

Tuberculose de l'adulte et de l'enfant

Connaissances pour la validation du 2^e cycle des études médicales

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Prévalence, épidémiologie	Connaître les caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose
	Définition	Connaître la définition de la tuberculose et les caractéristiques microbiologiques des mycobactéries
	Étiologies	Connaître les facteurs de risque de la tuberculose
	Diagnostic positif	Connaître les différentes modalités évolutives de la tuberculose
	Diagnostic positif	Indication d'une IDR à la tuberculine, d'un test IGRA (Interferon Gamma Release Assays).
	Diagnostic positif	Connaître la présentation clinique d'une primo infection tuberculeuse
	Diagnostic positif	Connaître la présentation clinique d'une tuberculose maladie
	Diagnostic positif	Connaître la présentation clinique de la tuberculose extra-pulmonaire
A	Examens complémentaires	Connaître les examens complémentaires à réaliser au cours d'une tuberculose maladie pulmonaire
	Contenu multimédia	Radiographie pulmonaire au cours d'une tuberculose pulmonaire maladie
B	Contenu multimédia	Scanner au cours d'une tuberculose maladie pulmonaire
A	Prise en charge	Connaître les principes généraux du traitement de la tuberculose
B	Prise en charge	Connaître les modalités d'administration des antituberculeux
A	Prise en charge	Connaître les principales caractéristiques des antituberculeux (toxicité, interactions médicamenteuses, contre indications, surveillance, précaution d'emploi)
	Prise en charge	Connaître les principes de prise en charge des sujets contacts et d'isolement du patient
	Prise en charge	Savoir que la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire
	Prise en charge	Connaître les modalités de prévention vaccinale de la tuberculose

Pour la partie pédiatrie, consulter le référentiel du Collège de Pédiatrie

Les 20 points / mots clés importants

1. Mycobactéries du *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC), bacille acido-alcoolo-résistant (BAAR).
2. Transmission aérienne interhumaine.
3. Histologie : granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse.
4. Lésion pulmonaire principale : caverne(s) pulmonaire(s).
5. Précautions complémentaires "AIR", chambre individuelle.
6. Diagnostic de l'infection tuberculeuse latente : IDR à la tuberculine ou test interféron gamma.
7. Primo-infection tuberculeuse le plus souvent asymptomatique.
8. Tuberculose maladie = expression clinique de l'infection, pulmonaire ou extra-pulmonaire.
9. Tuberculose pulmonaire : la plus fréquente, contagieuse.
10. Tuberculose extra-pulmonaire : ganglionnaire, ostéo-rachidienne (mal de Pott), neuro-méningée.
11. Miliaire tuberculeuse = dissémination hémotogène.
12. Diagnostic de la tuberculose maladie : sécrétions respiratoires, tubages gastriques, biopsie tissulaire avec analyse histologique.
13. Diagnostic microbiologique : examen microscopique, culture, ± PCR, antibiogramme systématique.
14. Déclaration obligatoire ARS
15. Antituberculeux de 1^{re} ligne (quadrithérapie, schéma 6 mois).
16. Tolérance (interactions médicamenteuses), efficacité, observance du traitement antituberculeux.
17. Prise en charge 100% (ALD).
18. Enquête autour du/des cas, Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse (CLAT).
19. Multi-résistance = résistance isoniazide + rifampicine.
20. Antituberculeux de 2^e ligne : à réserver aux tuberculoses multi-résistantes.

CONSENSUS ET RECOMMANDATIONS

- + Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF, 2002-2003) http://www.invs.sante.fr/publications/2005/tuberculose_030205/rapport_tuberculose.pdf

CONSENSUS ET RECOMMANDATIONS

- + Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (Mai 2019). <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=731>

1 Bases pour comprendre Physiopathologie, épidémiologie

T-159-1 : Microbiologie et épidémiologie de la tuberculose

Bactériologie

Bacille Acido-Alcoolo-Résistant (BAAR)

Mycobactéries du groupe

Mycobacterium Tuberculosis Complex (MTBC)

7 espèces, dont :

- ***Mycobacterium tuberculosis*** ou **bacille de Koch (BK)**, la plus fréquente (95 %)
- *Mycobacterium bovis* (1 %)
- *Mycobacterium africanum*

Multiplication extra et intracellulaire, Croissance lente, Métabolisme aérobic strict, Emergence de la **multi-résistance** vis-à-vis des antituberculeux de 1^{re} ligne.

Épidémiologie générale

Maladie infectieuse **endémo-épidémique**. Transmission **interhumaine** par voie **aérienne** à partir d'un patient excréteur de BK (le plus souvent "bacillifère" c'est à dire avec présence de BAAR à l'examen microscopique des prélèvements respiratoires).

3^e cause de mortalité par maladie infectieuse dans le monde.

Incidence en France : environ 5000 cas/an (soit 7,5 cas/100 000 hab/an)

Disparités régionales : incidence plus élevée en **Île-de-France**, à Mayotte et en Guyane.

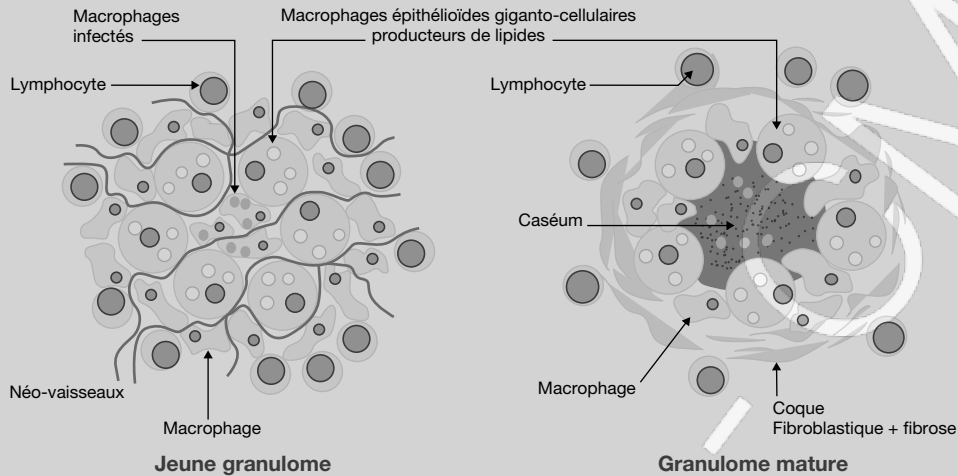
Ordre d'idée des incidences dans le monde :

- la plus élevée est en Afrique (surtout subsaharienne) où l'incidence peut être > 300 cas/100 000 hab/an,
- Asie et pays d'Europe centrale et de l'Est où les incidences varient selon les régions de 100 à 300 cas/100 000 hab/an,
- Amérique latine où l'incidence varie de 25 à 100 cas/100 000 hab/an.

Ces 4 sections résument l'**histoire naturelle** et la **physiopathologie** de la tuberculose sur lesquelles sont fondés les grands principes de prise en charge de la tuberculose, du diagnostic au traitement.

A

F-159-1 : Composition et évolution dynamique du granulome tuberculeux



1. SECTION 1 : DÉTERMINANTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE LA TUBERCULOSE (T-159-1)

Il y a des **facteurs de risque** importants impliqués dans la survenue de la tuberculose :

- la **dénutrition**,
- des **conditions socio-économiques** défavorables (pauvreté, précarité, milieu carcéral),
- les **migrants** en provenance d'une zone de forte endémie,
- une **immunodépression** acquise (VIH/SIDA, immunodépression liée à une maladie et/ou la prise d'immunosuppresseurs, les biothérapies anti-TNF α , la corticothérapie au long cours).

2. SECTION 2 : LA RELATION HÔTE-PATHOGENÈ

Après inhalation, le BK infecte les **macrophages pulmonaires**.

L'hôte forme un **granulome** qui est une réponse immunitaire tissulaire centrifuge qui évolue dans le temps. Au centre du **jeune granulome** (figure F-159-1, panel gauche), les macrophages infectés acquièrent des caractéristiques de cellules **épithélioïdes** et **giganto-cellulaires** car ils produisent en excès des **lipides** par action directe du BK sur la chaîne métabolique lipidique cellulaire. Ces lipides vont servir de nutriments aux mycobactéries. Cette accumulation de lipides va conduire à la formation du **caséum** par éclatement de ces cellules géantes. La production de caséum est **spécifique** des mycobactéries du ***Mycobacterium tuberculosis* complex**. Dans un **granulome mature** (figure F-159-1, panel droit), le caséum lipidique centre le granulome entouré de macrophages épithélioïdes et giganto-cellulaires. Ces derniers sont adossés à une couronne fibroblastique contre laquelle s'agrègent des **lymphocytes T**.

À partir de là, plusieurs évolutions sont possibles :

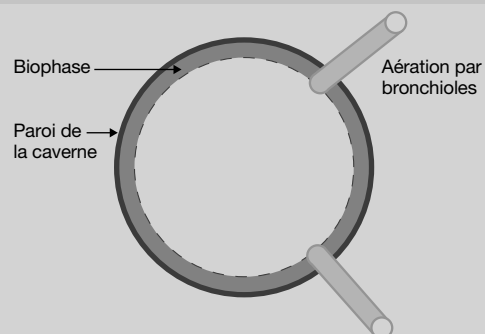
- 1. les BK ne peuvent pas être externalisés du centre du granulome et meurent dans le caséum, le granulome **involue et se calcifie** ;
- 2. Le granulome reste à l'état **latent** avec des BK "**quiescents**" en position intracellulaire ou au sein

du caséum pendant une durée parfois longue (plusieurs décennies) ;

- 3. Le granulome actif se rompt avec externalisation des BK qui peuvent disséminer par 3 voies dépendant des structures tissulaires lésées : par **voie bronchogène**, et/ou par **voie hématogène**, et/ou par **voie lymphatique** ;
- 4. Les lymphocytes T activés exercent une action cytotoxique qui déterge soit des granulomes entiers, soit des débris de granulome rompu, mais au prix de la création d'**excavations ou cavernes** parenchymateuses pulmonaires confluentes. Les parois de ces cavernes sont tapissées de débris cellulaires et de caséum constituant une **biophase** nutritive pour le BK. De plus, ces cavernes sont aérées par une/des bronchiole(s) créant un **milieu aérobie** également propice à une importante multiplication mycobactérienne (F-159-2) permettant la transmission interhumaine par voie aérienne.

F-159-2 : Représentation schématique d'une caverne tuberculeuse

A



A

En résumé

- La mise en évidence histologique d'un **granulome épithélioïde et giganto-cellulaire** centré par de la **nécrose caséuse** dans un tissu est pathognomonique d'une infection à *Mycobacterium tuberculosis* complex.
- Dans une tuberculose active, le BK aura 3 phénotypes dans 3 compartiments : intracellulaire dans les macrophages, extracellulaire au sein du caséum, extracellulaire dans les cavernes.
- La caverne est le principal support de la transmission interhumaine des BK par voie aérienne.

3. SECTION 3 : LES DIFFÉRENTES TYPOLOGIES DE L'INFECTION À BK

L'infection chronique à BK est responsable de formes cliniques latentes ou patentes (F-159-3).

Seulement 1/3 des individus exposés à un inoculum de BK développent une primo-infection tuberculeuse.

Formes latentes :

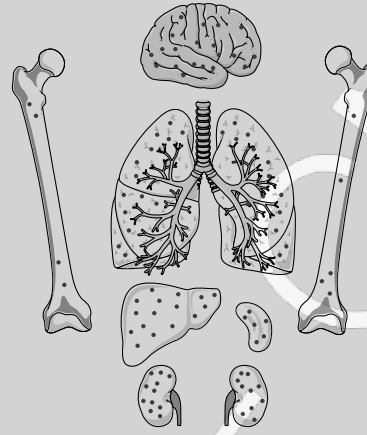
- primo-infection tuberculeuse asymptomatique (PIT),
- infection tuberculeuse latente (ITL).

Formes patentes :

- La PIT peut être symptomatique ;
- La **tuberculose maladie** (TBM) qui regroupe un ensemble de manifestations liées à un foyer organique focal ou à une forme disséminée de la maladie (T-159-3). La localisation majoritaire est la **tuberculose pulmonaire commune**. Des formes de tuberculoses extra-pulmonaires sont possibles (par ordre de fréquence) : tuberculose **ganglionnaire**, tuberculose **ostéo-rachidienne** (mal de Pott), tuberculose **neuro-méningée**, tuberculose des **séreuses** (pleurésie, péricardite), tuberculose **uro-génitale**, tuberculose **digestive**, tuberculose **ORL** ;
- Enfin, la dissémination peut être hématogène avec le développement d'une miliaire tuberculeuse par ensemencement multi-viscéral (F-159-4).

F-159-4 : Principales localisations de la miliaire tuberculeuse

A



4. SECTION 4 : MÉCANISME DE DÉVELOPPEMENT DE LA RÉSISTANCE DU BK AUX ANTITUBERCULEUX

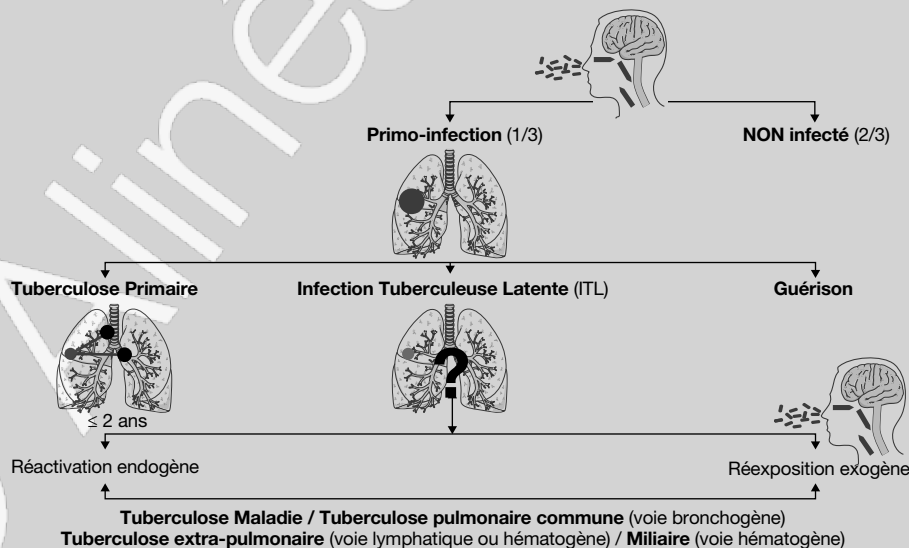
Dans la tuberculose active, la **caverne** est le lieu où la biomasse mycobactérienne est la plus importante (90 à 95% de l'inoculum) avec un rythme exponentiel de croissance.

Au sein de cette population sauvage de *M. tuberculosis* existent des **mutants résistants naturels** aux antibiotiques antituberculeux majeurs (par mutation aléatoire, en dehors de toute antibiothérapie).

Le nombre de mutants résistants naturels varie : **1/100 000 (10^{-5})** pour l'isoniazide (INH), et **1/10 000 000 (10^{-7})** pour la rifampicine. Ainsi, au sein d'une caverne qui contiendrait 1×10^8 BK, il y a avant traitement, au moins 1000 BK naturellement résistants à l'INH et 10 BK naturellement résistants à la rifampicine.

A

F-159-3 : Histoire naturelle simplifiée de la tuberculose humaine

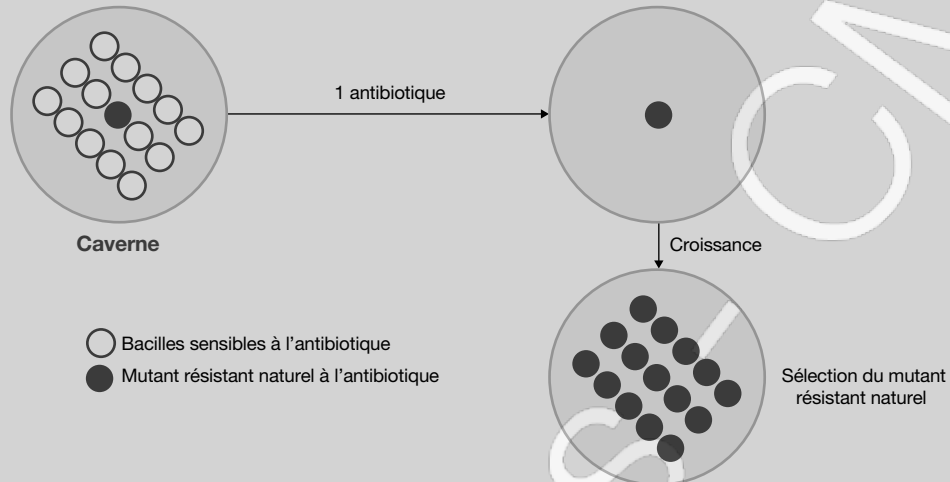


Donc, dans la tuberculose active, l'existence des mutants résistants naturels contre-indique l'utilisation d'une monothérapie, qui conduit rapidement à

la sélection de bactéries résistantes à l'antibiotique (F-159-5).

A

F-159-5 : Mécanisme aboutissant à la sélection d'un mutant résistant naturel à un antituberculeux



La survenue de chaque mutation étant indépendante, l'obtention d'un double mutant correspond au produit de chaque mutation. Reprenons l'exemple de l'INH et de la rifampicine : $(1 \times 10^{-5}) \times (1 \times 10^{-7}) = 1 \times 10^{-12}$, ce qui en fait un événement rarissime. Donc, la multi-thérapie antituberculeuse permet de prévenir l'émergence des mutants résistants naturels croisés.

Dès lors, on comprend que le défaut d'observance est le facteur principal impliqué dans l'émergence de la multi-résistance du BK.

En résumé, l'utilisation d'une multi-thérapie dans la tuberculose active est indispensable pour empêcher la sélection des mutants résistants naturels aux antituberculeux.

A

2 Connaître les populations à risque de tuberculose

Populations à risque de tuberculose :

- sujets âgés,
- sujets dénutris,
- Immunodéprimés : VIH, traitement par anti-TNF- α , transplantés d'organe solide,
- Natifs de pays de forte endémie (Afrique, Asie, Amérique Latine),
- Précarité socio-économique : SDF, migrants, toxicomanes, milieu carcéral, etc.

3

Connaître l'épidémiologie de la résistance du BK

C

La multirésistance (MDR pour multi-drug resistance) de *M. tuberculosis* est définie par la résistance simultanée à au moins :

- l'isoniazide (INH),
- et la rifampicine.

L'ultrarésistance (XDR pour extensively-drug resistance) est définie par la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine (multi-résistance) ainsi qu'à :

- toutes les fluoroquinolones antituberculeuses (moxifloxacine, levofloxacine),
- et au moins un traitement injectable de seconde ligne (amikacine, kanamycine, capréomycine).

Lorsque le traitement antituberculeux est incomplet ou mal suivi par le malade, il peut entraîner la sélection de mutants résistants.

Épidémiologie mondiale

On estime que 5 % des cas de tuberculose dans le monde sont des tuberculoses multi-résistantes, concernant 3,5 % des nouveaux cas et 20,5 % des cas déjà traités.

4

Connaître les indications et savoir interpréter une intradermo-réaction à la tuberculine, un test interféron gamma

A

Il existe deux types de **tests immunologiques** explorant la réponse immunitaire **d'hypersensibilité retardée** à médiation cellulaire induite par *M. tuberculosis*. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine mesure la réponse *in vivo* tandis que le test de libération de l'interféron (IFN) gamma (IGRA, pour IFN-gamma release assay) mesure la réponse *in vitro*.

Ces tests permettent de dépister le **portage asymptomatique** nommé **infection tuberculeuse latente** (ITL). Le concept d'ITL recouvre deux situations différentes en termes de potentiel évolutif vers la tuberculose maladie :

- l'infection récente survenant dans la suite du contage qui est la cible principale des mesures de détection et de prévention ;
- l'infection ancienne, qui évolue rarement vers la tuberculose maladie. La détection et la prévention cibleront des situations d'immunodépression profonde et durable exposant au risque de réactivation.

Ces tests ont des caractéristiques communes :

- Aucun de ces tests n'a d'intérêt pour le diagnostic de tuberculose maladie → leur positivité indique que la personne testée a eu un contage et une primo-infection, sans préciser l'ancienneté et l'évolutivité ;
- Ces tests sont dépendants du statut immunitaire de l'individu testé → la sensibilité des tests peut être diminuée par l'immunodépression ;
- La survenue d'une TBM est associée à une carence de la réponse immunitaire antituberculeuse et donc une diminution de la performance des tests immunologiques : ceux-ci ont une **sensibilité** d'environ **70 %** → une IDR ou un test IFN-gamma négatif n'élimine pas le diagnostic de tuberculose-maladie.

C

1. INTRADERMORÉACTION À LA TUBERCULINE : MÉTHODE ET INTERPRÉTATION

La réponse immunitaire efficace contre le *Mycobacterium tuberculosis* complex est surtout médiée par l'immunité cellulaire. La technique de l'IDR met en évidence une réaction d'hypersensibilité retardée dépendante des lymphocytes T, apparaissant **6 à 12 semaines** après un contact avec l'antigène pléiotrope mycobactérien tuberculine (commun à *M. tuberculosis*, BCG et certaines mycobactéries non tuberculeuses). La réponse n'est donc pas spécifique de *M. tuberculosis* (spécificité de 70 %).

Méthode

Cinq unités (0,1 mL) de tuberculine injectées par voie intradermique stricte. Lecture par un médecin à 48-72 heures par mesure du diamètre transversal de l'induration (en mm). On lit donc "avec ses doigts et non ses yeux" (les dimensions de la réaction érythémateuse entourant l'induration ne sont pas prises en compte).

Interprétation

L'interprétation de l'IDR dépend :

- du diamètre d'induration,

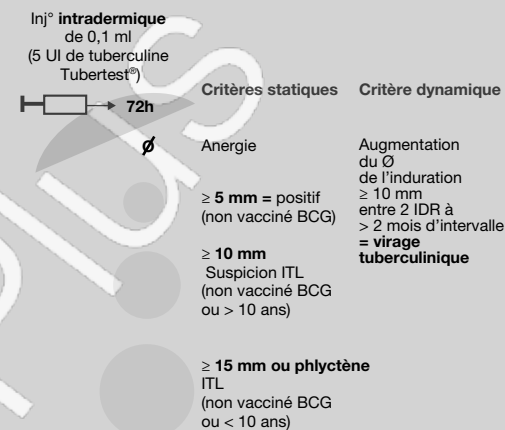
- du contexte épidémiologique : notion de contage (enquête autour d'un cas), surveillance systématique...
- des caractéristiques du patient : date éventuelle de la vaccination par le BCG, facteurs pouvant influencer l'IDR (immunodépression, dénutrition).

Le virage tuberculinique correspond à l'augmentation du diamètre d'au moins 10 mm entre 2 IDR réalisées à un intervalle > 2 mois, en faveur d'une primo-infection récente.

Chez l'individu immunocompétent (F-159-6) le diagnostic d'ITL est porté sur :

- une IDR > 10 mm chez un sujet non vacciné ou vacciné depuis plus de 10 ans par le BCG,
- une IDR > 15 mm chez un sujet vacciné depuis moins de 10 ans par le BCG,
- une IDR phlycténulaire,
- un virage tuberculinique.

F-159-6 : interprétation de l'IDR chez l'immunocompétent



Chez l'individu **immunodéprimé** : il faut envisager la possibilité d'une ITL lorsque le diamètre de l'induration est ≥ 5 mm.

2. TEST INTERFÉRON GAMMA : MÉTHODE

Mesure, à l'aide d'une prise de sang de la production d'IFN- γ par les lymphocytes T, en réponse à des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*. Ce test n'est pas influencé par une vaccination antérieure par le BCG. Les tests IGRA sont souvent préférés à l'IDR pour le diagnostic de l'ITL dans l'enquête autour d'un cas à partir de l'âge de 5 ans.

3. INDICATIONS DES TESTS IMMUNOLOGIQUES

Pour leurs indications, il faut distinguer 3 situations (T-159-2) :

- 1. Les dépistages avant mise sous **traitement par anti-TNF- α** ou chez les patients infectés par le VIH afin de rechercher une ITL ancienne qui pourrait se réactiver du fait de l'immunodépression ;
- 2. Les actions de dépistage et de surveillance d'une ITL qui rentrent dans le cadre d'une situation réglementaire : **personnels de santé, migrants ;**

- 3. **les enquêtes autour des cas** dont l'objectif est de dépister des infections récentes. L'IDR de contrôle après vaccination par le BCG est inutile (pas d'indication de revaccination, même en cas d'IDR négative).

5

Diagnostiquer une primo-infection tuberculeuse, une tuberculose dans ses différentes localisations et chez l'immunodéprimé

A

1. PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE

Clinique

Incubation 1 à 3 mois.

Plusieurs formes cliniques :

- asymptomatique le plus souvent,
- fièvre modérée, altération minime de l'état général, signes évocateurs inconstants (érythème noueux, pleurésie séro-fibrineuse).

Examens complémentaires

Virage tuberculinique ou positivité d'un test IFN-gamma.

Radiographie thoracique (et scanner si nécessaire) :

- adénopathie médiastinale, ou inter-bronchique, ou latéro-trachéale,
- nodule la plupart du temps non visible,
- épanchement pleural rare.

BK jamais isolé dans l'expectoration.

Évolution

Pas de développement de la maladie dans 90 % des cas en l'absence d'immunodépression.

Possibles séquelles radiologiques : calcification du nodule et/ou du ganglion hilair.

Complications :

- troubles ventilatoires, bronchectasies,
- tuberculose maladie : tuberculose pulmonaire commune par dissémination bronchique à partir de la fistulisation d'un ganglion,
- dissémination hématogène (surtout si immunodéprimé) : miliaire, méningite, atteinte osseuse.

2. TUBERCULOSE MALADIE

La tuberculose maladie correspond à une évolution où le patient devient symptomatique et l'imagerie est anormale.

La priorité est à la confirmation diagnostique avec isolement du BK au sein d'un tissu (preuve bactériologique ± analyse histologique d'une biopsie) (T-159-3).

A

T-159-2 : Recommandations concernant les indications des tests immunologiques de détection de l'ITL

	Enquête autour d'un cas	Migrants	Avant anti-TNF	VIH	Personnel de santé	
					À l'embauche	Surveillance
IDR	L'un ou l'autre	L'un ou l'autre	X	X	IDR référence	En cas d'exposition tuberculeuse, l'un ou l'autre (fonction du test réalisé à l'embauche)
IGRA					Si vacciné par BCG	

A

T-159-3 : Tuberculose maladie

A

Formes

Tuberculose pulmonaire

Épidémiologie - physiopathologie

- Mécanisme de dissémination par voie **bronchogène** à partir du nodule de primo-infection
- Atteinte préférentielle des lobes les mieux ventilés (sommets et segments postérieurs)
- Forme excavée la plus productrice de bacilles, source de transmission à l'entourage

A Clinique

- Toux prolongée, expectoration muco-purulente ou hémoptoïque
- Douleurs thoraciques peu fréquentes
- Dyspnée si forme évoluée ou atteinte pleurale
- Signes généraux chroniques: amaigrissement, asthénie, fièvre souvent vespérale, sueurs nocturnes

Examens complémentaires

Radiographie et scanner du thorax (P-159-1 et 159-2) :

- infiltrats des sommets uni- ou bilatéraux, évocateurs si excavés
- caverne unique ou multiple
- nodule isolé (tuberculome)

Diagnostic de certitude = bactériologique avec isolement de bacilles tuberculeux

- Prélèvements :
 - sécrétions bronchiques : expectorations si toux productive (3 prélèvements), tubages gastriques le matin à jeun (3 j de suite) si le sujet n'expectore pas, LBA si nécessaire (si crachats négatifs à l'examen direct) avec expectoration au décours ou tubage le lendemain
 - prélèvements biopsiques
- Techniques :
 - **examen microscopique** (mise en évidence de BAAR à la coloration de Ziehl-Neelsen)
 - Test de dépistage rapide moléculaire (PCR) de la tuberculose (à effectuer sur au moins un des prélèvements initiaux du patient) permettant de différencier rapidement *Mycobacterium tuberculosis* d'une autre mycobactérie et de détecter l'existence d'un gène de résistance à certains antituberculeux
 - **culture** (milieu solide de Lowenstein-Jensen = pousse en 3-4 semaines, ou milieux liquides plus rapides) avec identification
 - **antibiogramme** : étude impérative de la sensibilité *in vitro* aux antituberculeux
 - Détection de *M. tuberculosis* par PCR ; détection des mutations de résistance par PCR, notamment gène *rpoB* pour la rifampicine
 - **Histologie** : granulomes épithélioïdes et géantocellulaires avec nécrose caséeuse

Évolution Complications

Évolution

- Si non traitée :
 - mortelle dans 50 % des cas
 - guérison spontanée dans 25 % des cas
 - évolution chronique dans 25 % des cas
- Si traitée :
 - guérison quasi constante sous traitement adapté et correctement suivi et en l'absence de multi-résistance documentée sur l'antibiogramme.

Complications :

- Localisation(s) extra-pulmonaire(s)
- Miliaire

P-159-1 : tuberculose pulmonaire : radiographie thoracique standard

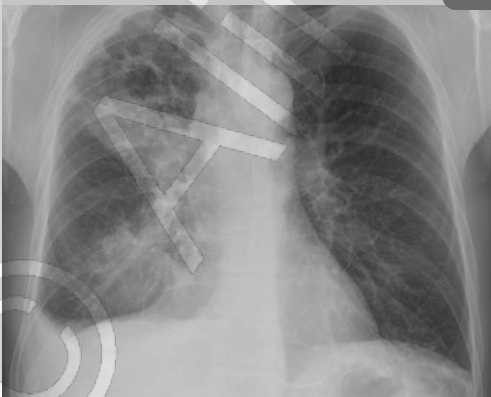


Image R. Masson - © CMIT - Alinéa Plus

A

P-159-2 : tuberculose pulmonaire scanner



Image F. Simon - © CMIT - Alinéa Plus

B

A

T-159-3 : Suite

A

Formes

Épidémiologie -
physiopathologie

A Clinique

Examens
complémentairesÉvolution
ComplicationsTuberculose
miliaire

Survenue soit peu après la primo-infection avec évolution d'un seul tenant (miliaire septique), soit en phase terminale d'une tuberculose chronique non traitée (miliaire cryptique). Mécanisme de dissémination par voie hématogène vers différents organes (poumons, rein, foie, rate, méninges, os, péricarde), et formation de multiples granulomes de la taille d'un grain de mil.

Fièvre prolongée, sueurs nocturnes, syndrome de détresse respiratoire aiguë, signes neuro-méningés (nourrissons), péricardite

- Radiographie du thorax et TDM : images micronodulaires (1 à 2 mm) disséminées régulièrement, dans les deux champs pulmonaires
- Biologie : pancytopenie (infiltration médullaire), cholestase anictérique
- Mise en évidence du BK par culture :
 - Hémocultures sur milieux spéciaux (circulation hématogène)
 - Sécrétions bronchiques
 - LCS
 - Biopsie(s) : hépatique, ostéo-médullaire

Décès en l'absence de traitement adapté précoce

B

Formes extra-
pulmonaires
(par ordre de
fréquence)

25 % des cas de tuberculose en France (plus si immunodépression)

Adénites souvent volumineuses, diffuses, tendance à la fistulisation à la peau

Dans tous les cas, importance de l'histologie (granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse)

Tuberculose
ganglionnaire

Localisations basio-cervicales les plus fréquentes, puis médiastinales

Spondylodiscite tuberculeuse ou mal de Pott : ± abcès froids

- Par biopsie ou par ponction à l'aiguille fine
- Mise en évidence de BAAR à l'examen microscopique et culture positive

· Fistule

Tuberculose
osseuse

Par contiguïté, dissémination hématogène ou lymphatique

Évolution le plus souvent insidieuse ; syndrome pleural (toux, douleur pleurale)

- Radiographie osseuse, IRM rachis
- Ponction-biopsie avec mise en évidence de granulome et culture positive dans 50 % des cas

- Epidurite
- Compression médullaire (paraplégie)
- Déformations rachidiennes sévères
- Tassements vertébraux

Pleurésie
tuberculeuse

Rare en France (< 10 % des pleurésies) Satellite d'une primo-infection (jeunes adultes) ou de l'extension locale d'une réactivation tuberculeuse pulmonaire

Évolution le plus souvent insidieuse ; syndrome pleural (toux, douleur pleurale)

- Radiographie de thorax : épanchement pleural
- Ponction pleurale : liquide clair, exsudatif, lymphocytaire (500 à 2 500 éléments, 90 % de lymphocytes) ; recherche de BK habituellement négative à l'examen microscopique et positive dans < 50 % des cas en culture
- Biopsie pleurale (examen histologique et culture)

· Fibrose pleurale (pachy-pleurite, à évolution calcifiante et rétractile "os de seiche")

Péricardite
tuberculeuse

Rare en France

Évolution subaiguë ; fièvre, douleurs thoraciques, dyspnée, frottement péricardique dans 50 % des cas, parfois Tamponnade (urgence thérapeutique)

- Anomalies ECG diffuses, concordant dans toutes les dérivations, dans 90 % des cas (Cf. item 274)
- Radiographie du thorax : élargissement de la silhouette cardiaque, calcifications de l'enveloppe péricardique
- Échographie cardiaque
- Culture du liquide péricardique positive dans 50 % des cas

· Tamponnade
· Péricardite chronique constrictive

B

T-159-3 : Suite

Formes	Épidémiologie - physiopathologie	A Clinique	Examens complémentaires	Évolution Complications
Tuberculose neuro-méningée		<ul style="list-style-type: none"> · Début progressif précédé d'une altération de l'état général · Syndrome méningé · Rhomb-encéphalite · Déficits focaux 	<ul style="list-style-type: none"> · Hyponatrémie (SIADH) · Ponction lombaire : méningite lymphocytaire avec hyperprotéinorachie et hypoglycorachie · Arachnoidite de la base (méningite basillaire) en IRM · Culture du LCS (plus rentable si au moins 1 à 2 mL) 	<ul style="list-style-type: none"> · Décès ou séquelles neurologiques sévères dans 50 % des cas avec déficits focaux, hémiplégie ou paraplégie
Tuberculose des voies urinaires	<ul style="list-style-type: none"> · Fréquente mais souvent asymptomatique · À évoquer devant une leucocyturie aseptique 	Asymptomatique, dysurie, douleurs des flancs	Urines, 3 jours de suite, prélèvement sur la totalité de la miction du matin (80 à 90 % de positivité en culture)	<ul style="list-style-type: none"> · Hydronéphrose · Dissémination génitale · Néphrite interstitielle granulomateuse · Rétraction vésicale
Tuberculose génitale	Souvent satellite d'une atteinte rénale (homme) ou hématogène (femme)	<ul style="list-style-type: none"> · Homme : prostatite, épидидymite ; masse scrotale · Femme : troubles menstruels, douleur abdomino-pelvienne 	<ul style="list-style-type: none"> · Homme : calcifications épидидyme ou prostate · Femme : culture sur menstruations ou frottis cervicaux, diagnostic chirurgical 	Stérilité
Tuberculose digestive		Toutes localisations possibles, dont iléocœcale : douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, obstruction, hémorragie	Fibroscopie œsogastroduodénale, colonoscopie pour biopsies.	<ul style="list-style-type: none"> · Tuberculose péritonéale · Ascite réfractaire
Tuberculose laryngée	Rare, par contamination aérienne ou hématogène	<ul style="list-style-type: none"> · Ulcération douloureuse · Toux, dysphagie, odynophagie, wheezing 	<ul style="list-style-type: none"> · Prélèvement local · Toujours vérifier vacuité du cavum. 	Rare et très contagieuse

6

Connaître les principes du traitement d'une tuberculose dans ses différentes localisations, et de sa surveillance notamment de l'observance

A

Le traitement antituberculeux est impérativement une multithérapie.

Son principe repose sur :

- une activité sur les différents phénotypes mycobactériens (intracellulaire dans les macrophages, extracellulaire dans le caséum et les cavernes, Cf. supra).
- la prévention de l'émergence de la résistance (Cf. supra).

A

1. ANTITUBERCULEUX DE PREMIÈRE LIGNE (T-159-4)

Formes combinées associant 2 ou 3 antituberculeux : (améliorent l'observance, en réduisant le nombre de comprimés, et réduisent le risque de sélection de résistances) :

- Rifampicine + isoniazide,
- Rifampicine + isoniazide + pyrazinamide.

2. INDICATIONS ET MODALITÉS DE TRAITEMENT

A

B

Indications

Infection tuberculeuse latente (ITL)

Le traitement de l'ITL s'inscrit dans la stratégie de baisse de l'incidence de la tuberculose et de contrôle de la maladie car cette prise en charge permet de **réduire le réservoir de patients infectés**.

Nécessité **d'éliminer au préalable une tuberculose-maladie** par la recherche de signes cliniques et radiologiques. Au moindre doute, et notamment en cas d'anomalie radiologique, les prélèvements respiratoires (expectorations ou tubages) seront réalisés.

D'une manière générale, on ne cherche à poser le diagnostic d'ITL que si ce diagnostic débouche sur un traitement, c'est-à-dire dans les situations suivantes :

- **immunodéprimé** (ex. corticothérapie prolongée, immunodépresseur, anticorps anti-TNF, infection à

A

T-159-4 : Principales caractéristiques des antituberculeux de première ligne

	Rifampicine	Isoniazide (INH)	Pyrazinamide (PZA)	Éthambutol
Mode d'action	Inhibition de l'ARN polymérase ; bactéricide	Bactéricide	· Bactéricide · Inactif sur <i>Mycobacterium bovis</i>	Blocage de la synthèse de l'ARN ; bactériostatique
Diffusion	Bonne dans les méninges, l'os, les ganglions, le poumon	Bonne diffusion tissulaire	Bonne diffusion tissulaire	Bonne diffusion tissulaire
Toxicité	· Cytolyse hépatique · Hypersensibilité (syndrome pseudo-grippal, thrombopénie, anémie hémolytique, insuffisance rénale, hépatite) · Coloration des liquides biologiques en orange	· Cytolyse hépatique · Neuropathie périphérique · Troubles psychiques	· Hépatite toxique · Hyperuricémie (quasi-constante au cours du traitement par le PZA ; ne nécessite aucun traitement en l'absence de symptômes)	Névrite optique
Interactions médicamenteuses	Inducteur enzymatique : diminution de l'activité de nombreux autres traitements			-
Contre-indications	· Porphyrie · Insuffisance hépatique majeure · Hypersensibilité aux rifamycines			Névrite optique, insuffisance rénale sévère
Surveillance Précautions d'emploi	Transaminases Interactions médicamenteuses (en particulier annule l'effet contraceptif des œstroprogestatifs)	· Examen des réflexes ostéo-tendineux · Transaminases · Éthylisme, dénutrition, grossesse : associer vitamine B6 (réduit la neurotoxicité)	Transaminases	Dépistage d'une névrite optique par FO, champ visuel et vision des couleurs au début et au cours du 2 ^e mois de traitement avec éthambutol

VIH, greffe d'organe, etc.) ou patient susceptible de le devenir (bilan avant initiation anti-TNF, greffe d'organes),

- **infection tuberculeuse récente** (dans l'année précédente),
- **âge < 18 ans.**

Primo-infection tuberculeuse (PIT)

- PIT asymptomatique (clinique et radiologie) :
 - **discussion au cas par cas,**
 - traitement de la PIT systématique chez :
 - enfants et adolescents en contact étroit avec patient tuberculeux bacillifère,
 - virage récent de l'IDR tuberculine ou positivité récente des tests IGRA,
 - immunodéprimé.

Tuberculose-maladie

Toute tuberculose-maladie active, confirmée ou fortement suspectée.

Modalités de traitement**Infection tuberculeuse latente (ITL)**

Deux schémas thérapeutiques sont recommandés en France (T-159-5) dont un schéma en monothérapie car inoculum bactérien faible :

- isoniazide seule pendant 6 mois,
- rifampicine et isoniazide pendant 3 mois.
- rifampicine seule pendant 4 mois.

Primo-infection tuberculeuse (PIT) et tuberculose maladie

L'antibiogramme phénotypique testant la sensibilité *in vitro* de la souche de BK aux antituberculeux majeurs doit être systématiquement effectué, nécessitant parfois plusieurs semaines de culture. Il peut être étendu aux antituberculeux de seconde ligne en cas de souche MDR ou XDR.

Un test génotypique de diagnostic rapide de tuberculose MDR, basé sur la détection du gène *mpoB* portant la résistance à la rifampicine, peut être réalisé directement sur les prélèvements respiratoires avec examen

direct microscopique positif. Il doit être proposé avant toute initiation de traitement. Une recherche de mutations du gene *rhoB* peut être utilement couplée à la recherche de mutations conférant la résistance à l'isoniazide.

Pour les tuberculoses sensibles sur les données génotypiques initiales, la multithérapie antibiotique est prise en une seule prise orale quotidienne, à jeûn 1 heure avant ou 2 heures après le repas (optimisation absorption). Il s'agit d'un schéma thérapeutique de 6 mois (y compris localisations osseuses et/ou patient vivant avec le VIH) avec une quadrithérapie associant rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol pendant les 2 premiers mois (T-159-5). L'éthambutol est interrompu dès que la sensibilité de la souche à l'isoniazide (INH) est affirmée. Puis bithérapie isoniazide, rifampicine, pendant 4 mois.

Attention aux interactions médicamenteuses avec la rifampicine qui est un puissant inducteur enzymatique du cytochrome P450 (contraceptifs oestroprogestatifs, traitements antirétroviraux, anti-vitamines K, anti-épileptiques).

Adjonction de Vitamine B6 pour la prévention systématique de la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide chez les patients à risque : alcoolisme, dénutrition, neuropathie préexistante, insuffisance rénale, infection par le VIH, femme enceinte.

Cas particuliers des tuberculoses neuroméningées : une durée de traitement de 9 à 12 mois est conseillée.

Cas particulier de la femme enceinte

La quadrithérapie conventionnelle est recommandée. L'administration de rifampicine au cours des dernières semaines de grossesse peut entraîner des hémorragies maternelles et néonatales prévenues par l'administration de vitamine K1 à la mère et à l'enfant.

Le traitement adjuvant par corticothérapie est systématique d'emblée en cas de tuberculose neuroméningée et peut être proposé en cas d'atteinte péricardique. À discuter en cas de miliaire, de signes de gravité, de compression mécanique (ex : obstruction bronchique chez l'enfant).

Bilan pré-thérapeutique

- Fonction rénale (créatinine sérique).
- Transaminases.

- Recherche d'une grossesse chez la femme en âge de procréer, par un interrogatoire (date des dernières règles) et si nécessaire un dosage des bHCG.
- Uricémie (si traitement comprenant pyrazinamide).
- Sérologies VIH, hépatites B et C : proposées systématiquement car association épidémiologique.
- Fond d'œil, champ visuel et vision des couleurs (si traitement comprenant éthambutol) → ne doit pas retarder la mise en route du traitement.

Autres mesures

L'hospitalisation est requise pour tout malade suspect de tuberculose pulmonaire (contrôle de la contagiosité). Hospitalisation en chambre individuelle avec des précautions complémentaires AIR : porte fermée, chambre à pression négative, à défaut aération suffisante de la chambre, déplacements du malade en dehors de la chambre, limités au maximum. Tout personnel soignant ou visiteur doit porter un masque type FFP2 pour tout séjour dans la chambre. Le malade doit également porter un masque de protection type chirurgical lors des visites, ou en cas de déplacement ; levée des précautions si apyrexie, régression de la toux et négativation de l'examen direct des prélèvements (médiane 15 jours après le début du traitement).

Une information doit être obligatoirement donnée au patient (loi du 4 mars 2002 : maladie exposant les tiers à un risque de contamination) sur les modalités de transmission du BK, la procédure de déclaration nominative de la maladie déclenchant une enquête, la nécessité du suivi du patient lui-même et des sujets contacts.

L'éducation du patient est cruciale centrée sur la nature et la durée du traitement, l'importance de l'observance. Il n'existe pas en France d'injonction légale de traitement.

Déclaration obligatoire de la maladie comportant :

2 éléments distincts :

- le signalement immédiat nominatif a visée opérationnelle, urgent au médecin inspecteur de l'ARS,
- la notification anonyme pour le recueil épidémiologique des données.

De plus la tuberculose est prise en charge à 100 % par la sécurité sociale (ALD).

A

T-159-5 : Schéma des associations d'antibiotiques antituberculeux

		Primo-infection tuberculeuse (PIT) symptomatique Tuberculose maladie*		Infection tuberculeuse latente (ITL)		
		Schéma de 6 mois		Schéma de 6 mois	Schéma de 4 mois	Schéma de 3 mois
		Induction 2 mois	Continuation 4 mois			
Isoniazide (INH)		X	X	X		X
Rifampicine	1 prise/j à jeun	X	X		X	X
Ethambutol**		X				
Pyrazinamide		X				

* Sauf tuberculoses neuro-méningées où une durée de 9 à 12 mois est conseillée (phase de continuation de 7 à 10 mois)

** Arrêt quand confirmation souche sensible à l'isoniazide.

La surveillance **après** la mise en route du traitement est fondamentale et s'organise autour de 3 axes : la **tolérance**, l'**efficacité** et l'**observance** du traitement antituberculeux.

Tolérance (T-159-6)

NFS Plaquettes et transaminases au minimum à J7-J14, J30, puis tous les deux mois. Dépistage d'une neuropathie optique sous éthambutol.

Efficacité (T-159-6)

- Amélioration clinique.
- Radiographie du thorax à J30, M2 et M6 (tuberculose-maladie pulmonaire).
- Recherche systématique de BK à J15 pour vérifier la négativation de l'examen microscopique et ainsi pouvoir lever les précautions complémentaires "Air". Si l'examen direct est positif, les prélèvements sont

répétés régulièrement jusqu'à négativation.

- Dosages sériques des antituberculeux si suspicion de mauvaise observance, de malabsorption digestive ou d'interactions médicamenteuses.

Observance

Le médecin en charge du suivi doit pouvoir savoir si le traitement a été mené à son terme d'où :

- mise en œuvre de tous les moyens disponibles pour que le traitement puisse être mené à son terme (contrôle de la prise des médicaments, vérification de la coloration des urines sous rifampicine, comptabiliser les boîtes, dosage de l'uricémie).
- pour les patients perdus de vue, utiliser les dispositifs hospitaliers et de santé publique pour rechercher le patient.

A

T-159-6 : Planification du suivi du patient sous traitement antituberculeux

	J0	J 15	J 30	2 mois	4 mois	6 mois	9 mois
Consultation	X	X	X	X	X	X	X
Recherche de BK	X	X					
Rx Thorax	X		X	X		X	X
ALAT, ASAT	X	X	X	X	X	X	
NFS, plaquettes, créatininémie	X	X	X	Si anomalie précédente	Si anomalie précédente	Si anomalie précédente	
Examen Ophtalmo	X		X				

Cas particulier du traitement de la tuberculose multi-résistante :

Impose l'hospitalisation dans un service spécialisé, un respect strict des précautions complémentaires "Air", l'utilisation d'antituberculeux de 2^e ligne, et une durée de traitement prolongée (18 à 24 mois).

surtout si toux importante ou caverne, tuberculose laryngée ;

- Outils de dépistage : prise en compte des données issues de la présentation clinique, des potentielles anomalies radiologiques, des tests immunologiques (IDR ou test IFN-gamma) ;
- Modalités du dépistage : une radiographie thoracique est réalisée d'emblée pour dépister une tuberculose maladie. Si elle est négative, le sujet contact est revu **8 semaines** après la dernière exposition pour réaliser un test immunologique de l'ITL. En cas de diagnostic d'ITL dans ce contexte de contact récent (< 1 an), un traitement doit être proposé (T-159-5).

A

7

Connaître les mesures de prévention à appliquer dans l'entourage d'un patient atteint de tuberculose

1. RÔLE DU CENTRE DE LUTTE ANTI-TUBERCULEUSE (CLAT)

La déclaration obligatoire faite auprès de l'ARS (médecin inspecteur de santé publique) déclenche un signalement sans délai au **Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse (CLAT)**.

Les missions du CLAT sont

- Enquête autour d'un cas** : recherche d'éventuels cas secondaires et d'un éventuel cas source dans l'entourage ;
- L'évaluation du risque environnemental : proximité des personnes contact, temps passé au contact du sujet infecté, environnement confiné ;
- Le risque de transmission** est considéré comme élevé si :
 - présence de BAAR à l'examen microscopique des prélèvements respiratoires,
 - certaines formes cliniques : tuberculose pulmonaire

2. VACCINATION PAR LE BCG (CF. ITEM 143)

Le vaccin BCG, mis au point en 1921 par Calmette et Guérin, dérive d'un isolat de *Mycobacterium bovis* qui a perdu sa virulence par atténuation au moyen de 230 passages sur milieu de culture. Il s'agit donc d'un **vaccin vivant atténué**.

Vaccin injecté par **voie intradermique** à la partie **postéro-externe du bras** à l'union tiers moyen et tiers supérieur.

La protection conférée par le BCG est une prévention primaire qui semble efficace à 75-80 % contre le développement **chez l'enfant** d'une **méningite tuberculeuse** et d'une **miliaire**. L'efficacité est controversée chez l'adulte avec des taux de protection très variables contre la tuberculose pulmonaire, de 0 à 80 % selon les études.

La durée de protection vaccinale est **évaluée à environ 15 ans**.

A

Depuis 2007, n'y a plus d'obligation vaccinale systématique en France, mais une **recommandation forte** à vacciner **précocement, dès la 1^{re} année de vie** (et jusqu'à 15 ans), par le BCG les **enfants à risque élevé de tuberculose**.

Sont considérés comme enfants à risque élevé de tuberculose les enfants qui répondent au moins à l'un des critères suivants :

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse,
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays,
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays,
- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs),
- enfant résidant en Ile-de-France ou en Guyane,
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux (conditions de logement précaire, surpeuplé ; conditions socio-économiques précaires ; contact(s) régulier(s) avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie).

Complications post-BCG

- Loco-régionales : ulcération au site de l'injection (1 à 2 %, durée de plusieurs mois), adénite (évoluant parfois vers la caséification et la fistulisation).
- Systémique : "bécégite" généralisée (rarissime, chez l'immunodéprimé).

Pour en savoir plus

- Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance Avis du Haut Conseil de la Santé Publique, Juin 2019. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=731>
- Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient Organisation Mondiale de la Santé. Mise à jour juin 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258933/9789242550009-fre.pdf>



Alinéa Plus - CVM