

# PEUT ON MOURIR DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE A 20 ANS EN FRANCE EN 2016 ?

Dr MJ POSTAL PAQUES, Dr N. VIGNIER



07 juin 2016

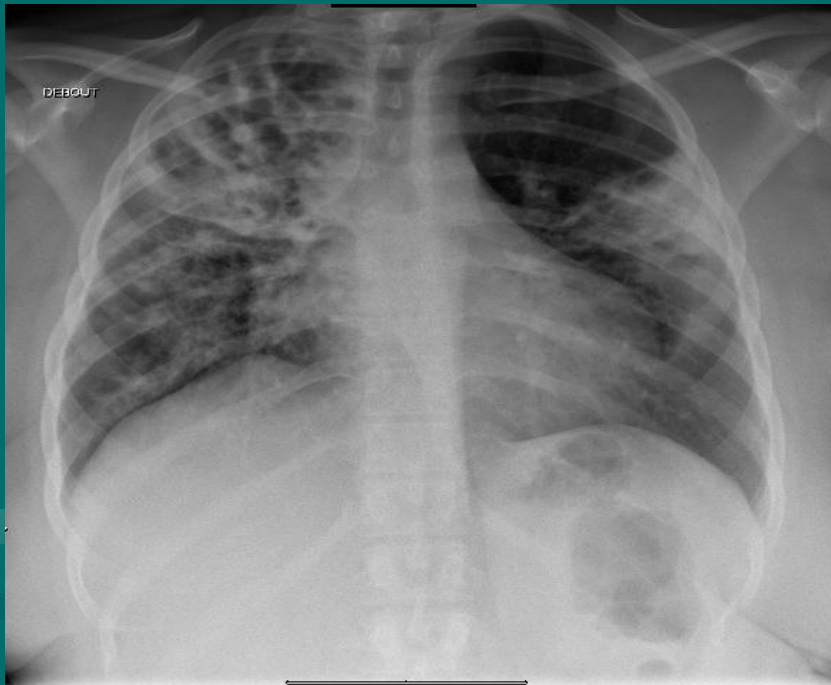


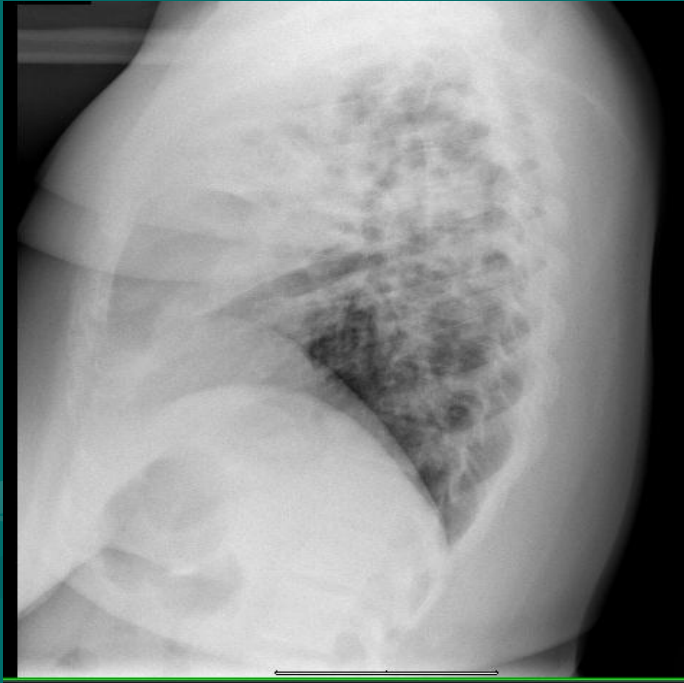
## Cas clinique

- F âgée de 20 ans
  - originaire de Tahiti
  - en France depuis l'âge de 14 ans
  - Vit en foyer d'accueil
- Pas de tabac, ni alcool, ni autre ATCD particulier.
- Poids 100 Kg
- Grossesse en 2015 compliqué de diabète gestationnel
- Accouchement le 31/08/2015 ; RAS pour mère et enfant

## Cas clinique (Suite)

- 09/2015: vit en foyer d'accueil avec son nourrisson
  - visite du père 2-3 fois/sem et tous les WE
  - bon EG (poids de 115 Kg)
- 10/2015 : début des symptômes :
  - toux sèche
  - asthénie,
  - pics de fièvre à 39°
  - amaigrissement rapide (- 37Kg en 2 mois)
  - inquiétudes des responsables du foyer d' accueil,
- **Cs précarité le 17/12/2015** avec responsable du foyer : ATBie
- Voit son médecin traitant -> RP
  - RP faite le 30/12/2015 anormale
  - qui demande hospitalisation immédiate





## Cas clinique (Suite)

- Hospitalisation du 31/12/2015 au 27/01/2016 :
  - Poids 73 Kg (-5kg), IMC 29,6, TA 10/6, température 38° , AEG,
  - Bio: anémie inflammatoire à 7 g, CRP 200 mg/l, VIH négatif
  - BK crachats +++ 10 à 99 BAAR/champ 3+ sur tous les prélèvements ;
  - Traitement instauré le 02/01/2016 par Rifater et Dexambutol

## Cas clinique (Suite)

- Sous traitement (prise difficile le matin)
  - amélioration progressive de l'EG
  - mais
    - persistance de pics fébriles 38-39° ,
    - tachycardie sinusale à 150-160/min,
    - poursuite perte de poids
- BK S2: 3+
- Placement du nourrisson en famille d'accueil
- Transfert dans un service de Pneumologie dans le 93 le 27/01/2016 pour rapprochement de son fils

## Cas clinique Mme st C...(Lovely) Suite

- Dans le nouveau service de pneumologie
  - poids 75,7 Kg (IMC 30,71), TA 10/6, pouls 125/min, SaO2 94%, Température 36,8° , auscultation pulmonaire normale, mollets souples, abdomen souple, neuro RAS
  - RP : opacités cavitaires diffuses Poumon Droit et Poumon Gauche
  - Biologie : 20580 GB, Hb 8,1, 278000 plaquettes, NA 136, protides 67g/l, albumine 22g/l, CRP 188 mg/l, pro BNP 768PG/ml, BHC normal, TP 40%
  - BAAR crachats S4 et S6: 3+
  - ECBU stérile
  - TDM cérébral normal

## Cas clinique (Suite)

- Poursuite traitement Rifater 6 cp et Ethambutol 1500 mg
- Anémie à 7,4gr (2CG et Fumafer 2comp/J), persistance de fébricule bien tolérée, ralentissement psychomoteur voire sd dépressif
- Réception de l'antibiogramme : *Mycobacterium Tuberculosis* multisensible
- D'après responsables foyer d'accueil qui la visitaient 2 fois/sem : traitement difficilement pris, majoration asthénie et lassitude, visite de son bébé 1 seule fois dans tout le séjour.

## Cas clinique (Suite)

- S7 (14/02/16) : détresse respiratoire brutale avec désaturation justifiant mise sous O2 4L/min
  - GDS: PO<sub>2</sub> 52 mmHG, PCO<sub>2</sub> 29mmHg, PH 7,43 ;
- aggravation dans la nuit avec polypnée mise sous O2 15l/min
  - une EP est évoquée
  - Bio: acidose, lactates 16, ASAT 209, ALAT 36, créat 92
  - appel Réa de garde, transfert en réanimation, angioscanner annulé car multiples arrêts cardiaques en asystolie récupérés après MCE de 1h à 5h du matin ; intubation et Ventilation assistée, et 8 MCE, adrénaline, thrombolyse par Actilyse, mise sous Tazocilline ; nouvel ACR et arrêt de réanimation ; décès à 5h.
- RP pas de pneumothorax ni OAP, ni péricardite, ni tamponnade, ni nouveau foyer évident, persistances des images connues
- 2 Hemoc à Streptococcus mitis et autre strepto, ECBU stérile, aspiration bronchique négative, BAAR toujours crachats 3+, notion de mollets asymétriques

## Cas clinique (Suite)

- Deux hypothèses non confirmées (pas d' autopsie) :
  - 1 EP massive
    - début brutal, mais aucune confirmation de symptôme de phlébite ou tachycardie ou désaturation avant le 13/02/2016 au soir,
    - effet shunt, pas de confirmation par angioscanner annulé devant les multiples arrêts cardio respiratoires, pas d' amélioration sous thrombolyse par Actilyse
  - Détresse respiratoire brutale sur tuberculose avec ACR hypoxiques
  - Choc septique avec défaillance multiviscérale (HC + à streptocoque, portage E. Coli BLSE... ) mais pas d' amélioration sous remplissage et AB probabiliste...
  - Autres hypothèses : RP a éliminé Pneumothorax, nouveau foyer pulmonaire, une péricardite...

## Accidents thrombo emboliques et infections

- **Infections aiguës** = FDR d'accident thrombo embolique (VTE)
  - VTE = thromboses veineuses profondes MI (TVP) et EP
  - 52% des cas de VTE étaient précédés par une infection
  - caractère sévère et aigu ;
- Rôle des **infections chroniques** (TB, etc.) est moins clair
  - plusieurs petites séries montraient le lien entre VTE et Tuberculose
  - Sénégal: 6 cas de TVP avec TP bacillifère et anémie sévère
  - Tunisie: 6 cas de TVP avec une Tuberculose sévère ; l'association est corrélée à la sévérité de la Tuberculose : atteinte bilatérale et sévère, TVP survenues en moyenne à 24,5J après Dg de tuberculose
  - Evolution favorable dans les 2 cas avec traitement anti tuberculeux et anticoagulation avec des difficultés d'équilibre TP INR
  - association entre 0,6 ET 10%

Analyse de medenox 2004 ; Rogers 2012; Shmidt 2012; 2007 ;

## Etude en Israël entre 1999 et 2007

- lien entre hyper coagulabilité et Tuberculose avec taux entre **3 et 10%**
- 700 patients traités en Israël pour tuberculose pulmonaire après exclusion d'état hypercoagulabilité primaire : prévalence VTE de **0,7%**
- Apparition de VTE après le 1<sup>er</sup> mois de traitement antituberculeux (durée moyenne de 28j) : 5 TVP dont 1 TVP+EP

## 2014 : analyse multi variée sur population des USA

- 27 659 947 sont inclus avec:
  - un groupe sans VTE(27 460 395)
  - et un groupe avec VTE(199 522).
- Prévalence VTE parmi les TP de **2,07%** (OR=1,55 [1,23-1,97])
  - OR proche de la néoplasie (1,62)
- Prévalence EP parmi les TP était de **0,95%** (non significatif)
- Mortalité hospitalière : TP et VTE était de 15%
  - > à mortalité de TP seule (2,7%)
  - > à mortalité VTE seule (2,5%)

## Analyse multi variée

- en analyse multi variée: *noirs* plus à risque de VTE
- La prévalence de tuberculose était plus élevée chez les patients venant d'Asie ou des îles Pacifiques (0,08%), hispaniques noirs (0,03%), les Indiens d'Amérique (0,02%), que chez les blancs (0,01%).

## TP : FDR indépendant pour VTE?

- Association déjà suggérée par plusieurs cases reports et petites études non comparatives mais non clairement démontrées
- Plusieurs études rapportaient taux de prévalence TP et TVE <1% (Shitrit Israël 2012)
- Etude de Grenoble : taux de prévalence de 2,07%



## Hyper coagulabilité

- TP sévère est responsable état **d'hypercoagulabilité** : (Turken en 2002)  
La TP aigue entraine thrombocytose, augmentation fibrinogène, facteur VIII, et inhibiteur plasminogène, avec diminution antithrombine III et protéine C dans les 5 mois de traitement anti tuberculeux :

**Cascade inflammatoire due aux infections aiguës et chroniques** : cytokines proinflammatoires sont produits durant phase aigue de TP, induisant production de protéines inflammatoires et de facteurs de coagulation par les hépatocytes entrainant état d'hypercoagulabilité

AUGMENTATION DE LA COAGULATION ET  
INHIBITION DE FIBRINOLYSE

## Facteurs locaux

- Thromboses artères pulmonaires suggérées par facteurs locaux : altération cellules endothéliales (Kuppalli : mal de Lemiere 2012)
- Thromboses proximales par adénopathies rétropéritonéales dans la Tuberculose extra pulmonaire (Gogna en 1999)
- Rôle des adénopathies médiastinales compressives dans la TP comme cause de l'EP dans la TP surtout si pas de TVP ?
- Dans étude de Grenoble aucun lien entre T ganglionnaire et VTE ce qui privilégie rôle d'état d'hypercoagulabilité systémique par rapport aux facteurs locaux.

## Recommandations pour thromboprophylaxie de VTE chez patients hospitalisés pour maladie aiguë

- 1995 : ACCP recommande héparinothérapie pour patients avec FDR cliniques pour TVP : Insuffisance cardiaque et/ou infection pulmonaire
- 2001 : extension de cette reco à autres FDR : maladie pulmonaire sévère, cancer, repos au lit.
- 2004 étude de MEDENOX : un ATCD de VTE est le facteur prédictif le plus important des événements VTE futurs
- Pas de recommandation spécifique pour la tuberculose

### Recommandations ACCP 2008

- Patients cancéreux hospitalisés et immobilisés pour une affection aiguë doivent recevoir un traitement prophylactique (**Niveau de preuve 1A**).
- Pas d'utilisation de la thromboprophylaxie par une héparine en routine pour améliorer la survie (**Niveau de preuve 1B**).  
*(voire également recommandations de la Société Américaine d'Oncologie).*

## Classification des Facteurs de Risque

- Génétiques ou Acquis ou Mixtes
- Cliniques ou Biologiques
- Prédisposants ou Exposants
  - *Facteurs Prédisposants*
    - **Généraux :**

*Exemple* → âge, affection médicale aiguë ou chronique, AVC, Cancer
    - **Inhérents :**

*Exemple* → Thrombophilie, ATCD familiaux, groupe sanguin
  - *Facteurs Exposants*

*Exemple* → Traumatisme, chirurgie, immobilisation...

## RAMs (Risk Assessment Models)

Validés		Non Validés	
● Zakai	2004	● Sooriakinaran	2005
● Kucher	2005	● Samama	2006
● Khorana	2008	● Gladding	2007
● Lecumberri	2008	● McKenna	2009
● Maynard	2010	● O' Connor	2009

## Score de Kucher et validation registre VERITY

	Score utilisé
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancer</li> <li>▪ Antécédent Thrombo-embolique</li> <li>▪ Hypercoagulabilité</li> <li>▪ Thrombophilie</li> </ul>	3
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Intervention chirurgicale majeure</li> </ul>	2
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age &gt; 70</li> <li>▪ IMC &gt; 29</li> <li>▪ Alitement non lié à une opération</li> <li>▪ Contraception oestroprogestative</li> <li>▪ Traitement substitutif de la ménopause</li> </ul>	1

→ Le risque est considéré comme augmenté s'il atteint ou dépasse 4

## Conclusion

- Le lien entre TVE et TP semble exister probablement en raison d'une hypercoagulabilité (inflammation)
- Il est grevé d'une surmortalité
- Cela pose la question de la place de la thromboprophylaxie
- Intérêt des outils d'évaluation du risque (RAM) et scores de Kucher
  - si risque > ou =4 intérêt d'une THROMBOPROPHYLAXIE
- Intérêt d'études prospectives évaluant les bénéfices risque de l'utilisation des anticoagulants