

Tuberculose du sujet âgé

Etude BK TubAge

Dr Pauline Caraux Paz

Infectiologue

CHI Villeneuve Saint Georges

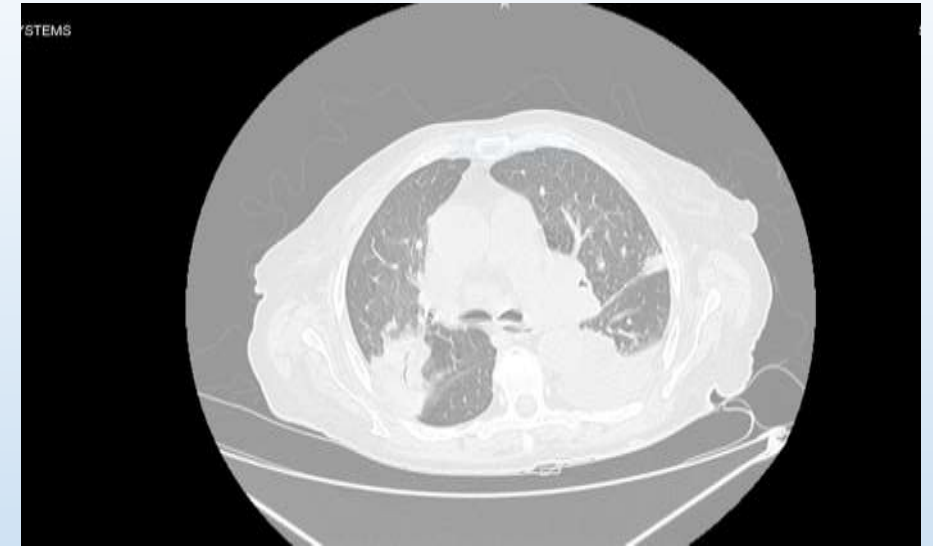


Déclaration d'intérêts

- Aucun en lien avec ce sujet

Mme A, 80 ans

- Atcd :
 - Tuberculose pulmonaire en 1963, DT2, HTA, AVC, IRC avec DFG à 14 ml/min
- HDM :
 - En SSR pour rééducation post ostéosynthèse sur fracture fémur droit
 - Embolie pulmonaire => cardiologie
 - Décembre 2020 : épisodes fébrile récidivant, plusieurs lignes ATB
 - Janvier fièvre persistante => Clinique : PNP nosocomiale à Pyo (Fibro +) Tazo et Ciprofloxacin. BAAR –
 - Fin janvier : Peu d'amélioration respiratoire => SMIT
 - Nombreuses explorations et dégradation état général => Pas de diagnostic clair
- Décès le 11/03/2021
- Aspiration bronchique du 05/03/2021 : ED-, culture milieu liquide POSITIVE en 51 jours à *Mycobacterium tuberculosis*, Culture milieu solide négative en 2 mois



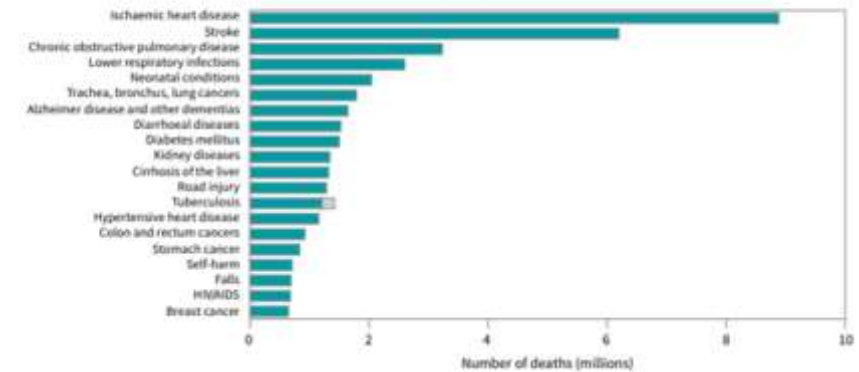
Introduction

- En 2021 : 10,6 millions de personnes malade de tuberculose dans le monde (+4,5% / 2020). Décès : 1,4 millions
- Problématiques actuelles :
 - * pays en voie de développement
 - * synergie avec le VIH
 - * précarité
 - * résistance aux Tt (Tuberculose multirésistante 67 cas en 2020 en France)
 - * **sujets âgés**
⇒ **vieillessement global de la population**
⇒ **recrudescence attendue**

FIG. 8

Top causes of death worldwide in 2019^{a,b}

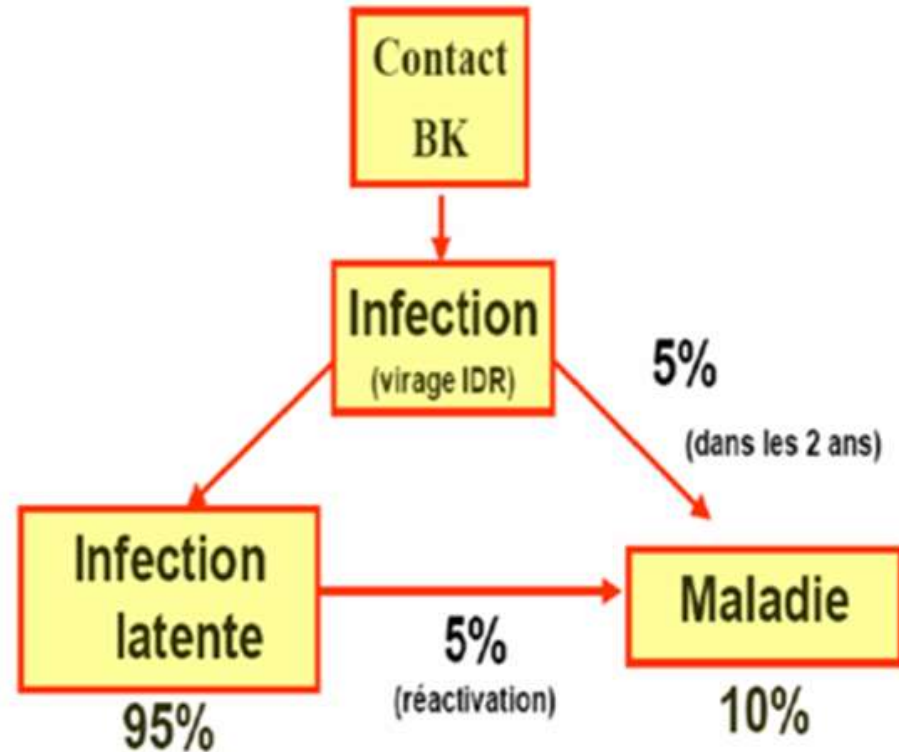
Deaths from TB among HIV-positive people are shown in grey.



- Prise en charge gériatrique : atypies compliquées d'un retard diagnostique et fragilités
⇒ à l'origine d'une morbi-mortalité augmentée
- Très peu de littérature spécifique, peu de recherche car les grandes cohortes sont dans les pays en voie de développement avec des sujets plutôt jeune ou VIH

ITL

Tuberculose infection et tuberculose-maladie



Facteurs favorisant la réactivation d'une ITL

- Immunosénescence
- Diabète
- Cancer
- Dénutrition
- Insuffisance rénale chronique
- Traitements immunosuppresseurs
- BPCO

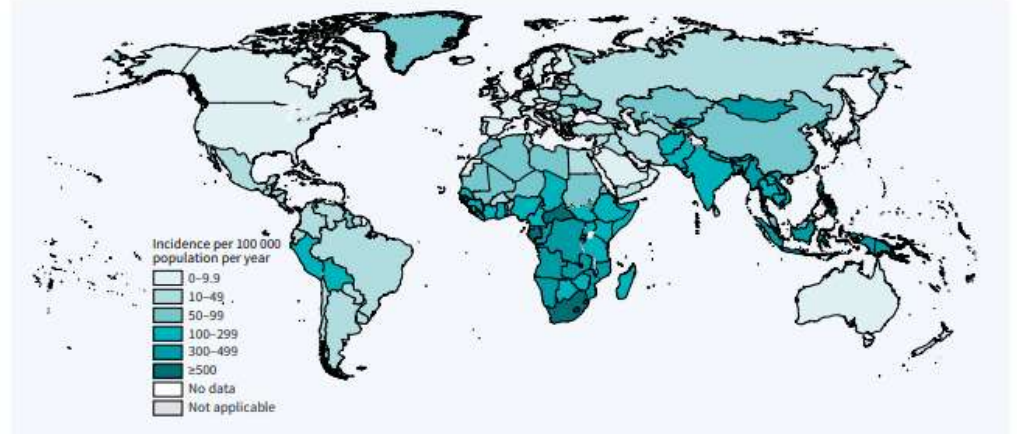
Tuberculose chez le sujet âgé : réactivation d'une ITL ancienne ou nouvelle infection ?

Quelles données de littérature de la tuberculose du Sujet Agé ?

Epidémiologie

- Maladie transmissible courante y compris chez les personnes âgées, bien qu'elle soit en diminution.
- Gradient Nord Sud
- En France : > 65 ans : **18,3%** des tuberculoses déclarées en France en 2021 (SPF)

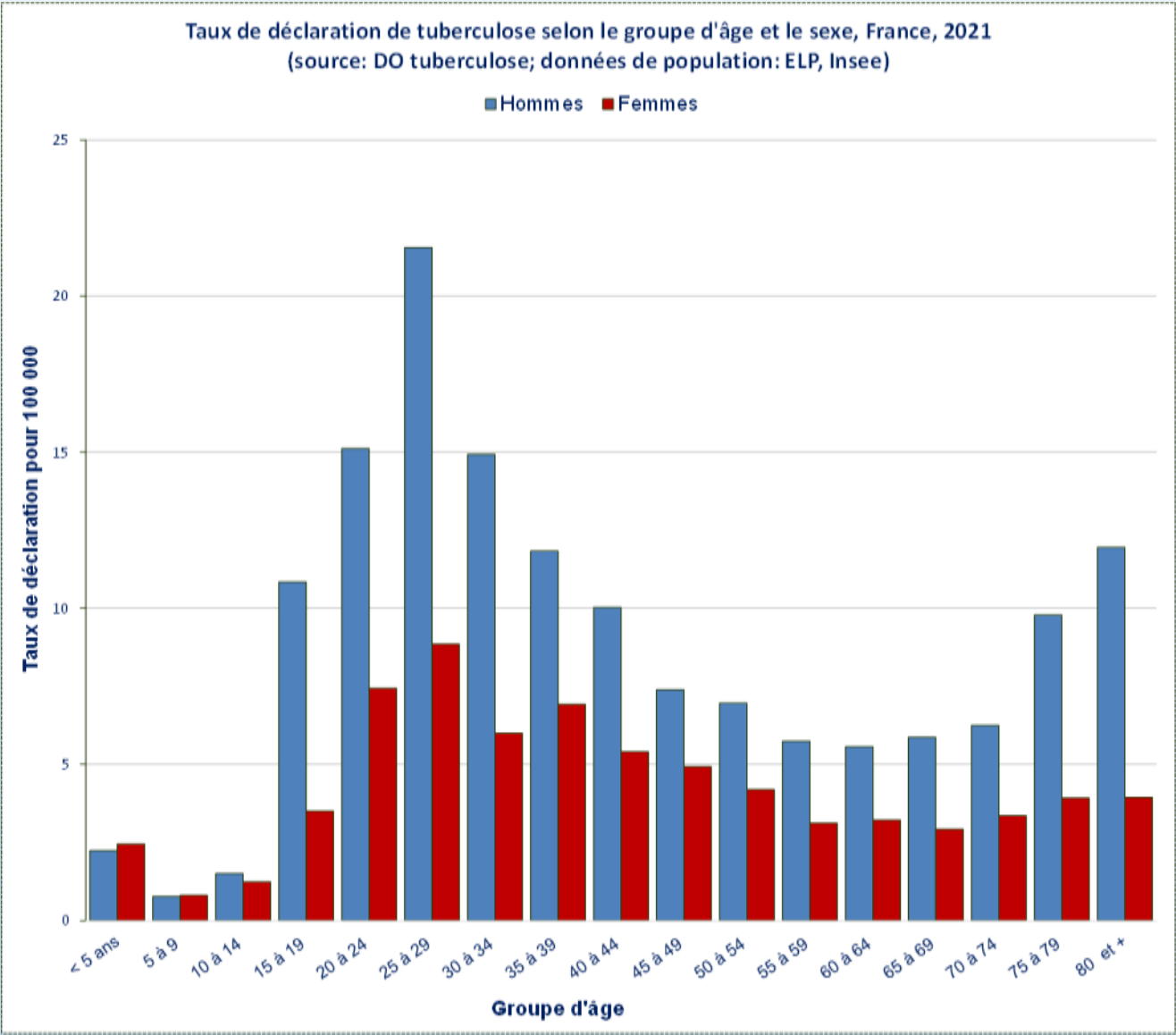
Estimated TB incidence rates, 2021



Proportion de cas de tuberculose en fonction du lieu de naissance, France, 2000-2018



Taux de déclaration de tuberculose maladie par groupe d'âge et sexe, France, 2021



Physiopathologie pulmonaire chez le SA:

- Perte d'élasticité / augmentation du diamètre antéro postérieur du thorax / diminution de la force musculaire
- Diminution de la fonction pulmonaire / réserve diminuée / compliance de la paroi thoracique / force des muscles respiratoires
- Calcifications / forme du thorax (cyphose dorsale)
- Diminution des débits expiratoires forcés => compromettre l'élimination des sécrétions par la toux
- Inhalation
- Dénutrition => sarcopénie => dysfonction des muscles respiratoires
- Maladies pulmonaires associées à l'âge : BPCO, fibrose pulmonaire ...
- Perception différente des symptômes chez le SA : tel que la dyspnée.

=> Tous ces facteurs rendent les personnes âgées plus susceptibles d'avoir un environnement pulmonaire qui favorise l'établissement d'une infection et notamment l'infection tuberculeuse

Diagnostic, plus difficile ?

TABLE 2 Symptoms at presentation of the younger group (aged 18–64 years) and the older group (aged ≥65 years) with tuberculosis (TB) and pulmonary TB (PTB)

	All TB patients			PTB patients		
	Younger patients (18–64 years)	Older patients (≥65 years)	p-value	Younger patients (18–64 years)	Older patients (≥65 years)	p-value
Patients	629	136		218	72	
Cough	236 (37.5)	38 (27.9)	0.035	140 (64.2)	31 (43.1)	0.002
Haemoptysis	32 (5.1)	2 (1.5)	0.063	27 (12.4)	2 (2.8)	0.03
Fever	194 (30.8)	18 (13.2)	0.001	84 (38.5)	11 (15.2)	0.001
Drenching night sweats	159 (25.3)	12 (8.8)	0.001	72 (33)	7 (9.7)	0.001
Weight loss	226 (36.0)	42 (30.9)	0.26	113 (51.8)	27 (37.5)	0.04
Dyspnoea	37 (5.9)	28 (20.6)	0.001	22 (10.1)	21 (29.2)	0.001
Lethargy	30 (4.8)	10 (7.4)	0.22	9 (4.1)	6 (8.3)	0.16
Reduced appetite	37 (5.9)	16 (11.8)	0.70	18 (8.3)	7 (9.7)	0.70

Data are presented as n or n (%), unless otherwise stated.

Time to diagnosis of tuberculosis is greater in older patients: a retrospective cohort review

Aula Abbata^{1,2}, Simon M. Collin³, Onn M. Kon^{2,4}, Kevin Buell², Adam Sullivan², Jessica Barrett¹, Tumena Corrah¹, Alastair McGregor¹, Trevor Hansel², Laurence John¹ and Robert N. Davidson¹

UK retrospective study 2019

TABLE 3 Radiological differences between younger (aged 18–64 years) and older (aged ≥65 years) patients with pulmonary tuberculosis (PTB)

	Younger patients (18–64 years)	Older patients (≥65 years)	p-value
Patients	679	344	
Patients with PTB	243 (35.7)	169 (49.1)	0.001
Patients with PTB with chest radiography reports	241 (99.2)	97 (57.4)	
Chest radiography changes			
Cavitation	44 (18.3)	10 (10.3)	0.001
Consolidation	116 (48.1)	49 (50.5)	0.692
Nodules	39 (16.1)	10 (10.3)	0.165
Miliary	7 (2.9)	4 (4.1)	0.568
Lymphadenopathy	47 (19.5)	4 (4.1)	0.001
Effusion	33 (13.7)	7 (7.2)	0.095

Data are presented as n or n (%), unless otherwise stated.

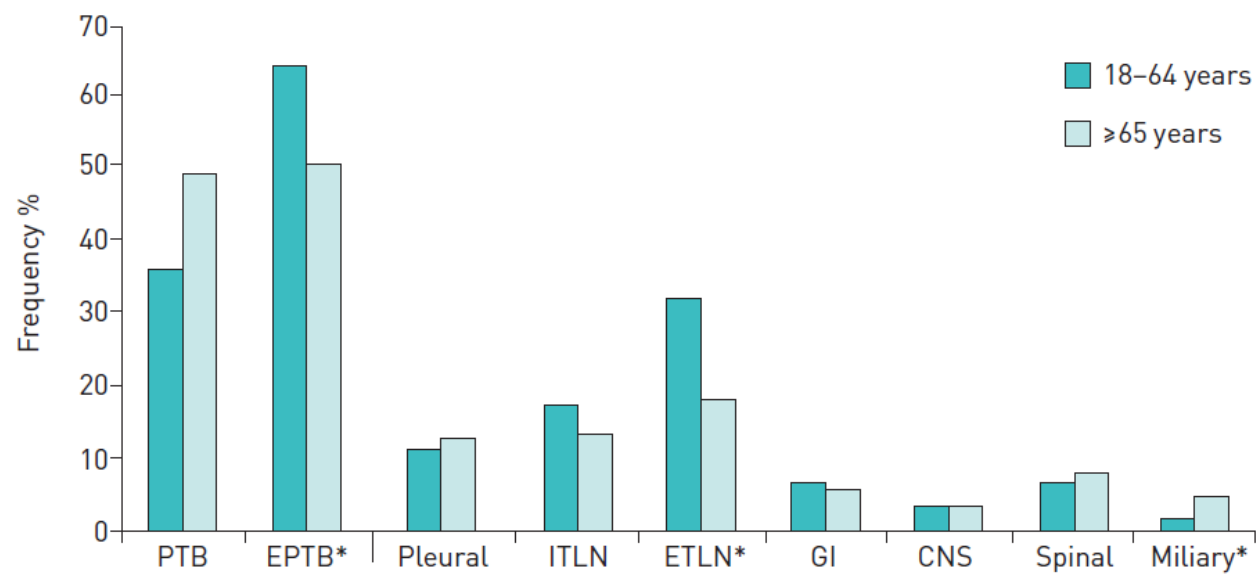


FIGURE 1 Site of tuberculosis (TB) in the younger group (aged 18–64 years) and the older group (aged ≥65 years): pulmonary TB (PTB) versus extrapulmonary TB (EPTB), with specific sites for EPTB also shown. ITLN: intrathoracic lymph node; ETLN: extrathoracic lymph node; GI: gastrointestinal; CNS: central nervous system. *: p<0.05.

TABLE 4 Symptom duration at presentation to secondary care, time to starting treatment from presentation to secondary care and total time to starting treatment from symptom onset among older (aged ≥ 65 years) and younger (18–64 years) patients with tuberculosis (TB) and pulmonary TB (PTB)

	Younger patients (18–64 years)		Older patients (≥ 65 years)		p-value all patients	p-value PTB patients
	All TB patients	PTB patients	All TB patients	PTB patients		
Patients	523	182	109	53		
Symptom duration at presentation to secondary care days	45 (22.5–90)	60 (30–90)	60 (15–135)	75 (11–180)	0.30	0.40
Symptom duration						
<2 months	257 (39.1)		51 (46.8)		0.66	
2–4 months	156 (39.9)		28 (25.7)		0.39	
>4 months	110 (21.0)		30 (27.5)		0.16	
Time to starting treatment from presentation to secondary care to days	3 (1–18)	2 (1–6)	15 (3–59)	7 (2–53)	0.001	0.001
Total time to starting treatment from symptom onset days	61 (31–96)	61 (31–103)	91 (46–182)	92.5 (41.5–189)	0.001	0.003
Time to treatment	n=506	n=164	n=102	n=49		
<2 months	269 (53.2)	75 (45.7)	34 (33.3)	17 (34.7)	0.001	0.001
<4 months	405 (80.0)	128 (78.0)	66 (64.7)	31 (63.3)		
>4 months	101 (20.0)	36 (22.0)	36 (35.3)	18 (36.7)		

Data are presented as n, median (interquartile range) or n (%), unless otherwise stated.

Clinical characteristics and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly: a case control study

Kwon *et al.* *BMC Infectious Diseases* 2013, **13**:121

Table 4 Chest computed tomography findings of pulmonary tuberculosis in older and younger patients

Findings	Older (n = 173)	Younger (n = 222)	p value
Micronodules (< 7 mm)	132 (76)	191 (86)	0.018
Nodules (< 30 mm)	60 (35)	159 (72)	<0.001
Masses (> 30 mm)	9 (5)	41 (18)	<0.001
Tree-in-bud appearances	70 (40)	126 (57)	0.016
Consolidations	115 (66)	113 (51)	0.002
Ground glass opacities	34 (20)	30 (14)	0.130
Cavitations	27 (16)	76 (34)	<0.001
Bronchiectasis	28 (16)	39 (18)	0.787
Fibrotic changes	46 (27)	77 (35)	0.100
Lymphadenopathis (>10 mm)	42 (24)	60 (27)	0.564

The data are presented as n (%).
If there are more than one chest computed tomography findings for one patient, all chest computed tomography findings were recorded.

Older: >65ans

Clinical characteristics of elderly pulmonary tuberculosis in an acute-care general hospital in Tokyo, Japan: A 12-year retrospective study

Mayu Hikone ^{a, b, *}, Yusuke Ainoda ^c, Naoya Sakamoto ^a, Kenji Ohnishi ^d

^a Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital, Tokyo, Japan *J Infect Chemother* 26 (2020) 245–250

Elderly (>70 ans) n=85 vs Young n=204 :
Plus souvent présentation atypique : non-febrile/respiratory condition
Moins de symptômes respiratoires : Toux, expectoration ou douleur thoracique

Diagnostic and Therapeutic Problems of Pulmonary Tuberculosis in Elderly Patients

Table 1. Population characteristics of the young and the elderly pulmonary tuberculosis patients

	Young (<65 yr, %) (n=207)	Elderly (≥ 65 yr, %) (n=119)	p value
Age (mean±SD*, yr)	40.5±14.8	74.8±6.2	
Gender			0.001
Male	143 (69.1)	61 (51.3)	
Female	64 (30.9)	58 (48.7)	
Initial Admission Diagnosis			<0.001
Tuberculosis	195 (94.2)	79 (66.4)	
Pneumonia	9 (4.3)	25 (21.0)	
Lung cancer	3 (1.4)	14 (11.8)	
Others	0 (0)	1 (0.8)	
Diagnostic Criteria of Tuberculosis			0.679
Sputum AFB culture (+)	154 (74.4)	84 (70.6)	
Bronchial Washing Fluid AFB culture (+)	8 (3.9)	7 (5.9)	
Sputum AFB smear (+) only	6 (2.9)	6 (5.0)	
Histology	18 (8.7)	9 (7.6)	
Radiology and Clinical feature only	21 (10.1)	13 (10.9)	

*: Standard deviation.

Table 4. Radiologic and laboratory finding of the young and the elderly pulmonary tuberculosis patients

	Young (<65 yr, %) (n=207)	Elderly (≥ 65 yr, %) (n=119)	p value
Radiologic finding			
Location of TB lesion			0.003
Upper*	185 (89.4)	92 (77.3)	
Lower	22 (10.6)	27 (22.7)	
Appearance of lesion			<0.001
Typical feature†	187 (90.3)	72 (60.5)	
Pneumonia like	15 (7.2)	28 (23.5)	
Mass like	5 (2.4)	17 (14.3)	
Others	0 (0)	2 (1.7)	
Sputum acid fast bacilli			
Smear (+)	119 (57.5)	68 (57.1)	0.952
Culture (+)	154 (74.4)	84 (70.6)	0.709
Hematologic findings			
Leukocyte count (/ μ L)	8,413±3,435	8,180±3,085	0.545
ESR (mm/hr)‡	45.0±31.6	55.8±32.0	0.010
Leukocytosis§	48 (23.2)	31 (26.1)	0.569

*: Lesion on the upper lobe only or upper lobe plus other lobe. †: Fibrous nodular and/or cavity. ‡: Erythrocyte sedimentation rate. §: White blood cell >10⁹/ μ L.

Diagnostic ? Plus difficile ? OUI

- Clinique :

- Histoire trainante sur plusieurs mois : perte de poids, asthénie, toux, dyspnée, fièvre
- Stade avancé : fibrose, sibilants, baisse du MV
- Atteinte pleurale ++ chez le sujet âgé => 50% des cas
- Délai diagnostic : BPCO (toux chronique) => delayed
- Dc différentiel : cancer, lymphomes, pneumopathies autres

- Radiologique :

- Cavernes : Moins fréquentes
- TDM plus utile que la radiographie (qualité, déformations thoraciques, inspiration). Distinguer forme active de séquelles
- Lésions atypiques : localisation lobe moyen; masse nodulaire

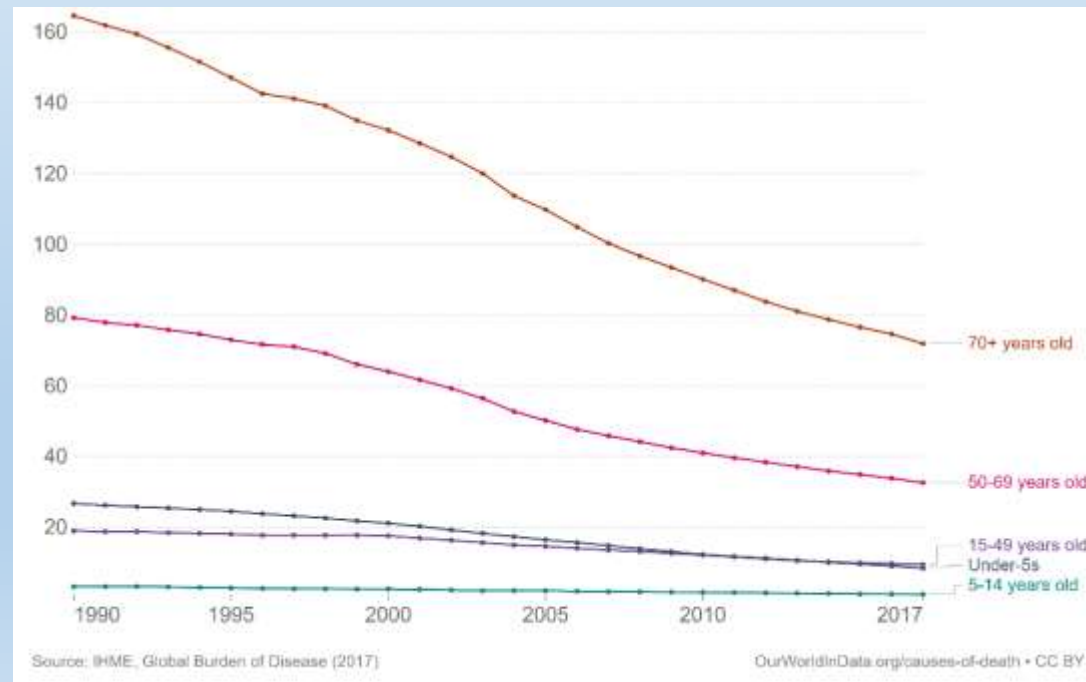
Diagnostic ? Plus difficile ?

- Microbiologique : Tout mettre en œuvre pour obtenir un diagnostic microbiologique
 - Ne pas hésiter à faire des gestes invasifs : fibroscopie, ponction biopsie notamment dans les formes extra pulmonaires
 - Difficulté des crachats ++ => aérosols serum phy / fibroscopie bronchique
 - Culture ++ milieu solide LJ => milieu liquide (+10-15% sensibilité)
 - Test moléculaire rapide ++



Quels sont les déterminants d'une évolution défavorable ?

- J-P Guthmann , Eurosurveillance 2020 :
- Risque d'évolution défavorable augmente avec l'âge, statistiquement significatif après 85 ans.
- Retard diagnostic ? Maladie plus avancée au moment du diagnostic



Death rate from tuberculosis, by age, World, 1990 to 2017

Quels sont les déterminants d'une évolution défavorable ?

- Immunosuppression ?
- VIH et sujet âgé ? HIV infection associée à une incidence et une mortalité de la tuberculose plus importante

Epidemiol. Infect. (2017), **145**, 1374–1381. © Cambridge University Press 2017
doi:10.1017/S0950268817000152

Determinants of mortality in elderly patients with tuberculosis: a population-based follow-up study

Cohorte retrospective Taiwanaise >65ans (2006-2014)

32,7% mortalité pdt suivi

Variables associées à un risque plus élevé de décès :

Age>75 ans / homme / IRC terminale / cancer associé / ED + /

Culture+ /épanchement pleural

Traitement et tolérance :

Diagnostic and Therapeutic Problems of Pulmonary Tuberculosis in Elderly Patients

J Korean Med Sci 2005; 20: 784-9
ISSN 1011-8934

Table 5. Prognosis of the young and the elderly pulmonary tuberculosis patients during treatment

	Young (<65 yr, %) (n=151)	Elderly (≥ 65 yr, %) (n=81)	p value
Adverse drug reaction			
Hepatitis*	16 (10.6)	16 (19.8)	0.054
Skin	8 (5.3)	15 (18.5)	0.001
Dysesthesia	3 (2.0)	5 (6.2)	0.131
Arthralgia	1 (0.7)	4 (4.9)	0.052
Flu-like syndrome	0 (0)	2 (2.5)	0.052
Severe GI† trouble	4 (2.6)	7 (8.6)	0.053
Total	28 (18.5)	33 (40.7)	<0.001
Treatment result			
Completed treatment	149 (98.7)	71 (87.7)	<0.001
Expired			<0.001
Tuberculosis related	2 (1.3)	9 (11.1)	
Other disease	0 (0)	1 (1.2)	

*: Transient or permanent change of one or more medication during treatment. †: Gastrointestinal.



TUBERCULOSIS IN ELDERLY PERSONS

William W. Stead, M.D.

Tuberculosis Program, Arkansas Department of Health, and
Department of Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences,
Little Rock, Arkansas 72205

Annu. Rev. Med. 1991. 42:267-76

Profile and Response to Anti-Tuberculosis Treatment among Elderly Tuberculosis Patients Treated under the TB Control Programme in South India

Banu Rekha Vaithilingam Velayutham, Dina Nair, Vedachalam Chandrasekaran, Balambal Raman, Gomathy Sekar, Basilea Watson, Niruparani Charles, Muniyandi Malaisamy, Aleyamma Thomas, Soumya Swaminathan*

PLOS ONE 2014 Elderly >60 ans

Clinical characteristics and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly: a case control study

Yong Soo Kwon*, Su Young Chi, In Jae Oh, Kyu Sik Kim, Yu Il Kim, Sung Chul Lim and Young Chul Kim

Kwon et al. BMC Infectious Diseases 2013, 13:121

Table 5 Treatment outcomes and adverse drug reactions in older and younger tuberculosis patients

Characteristics	Older n = 173	Younger n = 222	p-value
Treatment outcomes in pulmonary TB			
Favorable	167 (97)	208 (94)	0.251
Unfavorable	6 (3)	14 (6)	
Adverse drug reactions in all patients	n = 199	n = 271	
Hepatotoxicity*	6 (3)	13 (5)	0.338
Skin rash or itching	15 (8)	25 (9)	0.642
Gastrointestinal† problems	20 (10)	10 (4)	0.009
Optic neuropathy	2 (1)	8 (3)	0.265
Thrombocytopenia	2 (1)	2 (1)	1.0

The data are presented as n (%).
If there are more than one side effects for one patients, all side effects were recorded.
*: Hepatotoxicity was defined when liver transaminase levels exceeded 120 IU/L.
†: Gastrointestinal problems were problems of gastrointestinal tract for example nausea, vomiting, diarrhea, and dyspepsia etc.



Traitement et tolérance :

- Lien entre âge et hépatotoxicité ?
- Lien entre âge et autres comorbidités ? => interactions médicamenteuses
- Pyrazinamide : le plus souvent responsable d'EI hépatique
 - ⇒ATS, CDC, IDSA estiment que si atteinte tuberculeuse modérée + faible risque de R aux antiBK
=> risque EIG > avantage du PZA
 - ⇒possibilité de se passer de PZA pdt la phase intensive du ttt chez les >75 ans. Le ttt initial sera alors : INH + Rifampicin + ethambutol
 - ⇒Durée totale de ttt dans ce cas : 9 mois
 - ⇒Si forme cavitaire : PZA ou FQ

Traitement et tolérance :

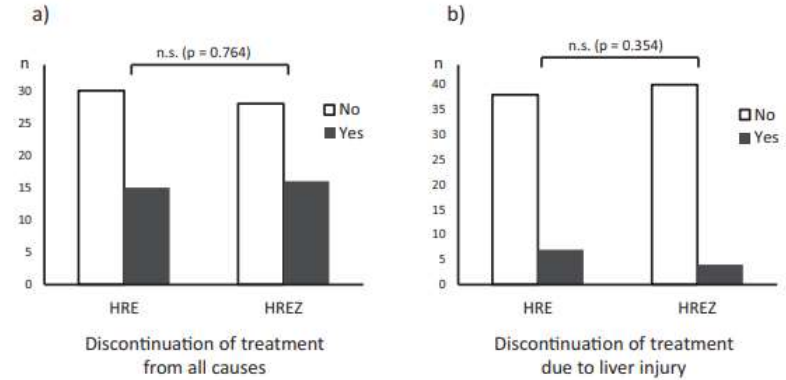


Fig. 1. Discontinuation of treatment from all causes (a) and due to liver injury (b). Number of patients were shown in each chart. No differences were found between two groups in both charts.

- PZA non recommandé au Japon pour les patients âgés jusqu'en 2018
- Etude prospective randomisée cherchant à évaluer la « safety » d'un ttt incluant le PZA chez > 80 ans

Table 2
Secondary outcome.

	HRE group	HREZ group	p value
Number of patients	45	44	
Liver injury UNL 1 <	21	26	0.240
Liver injury UNL 2.5 <	8	10	0.561
All adverse events relating TB drugs ^a	23	24	0.746
All-cause mortality	3	10	0.032
Time to culture conversion ^b , days	43.6 ± 27.5	30.2 ± 17.3	0.013

Data were expressed as number of patients or as mean with standard deviation.
UNL: upper normal limit of the institutional standard level.

^a All adverse events include liver injury over 2.5 UNL.

^b Days from treatment initiation to the first day of at least twice negative culture.

Table 3
Clinical features of thirteen patients who died during treatment.

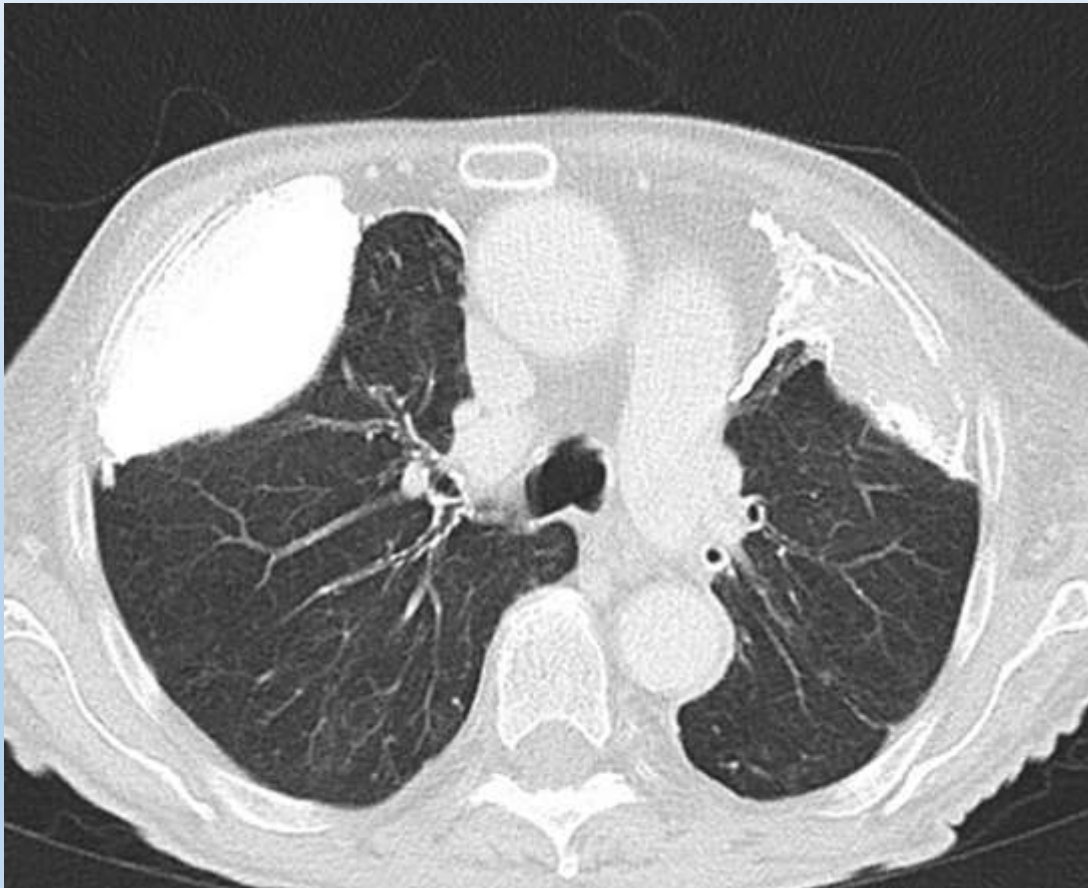
Age	Sex	Group	Activity degree	Body weight	Serum Albumin	Prior liver function UNL 1 <	Liver injury UNL 2.5 <	Discontinuation due to liver injury	Days to death	Cause of death
86	F	HRE	2	44.4	3.7	+	—	—	17	Heart failure with aspiration pneumonia
83	F	HRE	4	ND	1.7	—	+	+	147	Unknown sudden death
80	F	HRE	2	74.5	3.9	—	+	+	180 <	Abdominal cancer
81	M	HREZ	4	48.0	2.3	+	+	+	13	Brain attack
86	F	HREZ	4	51.0	1.9	—	—	—	27	Aspiration pneumonia with heart failure
89	M	HREZ	4	ND	1.4	+	—	—	27	Aspiration pneumonia
89	M	HREZ	2	55.2	2.8	+	—	—	36	Heart failure
86	F	HREZ	2	52.0	3.0	—	—	—	45	Massive hemoptysis
88	M	HREZ	4	ND	2.1	+	+	+	54	Aspiration pneumonia
88	M	HREZ	4	51.9	1.9	—	+	—	88	Aspiration pneumonia
80	F	HREZ	4	ND	2.3	+	—	—	90	Aspiration pneumonia
85	M	HREZ	4	42.0	2.0	—	—	—	100	Aspiration pneumonia
80	M	HREZ	4	ND	2.4	—	+	—	138	Abdominal Cancer

ND: not determined, all due to disability of standing.

Activity degree of daily life was assessed as described in the methods section.

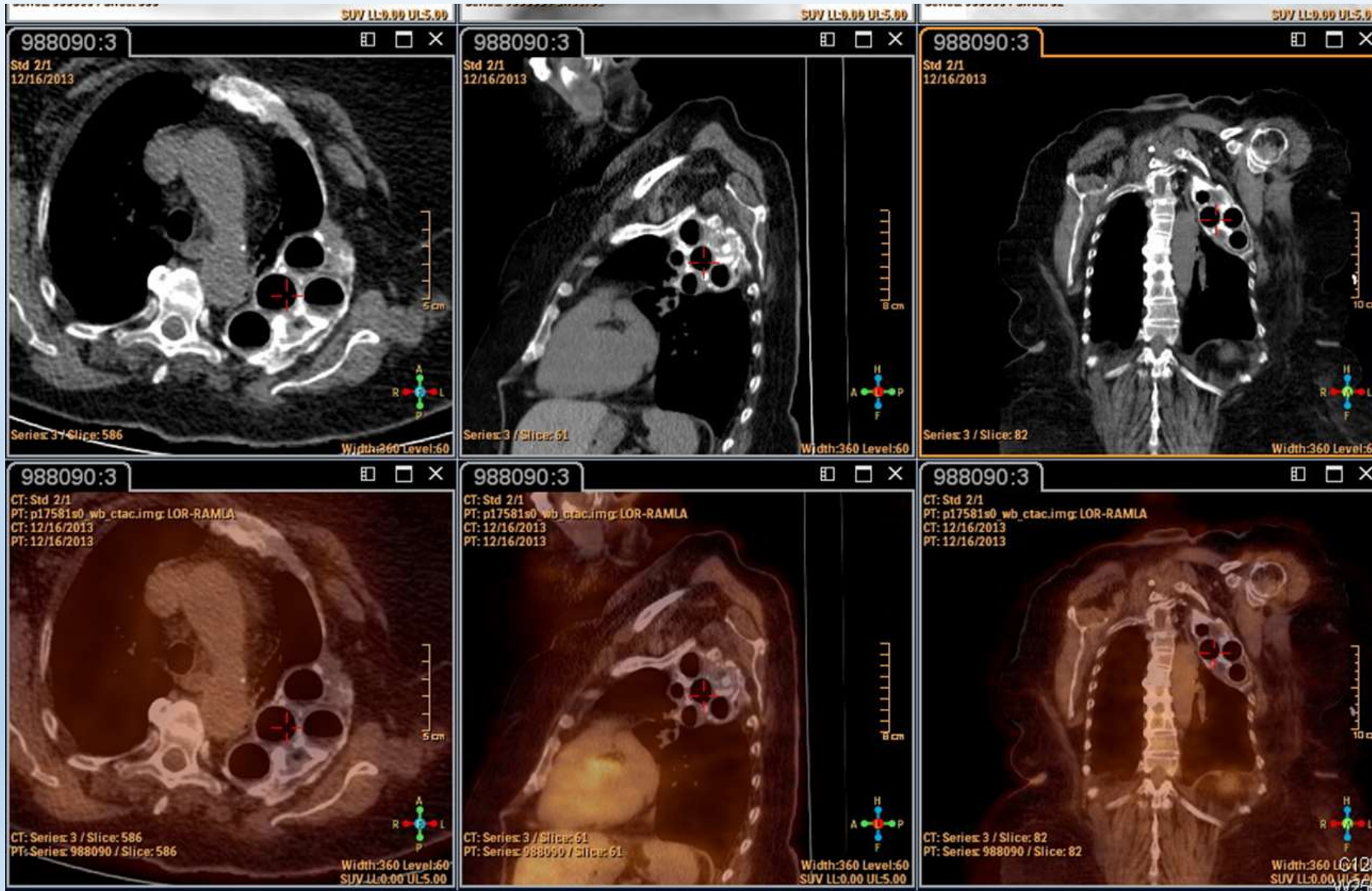
Days to death: days from the group assignment to death.

Os de seiche



Sd restrictif majeur ++

Séquelles d'un traitement de la tuberculose



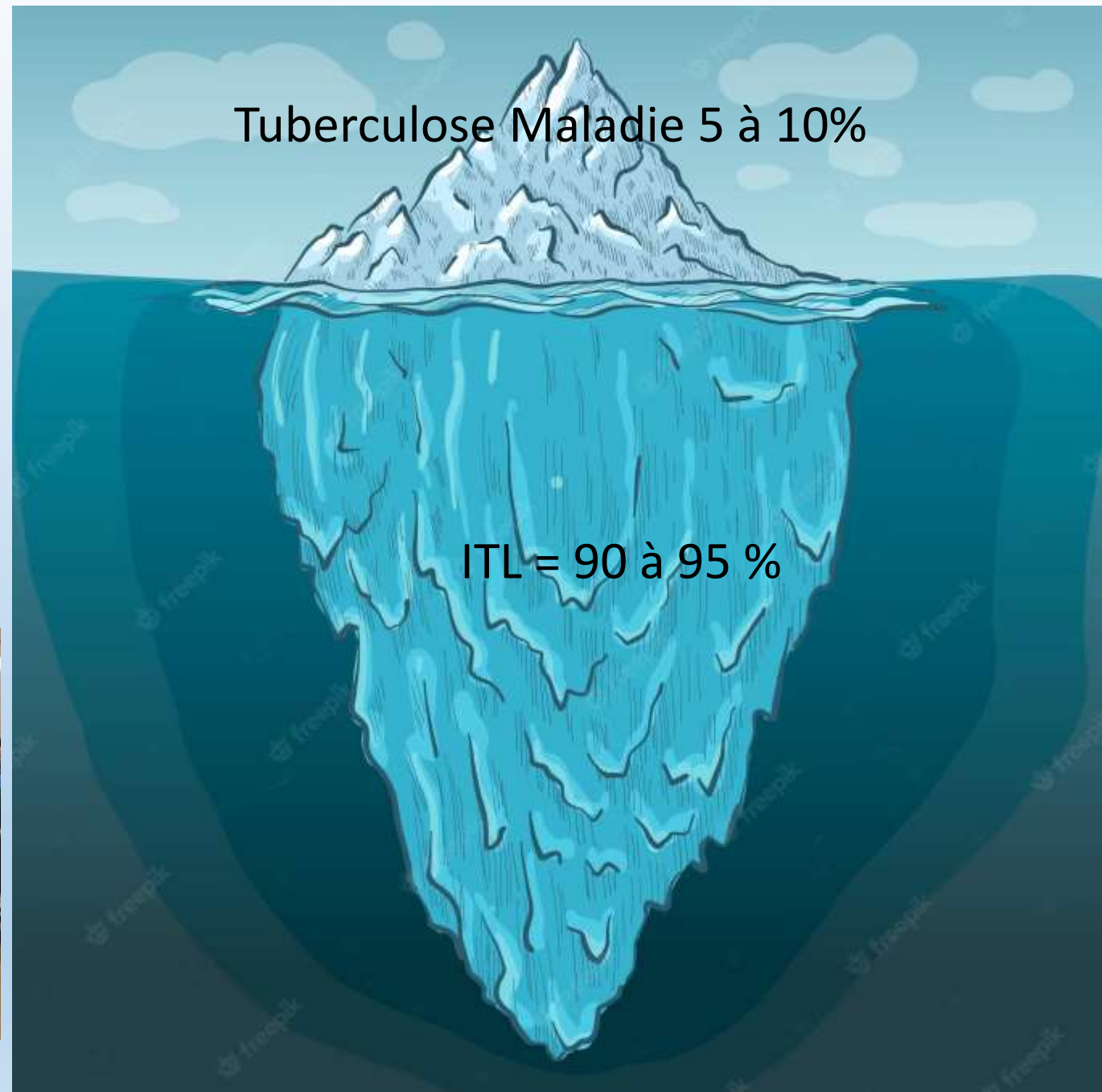
- Collapsothérapie
=> pneumothorax
- Ablation 1^{ère}, 2^{ème} cotes
- Billes de verre

Tuberculose: séquelles bi- apicale
noter l'attraction vers le haut des bronches



ITL en EHPAD

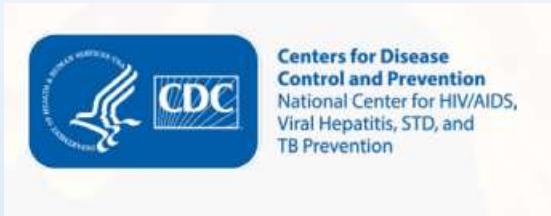
ITL = le réservoir de la tuberculose



Infection tuberculose latente

Cas particulier de l'EHPAD... Faut il dépister?

- En 1990 aux Etats-Unis : sujets âgés considérés comme réservoir de tuberculose, avec un pronostic aggravé, ainsi qu'une incidence augmentée dans les maisons de retraite
 - ⇒ IDR à l'entrée pour tous les résidents et employés des maisons de retraite +/- traitement ITL
 - ⇒ ex de la Californie : chute de l'incidence entre 2000 et 2009 en maison de retraite (17.6/100.000 habitants en 2000 puis 8.4/100.000 habitants en 2009)
- Parallèlement, selon certaines équipes, le bénéfice en terme de survie de la chimioprophylaxie par l'INH est réduit chez les personnes de plus de 80 ans



- Pas de recommandation spécifique dans la population gériatrique, ni à l'entrée en « Nursing Home » aux USA.
- Rapport de l'OMS 2022 sur le dépistage systématique de la tuberculose : pas de chapitre sur le sujet âgé.

Quel dépistage en EHPAD ?



Mai 2019

- Faut-il dépister les ITL à l'entrée en EHPAD ?

HCSP 2019 : Groupes cibles :

Enfants et adolescents, Migrants, PVVIH, IR terminale et dialysés, avant ttt par immunosuppresseurs, professionnels de santé, avant transplantation d'organe solide, personnes vulnérables (détenus, SDF, UDI)

... pour lesquels des recommandations de dépistage existent (pas forcément systématiques)

**Le sujet âgé n'est pas mentionné
Encore moins l'institutionnalisation.**

Quel dépistage en EHPAD ?

USA / Grèce / Taiwan

Review

J Clin Med Res. 2019;11(6):385-390

Enduring Challenge of Latent Tuberculosis in Older Nursing Home Residents: A Brief Review

Asif Khan^{a, b}, Anh Rebhan^a, Donna Seminara^a, Anita Szerszen^a

Quantiferon TB-Gold conversion can predict active tuberculosis development in elderly nursing home residents

Ping-Hsien Tsou,^{1,2*} Wei-Chang Huang,^{3,4*} Chen-Cheng Huang,⁵ Chen-Fu Lin,⁶ Kun-Ming Wu,⁷ Jeng-Yuan Hsu³ and Gwan-Han Shen^{3,8,9}

Use of Interferon-Gamma Release Assay for Latent Tuberculosis Infection Screening in Older Adults Exposed to Tuberculosis in a Nursing Home

Stamatis Katsenos, MD,^{*} Melita Nikolopoulou, MD,^{*} Constantina Gartzonika, MD,[†] Carmen Manda-Stachouli, MD,[‡] Athena Gogali, MD,^{*} Christodoula Grypaiou, MD,[§] Anestis Mavridis, MD,[†] Stavros H. Constantopoulos, MD,^{*} and George Daskalopoulos, MD^{*}

Quelle prise en charge suite à un cas de tuberculose maladie en EHPAD ?

- SPLF 2018 : recommandation :

Le dépistage d'une ITL chez > 75 ans doit être réalisé par un test IGRA

Oublier l'IDR chez le sujet âgé ++



BK-TubAge

- Etude descriptive de la Tuberculose du sujet âgé
- Facteurs associés à la mortalité chez les sujets âgés atteints de tuberculose

Martin Trichet / Thèse de médecine DES Maladies infectieuses



BK TubAge

- Etude observationnelle
- Rétrospective
- Multicentrique (18 centres investigateurs)
- Sur dossiers médicaux

BK TubAge

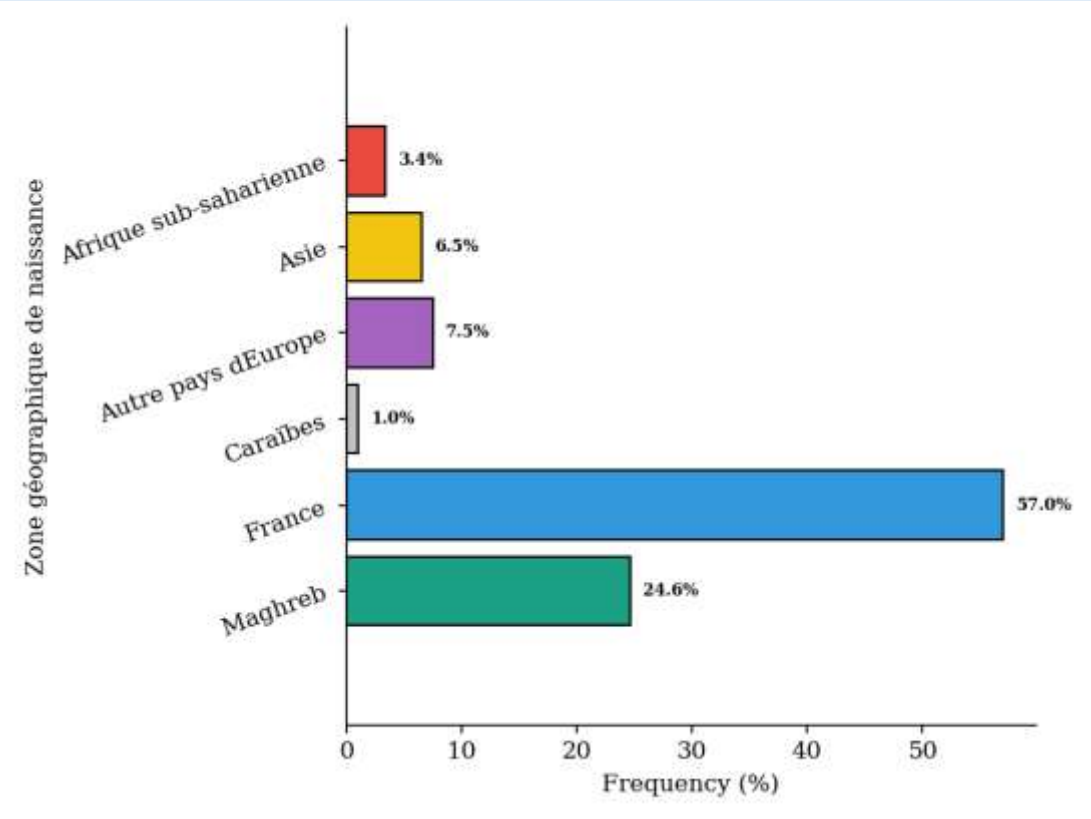
- Patients $\geq$ **75 ans**
- Pris en charge en MCO pour une tuberculose-maladie selon les critères SPF (cas confirmé ou cas probable)
- Diagnostic posé **entre 2010 et 2020**
- Exclusion des ITL

BK TubAge

Objectifs de l'étude :

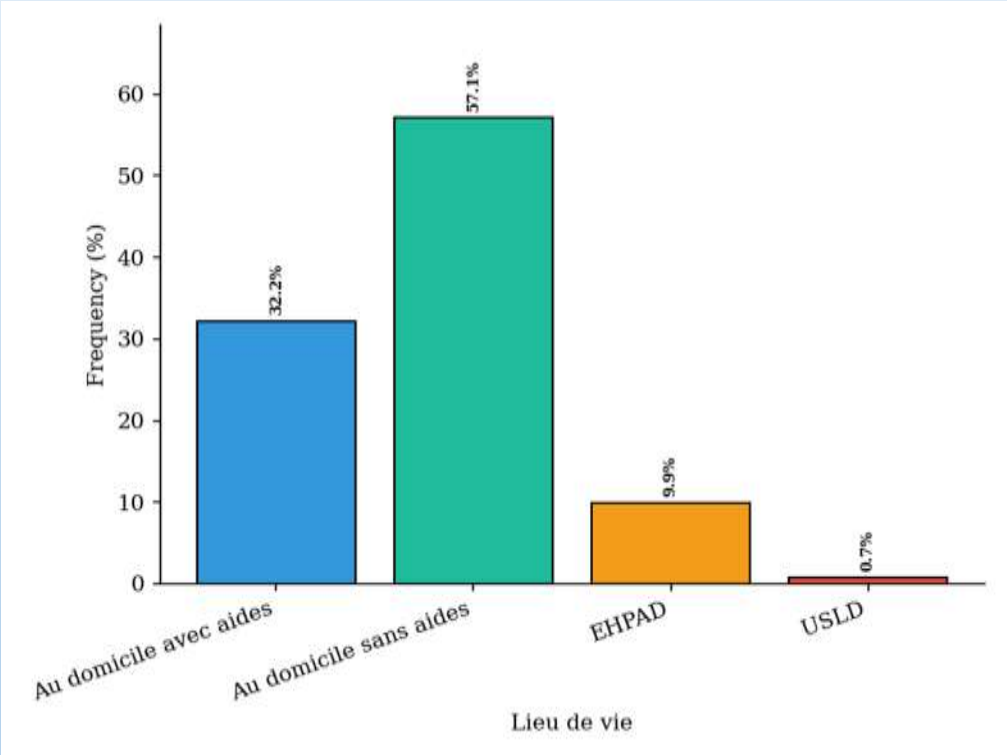
- Décrire les **caractéristiques** gériatriques, épidémiologiques, diagnostiques, microbiologiques et thérapeutiques des patients âgés de **75 ans ou plus pris en charge pour une tuberculose en France entre 2010 et 2020**
- Décrire les facteurs associés à la **mortalité** à 2 an

BK TubAge : Résultats



	Patients n=295
Sexe	
Masculin	179 (60,7%)
Féminin	116 (39,3%)
Age (en années)	Moyenne : 82,55 (75 - 97)
Age (en catégories)	
75-79 ans	106 (35,9%)
80-84 ans	95 (32,2%)
85-89 ans	57 (19,3%)
90 ans et >	37 (12,5%)
Origine géographique	
France	167 (57,0%)
Maghreb	72 (24,6%)
Autres pays d'Europe	22 (7,5%)
Asie	19 (6,5%)
Afrique subsaharienne	10 (3,4%)
Caraïbes	5 (1,7%)

BK TubAge : antécédents et comorbidités



		Patients n=295
Lieu de vie		n=273 (92,5%)
	Au domicile sans aide	156 (57,1%)
	Au domicile avec aide	88 (32,2%)
	EHPAD	27 (9,9%)
	USLD	2 (0,7%)
Nombre de principes actifs sur l'ordonnance		n=274 (92,9%) ; moy=5,46 (min-max : 0 - 17)
Clairance de la créatinine		n=275 (93,2%)
	> 90 mL/mn	40 (14,6%)
	60-90 mL/mn	100 (36,4%)
	30-60 mL/mn	93 (33,8%)
	< 30 mL/mn	42 (15,3%)
Immunodépression		n=295 (100%)
Dont	Oui	29 (9,8%)
	Biothérapie	12 (41,4%)
	Cancer solide / hémopathie	11 (37,9%)
	Corticothérapie	9 (31,0%)
	Infection VIH	0 (0,0%)
	Autres	2 (6,9%)
Antécédent personnel de tuberculose		n=295 (100%)
Oui		31 (10,5%)
Notion de contag tuberculeux dans les deux ans		n=295 (100%)
Oui		17 (5,8%)

BK TubAge : Présentation clinique

Clinique

Apyrexie dans près de deux tiers des présentations cliniques

Toux inconstante

Perte de poids fréquente

	Patients n=295
<i>Délai au diagnostic</i>	<i>n=275 (96,2%)</i>
< 3 mois	168 (61,1%)
3-6 mois	61 (22,2%)
> 6 mois	46 (16,7%)
<i>Fièvre au diagnostic</i>	<i>n=286 (97,0%)</i>
Oui	97 (33,9%)
<i>Toux au diagnostic</i>	<i>n=276 (93,6%)</i>
Oui	131 (47,5%)
<i>Perte de poids récente</i>	<i>n=248 (84,1%)</i>
Oui	147 (59,3%)

BK TubAge :

Facteurs associés au délai diagnostique ?



	Délai diagnostique < 3 mois n = 168	Délai diagnostique > 3 mois n = 107	p-value
Sexe	n=168 (100%)	n=107 (100%)	
Féminin	60 (35,7%)	48 (44,9%)	p=0.165
Masculin	108 (64,3%)	59 (55,1%)	
Zone géographique de naissance	n=168 (100%)	n=107 (100%)	
France	90 (53,6%)	60 (56,1%)	p=0.778
Autres zones	78 (46,4%)	47 (43,9%)	
Lieu de vie	n=154 (91,7%)	n=100 (93,5%)	
EHPAD/USLD	16 (10,4%)	8 (8,0%)	p=0.662
Autres	138 (89,6%)	92 (92,0%)	
Clairance de créatinine	n=158 (94,0%)	n=101 (94,4%)	
> 60 mL/mn	77 (48,7%)	54 (53,5%)	p=0.998
30-60 mL/mn	57 (36,1%)	31 (30,7%)	
< 30 mL/mn	24 (15,2%)	16 (15,8%)	
Notion de contagé < 2 ans	n=168 (100%)	n=107 (100%)	
Oui	8 (4,8%)	6 (5,6%)	p=0.783
Non	160 (95,2%)	101 (94,4%)	
Antécédent de tuberculose	n=168 (100%)	n=107 (100%)	
Oui	18 (10,7%)	9 (8,4%)	p=0.676
Non	150 (89,3%)	98 (91,6%)	

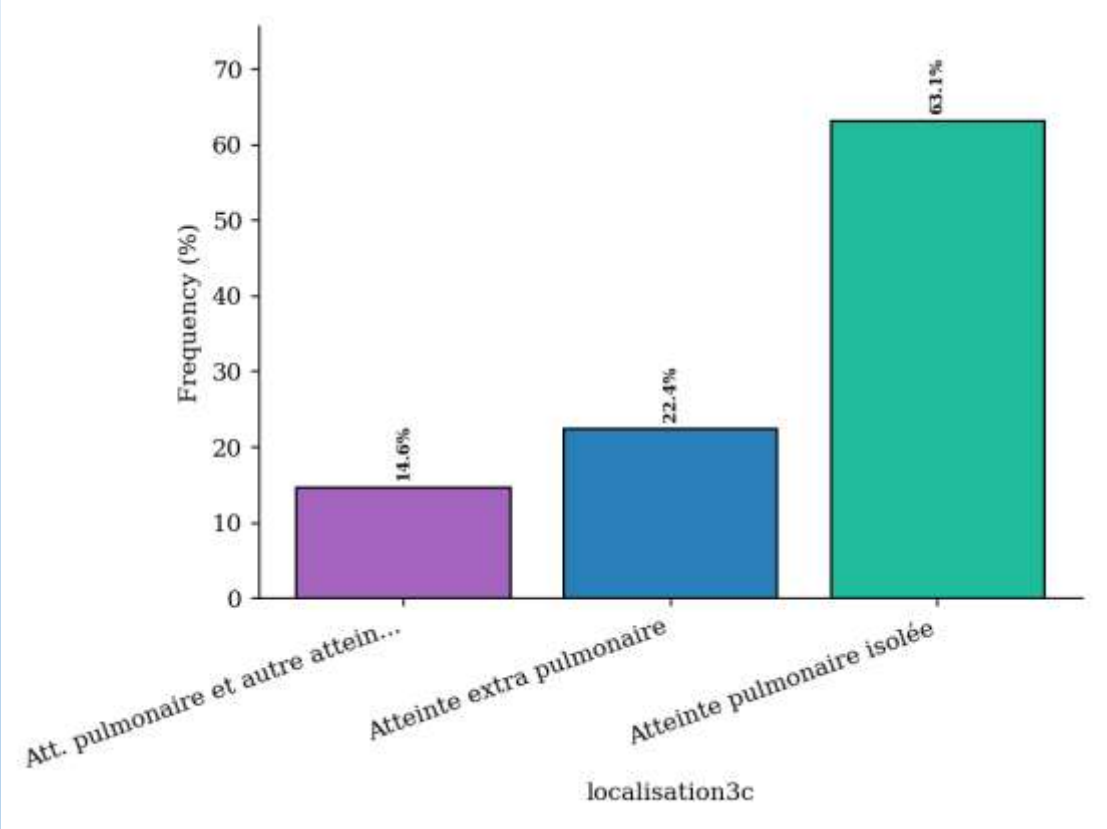
BK TubAge : Facteurs associés au délai diagnostique ?



	Délai diagnostique < 3 mois n = 168	Délai diagnostique > 3 mois n = 107	p-value
Fièvre	n=162 (96,4%)	n=105 (98,1%)	
Présente	68 (42,0%)	27 (25,7%)	p=0.01
Toux	n=156 (92,9%)	n=103 (96,3%)	
Présente	79 (50,6%)	45 (43,7%)	p=0.333
Perte de poids	n=135 (80,4%)	n=101 (94,4%)	
Présente	73 (54,1%)	70 (69,3%)	p=0.025

Perdre du poids et ne pas avoir de fièvre !

BK TubAge : Localisations



		n=295 (100%)
Atteinte pulmonaire		229 (77,6%)
Atteinte ganglionnaire (≥1 atteinte)		74 (25,1%)
Dont	Cervicale	19 (25,7%)
	Axillaire	12 (16,2%)
	Intrathoracique associée à pulmonaire	32 (43,2%)
	Intrathoracique isolée	15 (20,3%)
	Intraabdominale	8 (10,8%)
	Inguinale	4 (5,4%)
Atteinte séreuse		48 (16,3%)
	Atteinte pleurale	37 (77,1%)
	Atteinte péricardique	8 (16,7%)
	Atteinte péritonéale	8 (16,7%)
Atteinte miliaire		27 (9,15%)
Atteinte osseuse		19 (6,4%)
Dont	Spondylodiscite	10 (52,6%)
	Autres	9 (47,4%)
Atteinte neurologique		15 (5,1%)
Atteinte hépato-biliaire		10 (3,4%)
Atteinte uro-génitale		10 (3,4%)
Atteinte digestive		6 (2,0%)
Autres atteintes		24 (8,1%)

BK TubAge : caractéristiques cliniques selon l'âge

	Âge de 75-79 ans	Âge ≥ 80 ans	p-value
	n=106	n=189	
<i>Délai diagnostique</i>	<i>n=101 (95,3%)</i>	<i>n=174 (92,1%)</i>	
< 3 mois	54 (53,5%)	114 (65,5%)	p=0.065
> 3 mois	47 (46,5%)	60 (34,5%)	
<i>Fièvre</i>	<i>n=103 (97,2%)</i>	<i>n=183 (96,9%)</i>	
Présente	33 (32,0%)	64 (35,0%)	p=0.709
<i>Toux</i>	<i>n=100 (94,3%)</i>	<i>n=176 (93,1%)</i>	
Présente	41 (41,0%)	90 (51,0%)	p=0.135
<i>Perte de poids</i>	<i>n=91 (85,8%)</i>	<i>n=157 (83,1%)</i>	
Présente	54 (59,3%)	93 (59,2%)	p>0.999
<i>Type d'atteinte</i>	<i>n=106 (100%)</i>	<i>n=189 (100%)</i>	
Atteinte pulmonaire isolée	58 (54,7%)	128 (67,7%)	p=0.036

BK Tubage

Particularité de la tuberculose pulmonaire isolée

	Atteinte pulmonaire isolée n=186	Autres atteintes n = 109	p-value
Classification SPF	n=186 (100%)	n=109 (100%)	
Tuberculose prouvée	166 (89,2%)	83 (76,6%)	p=0.005
Examen direct	n=182 (97,8%)	n=106 (97,2%)	
Positif	78 (42,9%)	32 (30,2%)	p=0.045
Culture	n=185 (99,5%)	n=109 (100%)	
Positive	162 (87,6%)	75 (68,8%)	p<0.001

Caractéristiques radiologiques

Patients n=186		
Radiographie thoracique		n=186 (100%)
Réalisée		145 (78,0%)
Dont	Positive	71 (49,0%)
	Négative	74 (51,0%)
Non réalisée		41 (22,0%)
Scanner		n=186 (100%)
Réalisé		184 (98,9%)
Dont	Positif	138 (75,0%)
	Négatif	46 (25,0%)
Non réalisé		2 (1,1%)
Aspect radiologique		n=186 (100%)
Micronodules		109 (58,6%)
Caverne		29 (15,6%)
Autres aspects		67 (36,0%)

BK TubAge : Microbiologie et résistance

	Patients n=295
Classification SPF	n=295 (100%)
Tuberculose prouvée	249 (84,4%)
Tuberculose probable	46 (15,6%)
PCR M. tuberculosis	n=150 (50,2%)
Positive	135 (90,0%)
Négative	15 (10,0%)

	Patients n=249
Variété	n=249 (100%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	241 (96,8%)
<i>Mycobacterium bovis</i>	6 (2,4%)
<i>Mycobacterium africanum</i>	2 (0,8%)
Sensibilité INH (antibiogramme)	n=191 (76,7%)
Sensible	181 (94,8%)
Résistant	10 (5,2%)
Sensibilité RMP (antibiogramme)	n=194 (77,9%)
Sensible	193 (99,5%)
Résistant	1 (0,5%)
Sensibilité STM (antibiogramme)	n=189 (75,9%)
Sensible	180 (95,2%)
Résistant	9 (4,8%)
Sensibilité PZA (antibiogramme)	n=141 (56,6%)
Sensible	139 (98,6%)
Résistant	2 (1,4%)

BK TubAge : Traitements et effets indésirables



	Patients n=295
Régime de traitement d'attaque	n=291 (98,6%)
Quadrithérapie classique INH-RMP-EMB-PZA	218 (74,9%)
Trithérapie sans EMB	48 (16,5%)
Trithérapie sans PZA	19 (6,5%)
Autres régimes	6 (2,1%)

		Patients n=295
Survenue d'un événement indésirable (≥ 1)		n=276 (93,6%)
Oui		108 (39,1%)
Dont[1]	Troubles digestifs	48 (44,4%)
	Cytolyse hépatique	42 (38,9%)
	Insuffisance rénale	13 (12,0%)
	Éruption cutanée	12 (11,1%)
	Neuropathie	6 (5,6%)
	Autres	20 (18,6%)
Non		168 (60,9%)



BK TubAge : Facteurs associés à la survenue d'un évènement indésirable ?

	Survenue d'un EI n=108	Absence d'EI n=168	p-value
Âge au diagnostic	n=108 (100%)	n=168 (100%)	
75-79 ans	41 (38,0%)	58 (34,5%)	p=0.619
80 ans et >	67 (62,0%)	110 (65,5%)	
Clairance de la créatinine	n=95 (88,0%)	n=165 (98,2%)	
> 60 mL/mn	50 (52,6%)	81 (49,1%)	p=0.491
30-59 mL/mn	28 (29,5%)	60 (36,4%)	
< 30 mL/mn	17 (17,9%)	24 (14,5%)	
Nombre moyen de principes actifs sur l'ordonnance	5.89 (± 3.72) Range: (0.0 ; 17.0) n=95 (93,1%)	5.27 (± 3.59) Range: (0.0 ; 17.0) n=165 (94,8%)	p=0.217
Régime de traitement	n=101 (93,5%)	n=168 (100%)	
Quadrithérapie classique INH-RMP-EMB-PZA	78 (77,2%)	124 (73,8%)	p=0.595
Autres régimes	23 (22,8%)	44 (26,2%)	

- PZA : le + souvent considéré responsable et concerné par les modifications de ttt (37/66, 56,1%)
- Puis INH (20/66, 30,3%)
- et la rifampicine (17/66, 25,8%)
- 1 décès a été directement imputé à un EI: hémorragie digestive fatale secondaire à une hépatite attribuée à la rifampicine.

Pas de facteur associé à la survenue d'EI retrouvé

BK TubAge : Mortalité

- Parmi ces patients, il était recensé 37/91 patients (40,7%) pour lesquels le décès était considéré comme directement en lien avec le traitement ou la tuberculose.

	Patients n=295
<i>Décès pendant traitement</i>	<i>n=273 (92,5%)</i>
Oui	77 (28,2%)
Non	196 (71,8%)
<i>Statut à 2 ans</i>	<i>n=250 (84,7%)</i>
Vivant	159 (63,6%)
Décédé	91 (36,4%)

BK TubAge : analyse des facteurs associés à la mortalité à 2 ans :

- Analyse univariée des paramètres associés à la mortalité à 2 ans

	Statut vital à 2 ans			p-Value
	Total N = 160	Vivant N = 110	Décédé N = 50	
Sexe				
Féminin (ref.)	68 (57,5%)	45 (40.9%)	23 (46.0%)	0.666
Masculin	92 (42,5%)	65 (59.1%)	27 (54.0%)	
	N = 160	N = 110	N = 50	
Âge au diagnostic				
75-79 ans	53 (33,1%)	42 (38.2%)	11 (22.0%)	0.01
80-84 ans	58 (36,3%)	43 (39.1%)	15 (30.0%)	
85-89 ans	29 (18,1%)	16 (14.6%)	13 (26.0%)	
> 90 ans	20 (12.5%)	9 (8.2%)	11 (22.0%)	
	N = 160	N = 110	N = 50	
Zone géographique de naissance				
France	86 (53,8%)	54 (49.1%)	32 (64.0%)	0.351
Maghreb	38 (23,8%)	28 (25.5%)	18 (20.0%)	
Asie	15 (9,3%)	12 (10.9%)	3 (6.0%)	
Autres régions	21 (13,1%)	16 (14.6%)	5 (10.0%)	
	N = 160	N = 110	N = 50	

Être très âgé !

	Statut vital à 2 ans			p-Value
	Total N = 160	Vivant N = 110	Décédé N = 50	
Lieu de vie				
Au domicile sans aides	99 (61,9%)	80 (72.7%)	19 (38.0%)	<0.001
Au domicile avec aides	44 (27,5%)	24 (21.8%)	20 (40.0%)	
EHPAD/USLD	17 (10,6%)	6 (5.5%)	11 (22.0%)	
Nombre moyen de principes actifs sur l'ordonnance	5.0 (± 3.8)	5.4 (± 3.7)	6.2 (± 3.9)	0.19
Clairance de la créatinine				
> 60 mL/mn	75 (46.9%)	59 (53.6%)	16 (32.0%)	<0.001
30-59 mL/mn	55 (34.4%)	40 (36.4%)	15 (30.0%)	
< 30 mL/mn	30 (18.7%)	11 (10.0%)	19 (38.0%)	
Immunodépression				
Oui	19 (11.9%)	11 (10.0%)	8 (16.0%)	0.298
Non	141 (88.1%)	99 (90.0%)	42 (84.0%)	
Notion de contage dans les 2 ans				
Oui	8 (5.0%)	6 (5.5%)	2 (4.0%)	>0.999
Non	152 (95.0%)	104 (94.5%)	48 (96.0%)	
Délai au diagnostic				
< 3 mois	91 (56.9%)	61 (55.5%)	30 (60.0%)	0.658
3-6 mois	40 (25.0%)	27 (24.5%)	13 (26.0%)	
> 6 mois	29 (18.1%)	22 (20.0%)	7 (14.0%)	
Classification SPF				
Tuberculose prouvée	133 (83.1%)	93 (84.5%)	40 (80.0%)	0.5
Tuberculose probable	27 (16.9%)	17 (15.5%)	10 (20.0%)	

Vivre en EHPAD USLD

Avoir une Insuffisance rénale terminale

	Statut vital à 2 ans			p-Value
	Total N = 160	Vivant N = 110	Décédé N = 50	
Fièvre				
Oui	55 (34.4%)	30 (27.3%)	25 (50.0%)	0.009
Non	105 (65.6%)	80 (72.7%)	25 (50.0%)	
Toux				
Oui	80 (50.0%)	53 (48.2%)	27 (54.0%)	0.609
Non	80 (50.0%)	57 (51.8%)	23 (46.0%)	
Perte de poids récente				
Oui	94 (58.7%)	58 (52.7%)	36 (72.0%)	0.034
Non	66 (41.3%)	52 (47.3%)	14 (28.0%)	
Atteinte pulmonaire				
Oui	124 (77.5%)	84 (76.4%)	40 (80.0%)	0.759
Non	36 (22.5%)	26 (23.6%)	10 (20.0%)	
Forme miliaire				
Oui	16 (10.0%)	7 (6.4%)	9 (18.0%)	0.043
Non	150 (90.0%)	103 (93.6%)	41 (82.0%)	
Traitement d'attaque				
Quadrithérapie INH - RMP - EMB - PZA	117 (73.1%)	87 (79.09%)	30 (60.0%)	0.02
Autres régimes	43 (26.9%)	23 (20.91%)	20 (40.0%)	
Événement indésirable lié au traitement				
Oui	58 (36.3%)	38 (34.55%)	20 (40.0%)	0.626
Non	102 (63.8%)	72 (65.45%)	30 (60.0%)	

Avoir de la fièvre

Une perte de poids récente

Une forme disséminée

BK TubAge : Analyse multivariée des facteurs associés à la mortalité à 2 ans

		ORa	p-value
Sexe	Féminin (référence)		
	Masculin	1.02 [0.44 ; 2.37]	0.961
Âge au diagnostic	75-79 ans (référence)		
	80-84 ans	1.2 [0.398 ; 3.59]	0.75
	85-89 ans	2.36 [0.736 ; 7.57]	0.148
	>90 ans	1.85 [0.456 ; 7.5]	0.39
Lieu de vie	Au domicile sans aides (référence)		
	Au domicile avec aides	4.11 [1.51 ; 11.16]	0.006
	EHPAD/USLD	13.44 [3.33 ; 54.23]	<0.001
Clairance de la créatinine	>60 mL/mn (référence)		
	30-59 mL/mn	2.23 [0.82 ; 6.05]	0.116
	< 30 mL/mn	5.65 [1.74 ; 18.35]	0.004
Fièvre	Absence (référence)		
	Présence	1.81 [0.76 ; 4.33]	0.18
Perte de poids récente	Absence (référence)		
	Présence	3.51 [1.32 ; 9.32]	0.012
Forme miliaire	Absence (référence)		
	Présence	3.31 [0.871 ; 12.59]	0.079
Traitement d'attaque	Quadrithérapie INH-RMP-EMB-PZA (référence)		
	Autres régimes	1.46 [0.575 ; 3.73]	0.424

Être dépendant

Avoir une Insuffisance rénale terminale

Une perte de poids récente

BK TubAge : conclusion

- Présentation clinique **fruste**
- Mortalité proche de **30%** durant le traitement, **36,4%** à **2 ans**
- La mortalité est plus importante **chez les personnes âgées dépendantes, en cas d'insuffisance rénale terminale ou de perte de poids**
- La mortalité semble d'autant plus importante chez les patients qui sont symptomatiques (**fièvre, perte de poids**)
- **Pas de surmortalité identifiée en cas de trithérapie vs quadrithérapie**
- **Effets indésirables fréquents mais pas responsables de surmortalité.**

Remerciements

Centres investigateurs :

CH Alès Cévennes, CH de Chambéry, CH Jacques-Coeur de Bourges, CHI Villeneuve-Saint Georges, CHU d'Amiens, CHU de Nîmes, CHU de Bordeaux, CHU de Dijon, CHU de Grenoble-Alpes, GH Melun Sud Ile de France, CHU de Reims, Hôpital Tenon, Hôpital Henri- Mondor, Hôpital Bretonneau, Hôpital Charles-Foix, Centre Hospitalier du Sud-Francilien, CH de Saint-Nazaire, GHT Yvelines Nord, GHICL



Conclusion : Tuberculose du sujet âgé

- Y penser !
- Réactivation d'une ITL multifactorielle (immunosénescence / comorbidités / ttt...)
- Présentation plus souvent atypique
- Moins de cavernes / pas toujours aux sommets / moins de formes ganglionnaires
- Gestion du traitement plus difficile même si pas forcément plus d'EI
- Trithérapie ?



Merci de votre attention !

