute épreuve. J'ai tant de chance de t'avoir.

Maman, merci d'avoir toujours été avec moi. Tu as toujours eu les mots pour me rassurer et me consoler. J'ai toujours admiré la femme forte, intelligente, drôle, perspicace, artiste que tu es. Tu m'apprends à être une femme, en mieux. J'espère que tu seras toujours fière de moi. Je t'aime très fort.

Grand père, que je respecte immensément, qui m'a tant appris. Si j'en suis là c'est en grande partie grâce à toi. J'essaye chaque jour d'être à la hauteur de l'homme brillant, cultivé et juste que tu es. Je suis tellement fière d'être ta petite fille, tu ne sais pas à quel point.

Papi, pour ton cœur immense et ton naturel, ton courage qui force l'admiration. Je t'aime profondément.

Micha, tu m'as tant transmis avant de partir. Je me souviens de nos ateliers manucures, et nos ateliers pâtisseries ratées, nos discussions à n'en plus finir et nos rigolades. Tu t'es si bien occupée de moi et j'espère que tu m'entends. Tu me manques tant.

Ma petite **sœur Isaure**, qui est devenue une très belle personne que j'admire. Je garde les souvenirs de vacances et de vie avec toi (en Corse, en Egypte !, etc.) comme des piliers de mon histoire. Je te souhaite le meilleur. Je t'aimerais toujours et souhaiterais passer encore plus de temps avec toi.

Je remercie sincèrement **Cristina**, la femme qui rend heureuse mon père et qui a une bienveillance bien au-delà des limites. Tu sèmes partout la bonne humeur, la joie et la vie.

Pierre Noel, merci d'être l'homme gentil et généreux que tu es, et de veiller sur Maman. Je suis presque devenue une moussaillone à tes côtés ! (presque)

Jeanette, je te remercie de ton extrême gentillesse, de ta chaleur et ta générosité, et pour nos petites soirées confidences.

Mireille, merci de tes accueils toujours chaleureux à Bastia (et ces cannistrelli qui me font tomber !)

Mes amis de la fac de KB avec qui j'ai tant partagé ! Les soirées, les pauses cafet, les conf, le ski annuel et Contis Plage !! J'attends avec impatience le prochain RDV piscine-plage-apero-musique. J'ai adoré mes études grâce à vous. Je vous aime tant, **Cricri, Margaux, Soso, Manon, petit Poulpe d'amour, Axou, Arnaud**, ainsi que tous les autres...

Mes amis de Nice et collocs, **ma Sarah**, ce soleil pétillant, **ma Carole** si drôle et sincère, **Yorick, Cédric, Karim, Lyor, Margaux, Chloé, Willem, Agathe, Lolita, Charlotte, mais aussi Ben, Romain, Alexandra et Mouna...**

Maître **Mezzache**, mon entraîneur de Taekwondo pendant tant d'années, qui ne lira peut-être jamais cette thèse mais sans qui je n'aurais pas acquis le dépassement de soi et la combativité.

Je remercie également le reste de ma famille : **Cam, Léa, Sylvie, Christophe, Tonton**

Enfin **Hélène**, qui aurait aimé être parmi nous, à qui je pense très fort.

Et enfin je remercie du plus profond de mon cœur cette envoûtante champenoise, cette vue spectaculaire qu'offre la citadelle de Villefranche, et cette rencontre qui a bouleversé ma vie à jamais.

Je dédie ce manuscrit à tous les patients ayant souffert un jour de la tuberculose,

**TUBERCULOSE PULMONAIRE BACILLIFERE ET ISOLEMENT : ETAT DES LIEUX ET APPORT DU
CONTROLE MICROBIOLOGIQUE**

I INTRODUCTION

La tuberculose, dixième cause de mortalité dans le monde (rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé) est une maladie maîtrisée en France, avec une incidence stable depuis cinq ans (environ 5000 nouveaux cas / an) (1)(2). Le contrôle de l'infection passe par une politique de santé articulant accessibilité aux soins, mesures d'isolement et dépistages de cas secondaires.

Le Bacille de Koch (BK) présente une transmission inter-humaine exclusivement aérienne, par l'intermédiaire d'aérosols contenant des gouttelettes de Flügge contenant un à trois bacilles, qui restent en suspension dans l'air dans les espaces clos durant six à neuf heures. Les précautions d'hygiène complémentaires « AIR » imposées lors des hospitalisations protègent significativement le personnel qui présente *in fine* un risque de tuberculose similaire à celui de la population générale (3) et vise à éviter des contaminations supplémentaires dans l'environnement du patient. En deux semaines de traitement efficace, l'inoculum bactérien diminue d'environ $1-2.5 \log^{10}$ (soit de 95% les premiers jours) (4). Nous savons que la contagiosité d'un patient sous traitement diminue rapidement dans le cas d'une tuberculose multi-sensible grâce à des modèles animaux, mais nous ne savons pas exactement à partir de quand un patient peut être considéré comme non contagieux. Les recommandations internationales et nationales concernant l'isolement des patients tuberculeux ont de ce fait peu évolué pendant 30 ans, largement basées sur un contrôle de l'examen direct microscopique (ED) (*détail en ANNEXE*). Pourtant, la sensibilité de l'ED varie de 23 à 80% selon les études, du fait d'un caractère aléatoire de la qualité des expectorations et d'une hétérogénéité des techniques de laboratoires (5)(6)(4). Par ailleurs, la présence d'un BK visualisé sur l'ED pourrait correspondre à un bacille « altéré » ou « mort » (7)(8)(9)(10), complexifiant l'interprétation des résultats.

Devant ces éléments, et en prenant en compte le poids psychologique et économique de l'isolement prolongé, les récentes recommandations françaises ne rendent plus obligatoire *stricto sensu* la réalisation des ED de contrôle (11) pour les patients porteurs de bacilles non multi-résistants ou ultra-résistants (MDR et XDR) présentant une bonne évolution clinique sous traitement (GERES, 2018) (12). En conséquence, il existe une hétérogénéité avérée des pratiques en Europe et en France sur les modalités de levée de l'isolement (13).

L'objectif de notre étude était de caractériser la gestion des mesures d'isolement au CHU de Nice, chez les patients atteints de tuberculose bacillifère, et d'en analyser l'utilisation des examens microbiologiques sous traitement. Nous avons pour cela recueilli de manière rétrospective, sur huit ans (période durant laquelle les données ont été répertoriées au laboratoire) les pratiques d'isolement en hospitalisation, puis analysé les résultats microbiologiques des expectorations de contrôle. Nous avons recherché des facteurs liés au patient d'une part, et à la présentation sa

tuberculose d'autre part, qui pourraient être prédictifs des résultats des cultures microbiologiques. Enfin, nous avons analysé le délai de détection des BK en culture liquide (DDC) sous traitement.

II MATERIEL ET METHODES

OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude était de décrire les pratiques d'isolement, de réalisation des contrôles microbiologiques, et leurs résultats au CHU de Nice.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher des déterminants liés au patient ou sa maladie prédictifs des résultats des cultures et d'étudier l'influence du traitement sur les DDC.

METHODOLOGIE

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective incluant les patients adultes hospitalisés au CHU de Nice entre janvier 2011 et août 2019 pour tuberculose pulmonaire bacillifère.

Le caractère bacillifère était déterminé par la présence d'au moins un BAAR /champs sur des expectorations ou tubages gastriques après coloration à l'auramine. Une culture positive pour *Mycobacterium complexe tuberculosis* confirmait le diagnostic.

Deux types de cultures étaient réalisées systématiquement après décontamination, une en milieu liquide (milieu MGIT), et une autre en milieu solide (milieu COLETSOS) conservée 3 mois (à la température de 30°C-37°C). Une analyse moléculaire par GeneXpert MTB/RIF® (Cepheid, USA) était réalisée depuis l'année 2010 afin d'avoir un diagnostic d'espèce rapide dans les deux heures ainsi que de la résistance à la rifampicine (identification du complexe *Mycobacterium tuberculosis* et recherche de mutation(s) sur le gène *rpoB*, réalisés directement sur l'ED, puis recherche de mutation(s) des gènes *inhA* et *katG* sur les colonies).

Les données cliniques, microbiologiques, radiologiques relatives à la prise en charge des patients étaient extraites des dossiers médicaux papier archivés et du logiciel hospitalier CLINICOM.

Tous les cas de prélèvements mycobactériologiques positifs étaient centralisés et répertoriés dans un registre exhaustif au laboratoire de bactériologie-mycologie de l'Archet 2 du CHU de Nice. Les DDC sur milieu liquide étaient récupérés à l'aide du logiciel EPICENTER du laboratoire de mycobactériologie. Si plusieurs DDC de cultures étaient disponibles, seul le délai le plus rapide était pris en considération.

Nous avons analysé *a posteriori*, à la lueur des résultats des cultures, les décisions de sortie des patients en considérant une culture positive comme à risque de contagiosité et en définissant arbitrairement la sortie comme « inappropriée » dans ce cas.

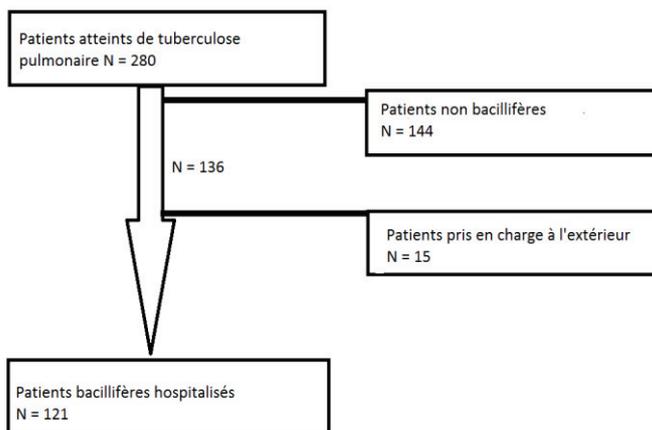
STATISTIQUES

Les analyses statistiques utilisées (réalisées à partir des données anonymisées sur tableau Excel) étaient des tests de Wilcoxon, Fisher ou Kruskal selon les variables. Les statistiques ont été réalisées par un médecin du département de santé publique du CHU de Nice avec le logiciel PRISM[®], utilisant des tests de Student ou Wilcoxon selon les variables (*détails en ANNEXE*), prenant en compte les tuberculoses sensibles. Les variables continues ont été exprimées sous forme de moyenne \pm l'écart type ou de médiane. Les données quantitatives continues ont été exprimées sous forme de nombres (pourcentages). Les valeurs de p se référaient à des tests bilatéraux de signification et un $p < 0.05$ était retenu comme significatif.

III RESULTATS

Sur la période de janvier 2011 à août 2019, 280 patients atteints de tuberculose pulmonaire ont eu leurs prélèvements acheminés au laboratoire du CHU de Nice, dont 136 pour une tuberculose bacillifère, et 121 hospitalisées au sein du CHU (*Figure1*). Parmi ces 121 patients, 79 étaient pris en charge en infectiologie à l'hôpital l'ARCHET et 42 en pneumologie à l'hôpital PASTEUR.

Figure 1. Flowchart : tuberculoses hospitalisées au CHU de Nice entre janvier 2011 et aout 2019

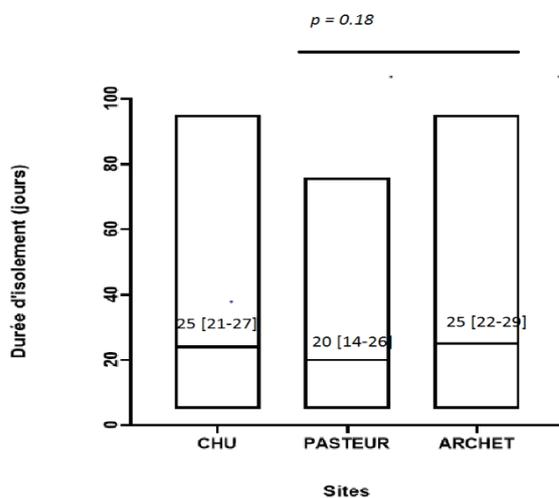


Parmi les 121 patients inclus, 94 étaient des hommes et 27 des femmes, avec un âge moyen de 41.9 ans (extrêmes 17 - 88 ans) dont huit immunodéprimés. Concernant les symptômes, 106 patients (87.6%) avaient de la toux, 12 (9.9 %) des hémoptysies, 86 (71.1%) de la fièvre, les sueurs n'étaient que rarement répertoriées dans les observations et non analysables, 89 patients (73.6%) avaient une perte de poids mentionnée, dont 49 (40.5%) d'au moins 5kg, 91 patients (75.2%) avaient au moins une caverne, 56.2% patients consommaient régulièrement du tabac et 22.3% consommaient de l'alcool (*détail en ANNEXE*).

Concernant l'habitus, 53 patients (44.2%) vivaient accompagnés, avec dans 25 cas (20.8%) des mineurs à domicile, dans un cas une femme enceinte, 21 patients (17.5%) étaient sans domicile fixe. Soixante-dix-huit patients (64.5%) étaient nés à l'étranger ou habitaient à l'étranger depuis au moins cinq ans avec une prédominance de trois origines géographiques : 20.7% (25 patients) originaires d'Europe de L'Est, 19.0 % (23 patients) d'Afrique du Nord, 12.4% (15 patients) d'Afrique Noire, soit au total 28.9 % (35 patients) originaires d'Afrique (pour 51 patients, non n'avions pas d'information). Le détail par régions OMS est indiqué en ANNEXE.

Sur les 121 patients : deux sont décédés, cinq ont été transférés, et six ont fugué. Toutes les tuberculoses multi-résistantes ou ultra-résistantes (total de sept), étaient précocement détectées par identification d'une PCR d'une mutation du gène *rpoB* (sensibilité 100%). Ces patients étaient exclus du calcul des durées d'isolement du fait de règles d'isolement différentes. Sur les patients restants, la durée médiane d'isolement sous quadrithérapie était de 25 jours (± 16.3) sans différence significative entre les sites ($p=0.18$) (Figure 2). L'évolution des durées d'isolement au cours des années est détaillée en ANNEXE.

Figure 2 Durées d'isolement intra-hospitalier sous traitement*



*Sont exclus les MDR /XDR, les transferts, décès et fugues.

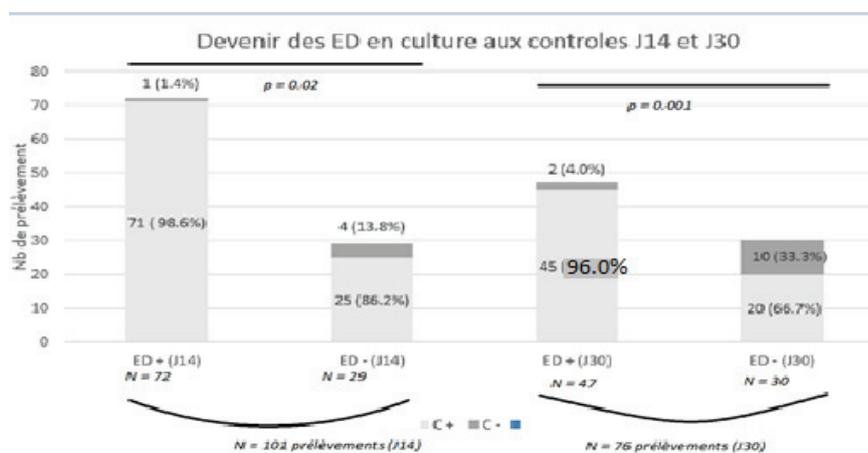
Les médianes sont représentées par des barres horizontales.

Cent-un patients (88.6%) sur les 114 (MDR et XDR exclus) ont eu un premier contrôle de leur expectoration, plus souvent réalisé en Infectiologie (93%) qu'en pneumologie (74%) ($p=0.009$). Le premier contrôle de l'ED était réalisé en moyenne à 14.8 jours du début du traitement (nommé ED J14). En excluant les MDR/XDR, les ED étaient positifs au direct dans 71.3% des cas (72/101), négatifs dans 28.7% (29/101) des cas (Figure 3). La culture des expectorations prélevées à J14 était positive

dans 98.6% et 84.0% en cas d'ED positifs et négatifs respectivement, avec une différence significative en fonction du résultat de l'ED ($p=0.009$).

Le second contrôle était réalisé pour 76/114 patients (soit 66.7% des patients) à en moyenne 30.8 jours de traitement (ED J30), sans différence significative entre les deux services ($p = 0.30$). L'ED était positif dans 62% des cas (47 patients). La culture était positive dans 96% et 66.7% des ED positifs et négatifs respectivement, avec, de même, une différence significative en fonction de l'ED ($p=0.02$) (Tableau 1). Treize patients à J14 et 37 à J30 n'ont pas bénéficié d'ED de contrôle (détails en ANNEXE).

Figure 3. Devenir des examens directs à J14 et J30 (exclusion des souches MDR/XDR)



P = différence de taux de positivité des cultures en fonction de l'ED, N = nombre de patients ayant bénéficié d'ED

Tableau 1. Valeurs prédictives de l'ED de contrôle à J14 et J30 (souches sensibles)

		Total patients	Culture + Patients (%)	Culture – Patients (%)	Valeur Prédictive*
ED +	J14	72	71 98,6 %	1 1,4 %	VPP 99%
	J30	47	45 96,0 %	2 4,0 %	VPP 96%
ED-	J14	29	25 86,2 %	4 13,8 %	VPN 14%
	J30	30	20 66,7 %	10 33,3 %	VPN 33%

* significativité des Valeurs Prédictives : à J14 $p= 0.02$, à J30 $p=0.001$

VPP valeur prédictive positive, VPN valeur prédictive négative

Nous avons recherché des déterminants cliniques, biologiques ou radiologiques en dehors de l'ED pouvant être corrélés aux résultats des cultures de contrôle (en dehors de la multirésistance).

Aucune corrélation significative n'a été identifiée, notamment pas d'« effet caverne » (détails en ANNEXE).

Il y avait un taux de sorties « inappropriées » (soit culture s'avérant positive au décours) en cas d'ED négatif, de 75.0% (9/12 patients) et de 66.7% (2/3) à J14 et à J30 respectivement. En cas de positivité de l'ED ce taux était de 39.4% et 57.1% à J14 et J30 respectivement (*Tableau 2*).

Tableau 2. Levées inappropriées d'isolement des tuberculoses*

		Sorties inappropriées dans les 5 jours après le contrôle*
ED +	C +	
J14 : 67 pt	J14 : 66 pt	13/33 sorties (39.4%) dont 8 pt avec un inoculum < 1 BAAR / champs ou chute d'inoculum ≥ 2 grades par rapport au J0
J30 : 43 pt	J30 : 41 pt	4/7 sorties (57,1%) dont 2 avec un inoculum < 1 BAAR / champs
ED –	C +	
J14 : 27 pt	J14 : 23pt	9/12 sorties (75.0%)
J30 : 28 pt	J30 : 18 pt	2/3 sorties (66.7%)

*Ne sont pas inclus les patients décédés, transférés ou ayant fugué, une durée aberrante de 154 jours d'isolement (patient précaire) ainsi que les patients porteurs de MDR, XDR, et dont les données sont inconnues (N total = 16)

Seul le fait d'avoir un ED positif au contrôle de J14 était associé à un prolongement de l'isolement au-delà de cinq jours post-contrôle (13 patients / 25) ($p = 0.003$).

Nous avons analysé l'influence de l'environnement au domicile du patient sur la décision de sortie dans les cinq jours après le premier contrôle d'expectoration. La présence d'autres personnes vivant sous le même toit était associée à un maintien de l'hospitalisation en analyse uni-variée (6/59 vivant accompagnés vs 15/46 vivant seuls, $p=0.006$) (*détail en ANNEXE*).

Nous avons analysé l'effet du traitement sur les DDC. Les DDC augmentaient significativement sous traitement, entre J0, J14 et J30 avec des DDC médianes de 6, 12.5 et 16 jours respectivement ($p < 0.0001$) (*Tableau 3*), mais aussi en fonction de la positivité ou non de l'ED (à J14 et J30, $p < 0.0001$), et étaient inversement corrélés à la quantité d'inoculum (significatif à J0, J14, et J30, $p < 0.05$, < 0.0001 , $p < 0.05$ respectivement). (*Tableaux 4 et 5*).

Tableau 3. Influence du traitement sur les DDC des souches non MDR/XDR

DDC J0	DDC J14	DDC J30	p
Médiane: 6 [2-18] jours N patients =111*	Médiane : 12,5 [7-29] jours N patients =93	Médiane: 16 [10-35] jours N patients =59	< 0.0001

DDC : délais de détection en culture liquide ; Tests : t-Student / Wilcoxon *DDC non fournies pour 3 patients

Tableau 4. Moyennes en jours des DDC en fonction de l'inoculum

Inoculum en BAAR / champs	< 1	1-9	10-90	>90	<i>p</i>
Délai de pousse (en jours) à J0	9,9 (N =7)	8,0 (N=19)	6,2 (N=35)	4,8 (N =51)	< 0.05
Délai de pousse (en jours) à J14	17,5 (N =2)	13,5 (N=26)	12,1 (N=25)	10,1 (N=17)	< 0.0001
Délai de pousse (en jours) à J30	17,5 (N=18)	16,33 (N=12)	13,5 (N=8)	10,0 (N = 2)	< 0.0001

Tests : Wilcoxon / t-Student

Tableau 5. Délai de positivité des cultures (DDC) à J0, J14, J30 en fonction de l'ED

	ED+	ED -	Nombre de patients sans prélèvement	<i>p</i>
DDC (en jours) à J0	6.13 (N =121)	ND*		
DDC (en jours) à J14	12.30 (N=74)	14.75 (N=31)	16	< 0.0001
DDC (en jours) à J30	16.59 (N=50)	17.89 (N=31)	47	< 0.0001

Tests : Wilcoxon / t-student *ND : No data

Le fait d'avoir un ED négatif ou de ne pas avoir un inoculum « important » (< 90 BAAR/champs) à J14 étaient identifiés comme associés à un DDC au-delà de la médiane à J14 (soit > 13 jours) ($p=0.0001$ et 0.0005 respectivement).

IV DISCUSSION

Notre étude montrait que les patients tuberculeux bacillifères restaient de manière prolongée bacillifères (en moyenne 70.5% à J14 et 62.0% à J30) sous traitement efficace avec des bacilles cultivables (en moyenne dans 91.3% et 85.5% des cas à J14 et J30 respectivement). La valeur prédictive négative de l'ED sur les résultats de la culture était prise à défaut (14% et 33% à J14 et J30 respectivement). Les ED positifs témoignaient malgré tout plus fréquemment de bacilles cultivables (en moyenne dans 97.3%, $p= 0.02$ à J14 et 0.001 à J30). Par conséquent, les cliniciens qui basaient en pratique leur décision de sortie sur les données des ED de contrôle, laissaient sortir des patients potentiellement contagieux. De manière intéressante, le délai de détection des bacilles en culture liquide (DDC) médian augmentait sous traitement d'un facteur supérieur à 2 à J14 (de 6 jours à 12.5 jours $p < 0.0001$) et presque d'un facteur 3 à J30 (par rapport au J0 $p < 0.0001$), et était inversement corrélé à l'inoculum, faisant suspecter une moindre contagiosité des bacilles.

La population étudiée constituée de 121 patients tuberculeux bacillifères pris en charge au CHU de Nice entre janvier 2011 et août 2019 était représentative de la population française porteuse de tuberculose bacillifère (2) avec un taux de tuberculose bacillifères de 48.6% vs. 48.5% au sein des tuberculoses déclarées en France en 2015, une prédominance d'hommes (77.7% vs. 61%), jeunes (41,9 ans en moyenne vs. une tranche d'âge de 25-44 ans majoritaire à 37.3%) avec une majorité des

sujets venant de l'étranger (64.5% vs. 58.8%) et une forte représentation de patients précaires (16.7% de SDF contre 5.7% en France en 2015) du fait de notre focus sur les patients bacillifères (souvent précaires avec un probable délai de recours aux soins allongé). L'aspect clinique était comparable à celui décrit dans les référentiels nationaux, avec une toux fébrile au premier plan et la présence de caverne(s) (3)(14)(15). La durée médiane d'isolement intra-hospitalier était de 25 jours, en accord avec les durées couramment observées en Europe pour des patients bacillifères (16). Nous observions six fugues, et de nombreux mots de psychiatres dans les dossiers, en lien avec les difficultés de vécu de l'isolement, preuve des difficultés bien connues liées au vécu de cet isolement. (17)

Des études récentes faisaient état d'une très grande hétérogénéité des pratiques d'isolement en Europe et au sein même de notre pays, notamment dans une étude réalisée en Europe sur questionnaire dans laquelle 36.2% des répondants réalisaient une durée d'isolement standardisée de deux semaines et 42.9% maintenaient l'hospitalisation des patients jusqu'à négativation des ED (13). Le manque d'adhérence des cliniciens aux recommandations était consécutif à un manque de clarté des recommandations sur les critères de levée d'isolement, et au manque de preuve concernant la contagiosité des patients (2) (12) (15). Nous retrouvons néanmoins dans notre étude une homogénéité de pratiques entre les deux services du CHU en termes de durée d'isolement ($p=0.18$), (qui restaient relativement stables au cours du temps).

Malgré la levée du dogme de l'ED de contrôle avancées par plusieurs experts, publiée par le groupe GERES, et enseignée dans les études médicales depuis plusieurs années (12)(5), la pratique du contrôle de l'ED restait importante (88.6% et 66.7% des patients à J14 et à J30 respectivement) sur les deux sites, plus fréquemment réalisée en infectiologie sur le site Archet (74% à PASTEUR vs 93% à l'ARCHET, $p = 0.009$).

Notre étude identifiait un fort taux de persistance de positivité des cultures sous traitement, et ce malgré la négativité des ED (98.6% et 96.0% cultures positives si ED positif à J14 et J30 respectivement, 86.2% et 66.7% cultures positives si ED négatifs à J14 et J30 respectivement). Les VPP et VPN de l'ED étaient de 99% et 14%, puis 96% et 33%, à J14 et J30 respectivement, avec une VPN largement prise à défaut. Ces résultats confirmaient des études plus anciennes, avec des ED restant longtemps positifs en culture également (10)(16)(18)(19). Nos résultats allaient en revanche à l'encontre d'autres études récentes, réalisées sur de plus faibles effectifs retrouvant un taux non négligeable de bacilles « morts » (ED+ à culture -) chez 13% des patients à J21 et 20% des patients à J14 dans des études menées respectivement en Val de Marne et à Strasbourg (20)(22). Ces études comme nombre d'autres dans le monde soulignaient l'utilité du développement en cours des tests de marquage des bacilles de l'ED permettant de différencier bacilles vivants de morts (21). Nous ne retrouvions dans notre étude que peu de bacilles « morts » ou trop altérés pour pousser en culture.

Nous nous sommes intéressés à l'analyse *a posteriori* des décisions de levée d'isolement (Tableau 2) en jugeant arbitrairement la sortie comme « inappropriée » si la culture revenait positive du fait d'une contagiosité persistante suspectée. Lorsque l'ED était positif, l'hospitalisation et l'isolement étaient majoritairement maintenus. Sortaient de manière inappropriée, alors que l'ED était positif 39.4% des patients à J14 (dont huit patients du fait d'une chute de 2 grades de l'inoculum ou d'un inoculum < 1 BAAR/champ jugés rassurants par les cliniciens), et 57.1% des patients à J30 (dont deux du fait d'un inoculum < 1 BAAR/champ). Les taux de sortie inappropriée étaient plus élevés si l'ED était négatif (75.0% à J14 et 66.7% à J30). La négativité des ED était ainsi un mauvais indicateur de sortie amenant à des sorties de patients potentiellement contagieux.

Nous avons recherché en analyse uni-variée si des facteurs cliniques, microbiologiques, radiologiques au moment du diagnostic auraient pu suggérer au clinicien les résultats de la culture au vu de l'ED de contrôle à J14 et J30, mais aucune corrélation significative n'était identifiée en dehors de la positivité de l'ED initial. L'analyse statistique ne permettait pas de confirmer l'« effet caverne(s) » couramment retrouvé comme facteur de persistance des cultures positives (22) car nos patients avaient dans 75.2% des cas une caverne et étaient largement bacillifères.

Les déterminants de la contagiosité ont été définis comme étant l'inoculum et la durée / promiscuité de l'interaction, bien que les patients non bacillifères soient responsables d'au moins 17% des cas de tuberculose sur une étude réalisée à grande échelle sur 5 ans à San Francisco via des empreintes ADN de la bactérie (23) et 12.6% des cas secondaires dans une autre étude à grand effectif plus récente (24). L'inoculum caractérisé par un ED positif avant traitement favoriserait donc la contagiosité mais un patient non bacillifère demeurerait contagieux. Dans le cas des patients sous traitement, considérer les bacilles vivants comme source de contagion pour l'homme reste arbitraire. En effet pour des raisons de puissance statistiques, d'éthiques et parce que la contamination de l'entourage précède quasi systématiquement l'hospitalisation aucune étude chez l'être humain n'a pu démontrer des cas secondaires de patients traités avec culture demeurant positive, même dans les pays où le traitement est fréquemment ambulatoire (10). Des modèles animaux de cochons de Guinée ont eux démontré une très forte diminution de la contagiosité sous traitement efficace de tuberculoses MDR (25).

Afin de mieux caractériser les bacilles vivants sous traitement, nous avons analysé le DDC. Celui-ci s'allongeait significativement, d'un facteur deux sous traitement à J14 et était fonction de l'inoculum avec un rapport de proportionnalité inverse (Tableaux 4 et 5). (12,30 jours versus 14,75 jours respectivement pour un ED positif et négatif, $p < 0.0001$). Les délais de positivité ont été comparables à ceux de la littérature (26). L'effet inoculum sur le DDC est déjà bien connu (27)(28)(29)(30) (31). Par ailleurs, dans une étude menée entre 2010 et 2012 à Birmingham qui expertisait le nombre de

cas secondaires des patients tuberculeux, un DDC avant mise sous traitement inférieur à neuf jours apparaissait plus pertinent qu'un ED positif ou négatif pour rendre compte de la contagiosité d'un patient (32). Un DDC inférieur à neuf jours avant mise sous traitement était significativement et indépendamment de l'ED associé au nombre de cas secondaires (32). Dans notre étude, seuls six patients à J14 et aucun à J30 avaient des BK détectés avec un DDC inférieur à neuf jours. Cet allongement du DDC apparaissait donc rassurant quant à la contagiosité des patients sortis. Une vigilance accrue devrait probablement être apportée aux patients ayant des DDC courts, quel que soit l'inoculum.

Notre étude avait des limites. Il s'agissait d'une étude monocentrique et rétrospective incluant seulement des patients hospitalisés en CHU limitant la validité externe de l'étude. La qualité et la quantité des prélèvements effectués était variable (tubages gastriques plus dilués) et la performance des expectorations de contrôle est remise en question dans la littérature (33)(6). Les prélèvements de contrôle à J14 et J30 (pas de recommandation précise), étaient réalisés dans une fourchette de jours variable (du fait également des weekends et jours fériés). Les problèmes d'observance, de même que l'évolution clinique étaient insuffisamment tracés dans les dossiers. Nous avons défini la durée d'isolement comme durée d'hospitalisation, or les raisons de maintien de l'hospitalisation pouvaient être sociales et les contraintes de levée d'isolement étaient (de manière logique) différentes en fonction du risque pour l'entourage (patients orientés en foyers de nuit requérant un certificat de non-contagiosité). Dans notre étude, nous n'avons pas d'élément dans les dossiers pour évaluer ce risque lié à l'entourage pour 20 patients.

En conclusion, notre étude a montré que les patients atteints de tuberculose pulmonaire bacillifère conservaient longtemps des cultures positives, même avec ED négatifs. En revanche, de manière rassurante, le DDC sous traitement adéquat était significativement allongé, faisant suspecter une moindre contagiosité (27)(29)(33). Les conditions de retour au domicile avec évaluation du risque pour l'entourage (et des capacités pour le patient de respecter certaines règles de distanciation), semble plus opportun que les valeurs peu discriminantes de l'ED, au vu d'une contagiosité qui semble diminuée de manière très conséquente (7)(8)(9)(6)(4).

1. Global tuberculosis report, 2019, ISBN 978-92-4-156571-4 © World Health Organization 2019
2. InVs (2015) www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose
3. InVS | BEH - numéro spécial (janvier 1997). Tuberculose : traitement et prévention. Recommandations pour la prévention de la transmission dans les lieux de soins <http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/1997/97janvier/index.html>
4. Vilchère C, Kremer L. Acid-Fast Positive and Acid-Fast Negative Mycobacterium tuberculosis: The Koch Paradox. *Microbiol Spectr.* 2017;5(2).
5. Référentiel national des enseignants de pneumologie, Collège des Enseignants de Pneumologie, 5eme édition (2017) édition S-EDITIONS, pp 52
6. Gonzalez-Angulo Y, Wiysonge CS, Geldenhuys H, Hanekom W, Mahomed H, Hussey G, et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* juill 2012;31(7):1619-30.
7. Wang J-Y, Lee L-N, Yu C-J, Chien Y-J, Yang P-C, Tami Group. Factors influencing time to smear conversion in patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Respirol Carlton Vic.* sept 2009;14(7):1012-9.
8. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, Kim T, Rochester DF. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pretreatment and positive smears post-treatment. *Am Rev Respir Dis.* févr 1984;129(2):264-8.
9. Vidal R, Martin-Casabona N, Juan A, Falgueras T, Miravittles M. Incidence and significance of acid-fast bacilli in sputum smears at the end of antituberculous treatment. *Chest.* juin 1996;109(6):1562-5.
10. Fraisse P., Veziris N., Tuberculose pulmonaire et infection tuberculeuse latente. Article de revue, 26 p, SPLF (2014)
11. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : air ou gouttelettes - Hygiène SF2H, (mars 2013)- volume xxi - n° 1, CHAPITRE III p 36
12. GERES – Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux (2018) <https://www.geres.org/>
13. Méchaï F, Cordel H, Billard-Pomares T, Bouchaud O, Carbonnelle E, Goletti D, et al. Diagnostic de la tuberculose : les pratiques sont-elles homogènes en Europe ? *Médecine et maladies infectieuses*, Volume 49, n° 4S page 46 (juin 2019)
14. CMIT. E.PILLY, Référentiel national des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales, édition 2014, ALINEA plus, pp 342
15. 07-029_tuberculose-guide_edite_sans_lap.pdf (2007) www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/07-029_tuberculose_guide_edite_sans_lap.pdf

16. Fortún J, Martín-Dávila P, Molina A, Navas E, Hermida JM, Cobo J, et al. Sputum conversion among patients with pulmonary tuberculosis: are there implications for removal of respiratory isolation? *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2007;59(4):794-8.
17. Fraisse P, Groupe pour l'enseignement et la recherche en pneumo-infectiologie de la SPLF (GREPI). [Tuberculosis disease, the patient, the physician and the society]. *Rev Mal Respir.* juin 2013;30(6):444-5.
18. Fitzwater SP, Caviedes L, Gilman RH, Coronel J, LaChira D, Salazar C, et al. Prolonged infectiousness of tuberculosis patients in a directly observed therapy short-course program with standardized therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 août 2010;51(4):371-8.
19. Argemi X, Albrecht M, Hansmann Y, Jaulhac B, Koebel C, Schramm F. Sputum smear-positive pulmonary tuberculosis: Is sputum smear examination required to discontinue airborne precautions? *Med Mal Infect.* oct 2015;45(10):411-3.
20. Wyplosz DB. Quelle durée d'isolement des malades tuberculeux bacillifères à l'heure de la T2A ? :11p Article de Revue (2008), CHU PAUL BROUSSE, unité des maladies infectieuses et tropicales
21. Wong C, Ha NP, Pawlowski ME, Graviss EA, Tkaczyk TS. Differentiating between live and dead *Mycobacterium smegmatis* using autofluorescence. *Tuberc Edinb Scotl.* déc 2016;101 Suppl:S119-23.
22. Ralph AP, Ardian M, Wiguna A, Maguire GP, Becker NG, Drogumuller G, et al. A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis. *Thorax.* oct 2010;65(10):863-9.
23. Ma B, Sa W, H S, Pc H, A P de L, Cl D, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet Lond Engl.* 1 févr 1999;353(9151):444-9.
24. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, Sebek MM, Verver S, Boeree MJ, et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 nov 2008;47(9):1135-42.
25. Nardell EA. Transmission and Institutional Infection Control of Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 20 août 2015;6(2):a018192.
26. Kocagöz T, Altın S, Türkyılmaz Ö, Taş İ, Karaduman P, Bolaban D, et al. Efficiency of the TK Culture System in the diagnosis of tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* avr 2012;72(4):350-7.
27. Ritchie SR, Harrison AC, Vaughan RH, Calder L, Morris AJ. New recommendations for duration of respiratory isolation based on time to detect *Mycobacterium tuberculosis* in liquid culture. *Eur Respir J.* sept 2007;30(3):501-7.
28. Bisognin F, Amodio F, Lombardi G, Bacchi Reggiani ML, Vanino E, Attard L, et al. Predictors of time to sputum smear conversion in patients with pulmonary tuberculosis under treatment. *New Microbiol.* juill 2019;42(3):171-5.
29. Caetano Mota P, Carvalho A, Valente I, Braga R, Duarte R. Predictors of delayed sputum smear and culture conversion among a Portuguese population with pulmonary tuberculosis. *Rev Port Pneumol.* avr 2012;18(2):72-9.

30. Olaru ID, Heyckendorf J, Grossmann S, Lange C. Time to Culture Positivity and Sputum Smear Microscopy during Tuberculosis Therapy. PLOS ONE. 29 août 2014;9(8):e106075.
31. Bark CM, Okwera A, Joloba ML, Thiel BA, Nakibali JG, Debanne SM, et al. Time to detection of Mycobacterium tuberculosis as an alternative to quantitative cultures. Tuberc Edinb Scotl. mai 2011;91(3):257-9.
32. O'Shea MK, Koh GCKW, Munang M, Smith G, Banerjee A, Dedicoat M. Time-to-detection in culture predicts risk of Mycobacterium tuberculosis transmission: a cohort study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 juill 2014;59(2):177-85.
33. Güler M, Unsal E, Dursun B, Aydin O, Capan N. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. Int J Clin Pract. févr 2007;61(2):231-5.
34. Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux dirigé par le Professeur Vincent JARLIER, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière. (2014) <http://pitie-salpatriere.aphp.fr/centre-national-de-reference-des-mycobacteries-de-la-resistance-des-mycobacteries-aux-antituberculeux/>

ANNEXE

Evolution des recommandations françaises et internationales relatives à l'isolement des patients atteints de tuberculose pulmonaire

Date	Critères de levée de l'isolement	Origine
1994	amélioration clinique sous quadrithérapie bien menée + 3 expectorations négatives au direct	
1997	3 expectorations successives négatives au direct <i>(en moyenne 2 à 3 semaines après la mise en route d'un traitement efficace pour une souche sensible)</i>	<i>InVS France</i>
2000	Notion de levé de l'isolement possible malgré la positivité des expectorations si la personne vit avec les personnes déjà exposés à la tuberculose	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
2003	3 expectorations à 3 jours d'intervalle négatives au direct + traitement bien conduit + amélioration clinique	<i>USA Center for Disease Control and Prevention</i>
2004	Evolution favorable	<i>France</i>
2007	1 à 3 semaines après mise sous traitement	<i>Haute Autorité de Santé (H.A.S.) France</i>
2009	Négativation de 3 expectorations négatives successives	<i>US Center for disease Control and Prevention</i>
2010	Négativation de 3 expectorations négatives successives	<i>France</i>
2011	2 semaines, si le patient n'est pas en contact avec des immunodéprimés	<i>UK guidelines</i>
2013	examens microscopiques négatifs et au moins 15 jours à partir de la mise en route du traitement <u>Sauf si</u> -suspicion clinico-radiologique de tuberculose pulmonaire active -contact d'un sujet immunodéprimé -risque de multirésistance	<i>Revue officielle de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (S.F.2.H.) France</i>
2018	Deux semaines sous traitement si : -souche est sensible -traitement efficace et bien pris	<i>GERES (avis d'experts) France</i>

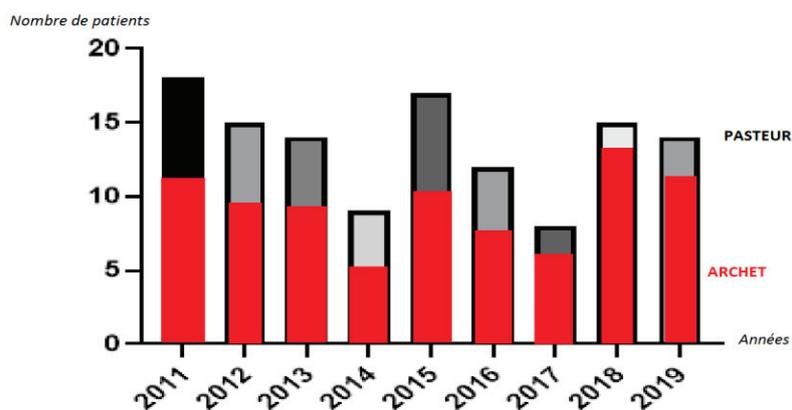
Caractéristiques cliniques, radiologiques et environnementales des patients

Données cliniques	Nombre de patient et pourcentage		ND ²
Perte de poids (≥1 kg)	73,6% (89)		6
Perte de poids (≥5kg)	40,5% (49)		
Fièvre initiale	71,1% (86)		4
Toux	87,6% (106)		4
Hémoptysies	9,9% (12)		
Cavernes 75,2% (91)	Lobe supérieur droit seul	23	16
	Lobe supérieur gauche seul	20	
	Multifocal (≥2 lobes)	35	

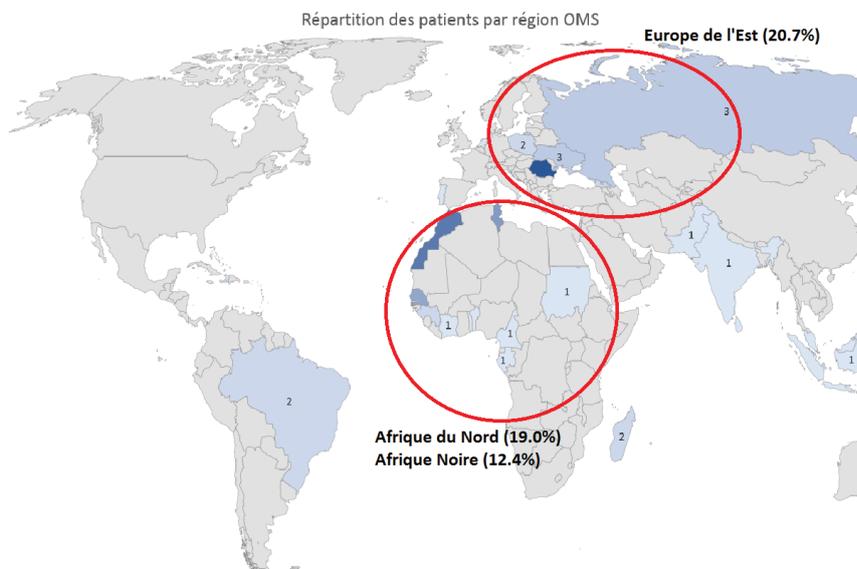
Consommation de tabac	56,2% (68)	48
Consommation d'alcool	22,3% (27)	48
Immunodépression ¹	6.6% (8)	0
Vivant accompagné (au moins 1 personne sous le même toit)	44.2% (53)	20
Enfants à domicile	20.8% (25)	18
Sans domicile fixe	16.7% (21)	20

¹4 patients infectés par le VIH, 2 transplantés rénaux, une leucémie myéloïde sous immunosuppresseurs et corticoïdes, et une sous anti-TNFa pour une maladie de Crohn.

Evolution démographique au cours des années du nombre de patients tuberculeux bacillifères hospitalisés sur le CHU de Nice, hospitalisés sur l'ARCHET ou PASTEUR (tous patients compris)

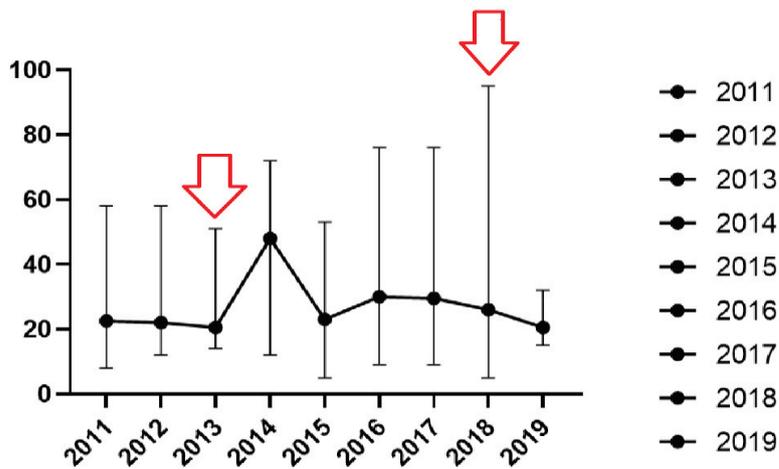


Origines géographiques des patients par régions OMS



Europe de l'Est 25	Fédération de Russie	5
	Roumanie	13
	République de Moldova	1
	Ukraine	3
	Géorgie	2
	Pologne	2
	Pays bas	1
	Inde	1
	Malaisie	1
	Indonésie	1
	Philippines	1
	Sri Lanka	1
	Pakistan	1
Afrique du Nord - Maghreb 23	Maroc	10
	Algérie	6
	Tunisie	7
Afrique noire 15	Gabon	1
	Cote d'Ivoire	1
	Guinée	2
	Cameroun	1
	Sénégal	6
	Soudan	1
	Bénin	1
	Comores	1
	Djibouti	1
	Madagascar	2
	France non métropolitaine (Ile de la Réunion et Martinique)	2
	Portugal	1
	Brésil	2
	Cabo Verde	4
	Haïti	1

Evolution des durées d'isolement à l'instar des recommandations Françaises (patients avec tuberculose MDR-XDR, ou ayant fugués, été transférés ou décédés exclus*).



2013 : 3 « BK crachats » négatifs + 2 semaines sous traitement, sauf les « MDR » / contact avec un immunodéprimé, ou mauvaise évolution (SF2H)

2018 : 2 semaines de traitement bien pris, sauf les « MDR » (GERES)

Détail des justifications de l'absence de réalisation de l'examen direct de contrôle à J14 pour 13 cas :

- 2 sont décédés précocement au cours du séjour
- 1 a été transféré dans un autre service avant le contrôle
- 2 ont autres patients été contrôlés plus tardivement (J30)
- 1 considéré comme « non bacillifère » par le médecin (avec 1 à 9 BAAR / champs)
- 1 s'est compliqué cliniquement
- 1 a refusé le tubage gastrique
- 2 étaient suivis en ville
- 3 dont les raisons sont inconnues

Détail des justifications de l'absence de réalisation de l'examen direct de contrôle à J30 pour 37 cas :

- 3 patients ont une un contrôle plus tardif en raison de leur état clinique (M2)
- 2 cas suivis en consultation externe ou au CLAT
- 3 patients avaient un contrôle négatif à J14
- 12 patients évoluaient bien cliniquement, ce qui a justifié l'absence de contrôle chez les cliniciens (en plus ou pas des autres critères)
- 6 ont fugué
- 11 dont les raisons sont inconnues

Positivité et allongement des cultures des tuberculoses sensibles, en fonction de critères microbiologiques, radiologiques et cliniques, à J14 et J30.

Ce tableau montre les liens entre la positivité ou l'allongement de la culture, à J14 ou à J30, avec les critères microbiologiques du prélèvement concerné et taux d'inoculum en pré-thérapeutique, ainsi que des critères cliniques et radiologiques à l'arrivée du patient.

	C+ J14	C- J14	p value (Fisher)	Culture allongée > 13 jours J14	p value (Fisher)	C+ J30	C- J30	p value (Fisher)	Culture prolongée > 15,5 jours	p value (Fisher)
Total patients	96	5		38		65	12		30	
Critères microbiologiques : à J14 puis à J30										
ED – Du prélèvement en question : J14 puis J30	29	4	0.0231	20	0.0001	20**	10	0.0018	10	0.9176
ED + Du prélèvement en question : J14 puis J30	72	1		21**		47	2		25	
Taux de BAAR > 90/chp en pré-thérapeutique (52)	47	1	0.3655	11**	0.0005	36	5	0.5311	16	0.6234
Critère radiologique à l'arrivée										
Présence de caverne(s) (85)	76	4	> 0.9999	28	0.5833	52	8	0.4474	24	> 0.9999
Cavernes multifocales (33)	30	1	> 0.9999	12	> 0.9999	21	3	0.7437	8	0.4318
Critères cliniques à l'arrivée										
Perte de poids ≥ 1 kg (89)	73	3	0.2780	32	0.1495	50	10	> 0.9999	23	> 0.9999
Perte de poids ≥ 5 kg (49)	31	1	> 0.9999	10	0.3753	21	6	0.3248	9	0.7936
Fièvre initiale (82)	70	3	0.3483	28	> 0.9999	44	10	0.4930	19	0.0593
Toux (99)	86	4	0.4451	33	0.5103	59	10	0.6030	26	0.4025
Toux avec expectorations importantes décrites (33)	29	2	0.9999	15	0.1190	21	2	0.4930	8	0.4318
Hémoptysies décrites (11)	9	1	0.4129	5	0.4758	5	2	0.2983	4	0.1727
Consommation d'alcool et/ou de tabac (53)	42	4	0.1745	19	0.4008	30	7	0.5360	12	0.4558
Immunodépression (8)	7	1	0,3860	3	0.9999	3	1	0.4580	2	0.5508

Le fait de **ne pas avoir le critère

Levée de l'isolement des tuberculoses sensibles dans les 5 jours post contrôle (J14), en fonction de critères environnementaux*

Total patients	Levée de l'isolement après le résultat du 1 ^{er} contrôle	p value (Fisher)
Enfants à domicile	5/21	0.9999
Vit accompagné	6/59	0.0063

* Sont exclus les 16 patients pour lequel l'ED n'a pas été réalisé, ainsi que les transferts et décès.

SERMENT 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 respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance.

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

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

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

RESUME : TUBERCULOSE PULMONAIRE BACILLIFERE ET ISOLEMENT : ETAT DES LIEUX ET APPORT DU CONTROLE MICROBIOLOGIQUE

INTRODUCTION

Les recommandations concernant l'isolement des patients tuberculeux reposent sur un faible niveau de preuve, faisant débat. Nous avons décrit nos pratiques d'isolement à la lueur d'une analyse des données microbiologiques de contrôle.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons analysé rétrospectivement une cohorte de patients atteints de tuberculose bacillifère hospitalisés au CHU de Nice entre janvier 2011 et août 2019. L'objectif principal était de décrire les pratiques d'isolement et les objectifs secondaires d'étudier les résultats de la microbiologie ainsi que leur apport.

RESULTATS

Nous avons inclus 121 patients bacillifères hospitalisés, qui ont été isolés 25 jours (médiane \pm 16.3). Les examens directs microscopiques (ED) de contrôle étaient fréquemment réalisés et majoritairement positifs (71% et 62% à J14 et J30 respectivement), avec des cultures positives à J14 dans 99% et 84% des cas pour les ED positifs et négatifs respectivement ($p=0.009$), puis 96% et 67% des cas à J30 ($p=0.02$). Un ED négatif était associé à une sortie « inappropriée » (culture positive) dans de 75% et 67% des cas à J14 et à J30 respectivement. Le fait d'avoir un ED positif ou des personnes vivant sous le même toit était significativement associé au maintien de l'hospitalisation. Le délai de détection des BK en culture liquide (DDC) augmentait significativement entre J0, J14 et J30 (médianes respectives de 6, 12.5 et 16 jours, $p < 0.0001$), et était inversement corrélé à l'inoculum.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Les patients inclus conservaient longtemps leur caractère bacillifère, avec des BK largement cultivables tout le premier mois et ce malgré un ED négatif, dont la valeur prédictive négative était faible. Pourtant, les cliniciens le pratiquaient couramment avant de lever l'isolement, et les sorties étaient alors souvent « inappropriées ». Les risques de contagiosité lors de la sortie d'hospitalisation étaient cependant probablement limités via un DDC sous traitement adapté qui s'allongeait significativement, et une prise en compte de l'environnement du patient par les cliniciens.