

## Tuberculose de l'adulte et de l'enfant

### Connaissances pour la validation du 2<sup>e</sup> cycle des études médicales

Rang	Rubrique	Intitulé
A	<b>Prévalence, épidémiologie</b>	Connaître les caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose
	<b>Définition</b>	Connaître la définition de la tuberculose et les caractéristiques microbiologiques des mycobactéries
	<b>Étiologies</b>	Connaître les facteurs de risque de la tuberculose
	<b>Diagnostic positif</b>	Connaître les différentes modalités évolutives de la tuberculose
	<b>Diagnostic positif</b>	Indication d'une IDR à la tuberculine, d'un test IGRA (Interferon Gamma Release Assays).
	<b>Diagnostic positif</b>	Connaître la présentation clinique d'une primo infection tuberculeuse
	<b>Diagnostic positif</b>	Connaître la présentation clinique d'une tuberculose maladie
	<b>Diagnostic positif</b>	Connaître la présentation clinique de la tuberculose extra-pulmonaire
	<b>Examens complémentaires</b>	Connaître les examens complémentaires à réaliser au cours d'une tuberculose maladie pulmonaire
	<b>Contenu multimédia</b>	Radiographie pulmonaire au cours d'une tuberculose pulmonaire maladie
B	<b>Contenu multimédia</b>	Scanner au cours d'une tuberculose maladie pulmonaire
A	<b>Prise en charge</b>	Connaître les principes généraux du traitement de la tuberculose
B	<b>Prise en charge</b>	Connaître les modalités d'administration des antituberculeux
A	<b>Prise en charge</b>	Connaître les principales caractéristiques des antituberculeux (toxicité, interactions médicamenteuses, contre indications, surveillance, précaution d'emploi)
	<b>Prise en charge</b>	Connaître les principes de prise en charge des sujets contacts et d'isolement du patient
	<b>Prise en charge</b>	Savoir que la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire
	<b>Prise en charge</b>	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), bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR).
2. Transmission aérienne interhumaine.
3. Histologie : granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse.
4. Lésions pulmonaires principales : infiltrats des sommets et/ou caverne(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 (tous les organes peuvent être atteints) : notamment ganglionnaire, ostéo-rachidienne (mal de Pott) et 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<sup>re</sup> ligne (quadrithérapie 2 mois puis bithérapie 4 mois sauf atteinte neutroméningée et/ou MTBC résistant).
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<sup>e</sup> ligne : à réserver aux tuberculoses multi-résistantes.

### 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

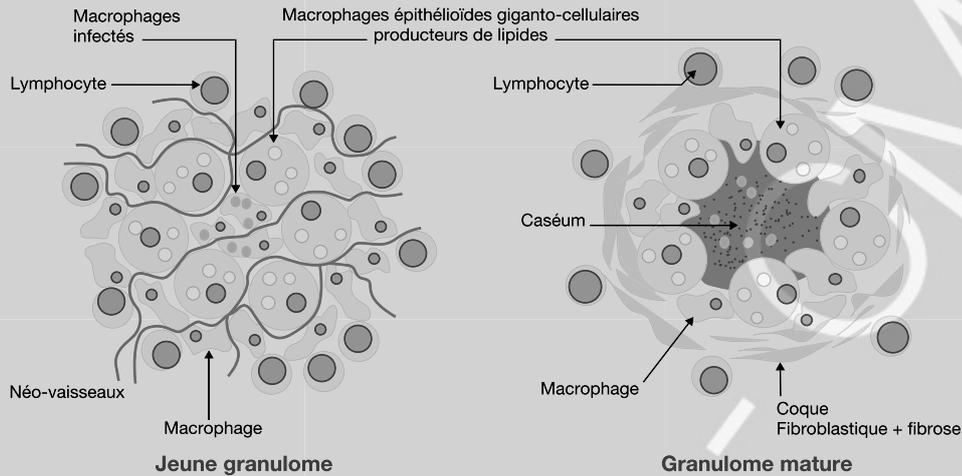
### T-159-1 : Microbiologie et épidémiologie de la tuberculose

Bactériologie	Épidémiologie générale
<p><b>Bacille Acido-Alcoolo-Résistant (BAAR)</b></p> <p>Mycobactéries du groupe <b><i>Mycobacterium Tuberculosis complex (MTBC)</i></b></p> <p>7 espèces, dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><i>Mycobacterium tuberculosis</i></b> ou <b>bacille de Koch (BK)</b>, la plus fréquente (95 %)</li> <li>• <i>Mycobacterium bovis</i> (1 %)</li> <li>• <i>Mycobacterium africanum</i></li> </ul> <p>Multiplication extra et intracellulaire, Croissance lente, Métabolisme aérobic strict, Emergence de la <b>multi-résistance</b> vis-à-vis des antituberculeux de 1<sup>re</sup> ligne.</p>	<p>Maladie infectieuse <b>endémo-épidémique</b>. Transmission <b>interhumaine</b> par voie <b>aérienne</b> 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).</p> <p>2<sup>e</sup> cause de mortalité par maladie infectieuse dans le monde.</p> <p>Incidence en France : environ 4600 cas/an (soit 6,8 cas/100 000 hab/an)</p> <p>Disparités régionales : incidence plus élevée en <b>Île-de-France</b> (14,3 cas pour 100 000 hab), à Mayotte (15,1 cas pour 100 000 hab) et en Guyane (22,5 cas pour 100 000 hab).</p> <p>Ordre d'idée des incidences dans le monde :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la plus élevée est en Afrique (surtout subsaharienne) où l'incidence peut être &gt; 300 cas/100 000 hab/an,</li> <li>• 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,</li> <li>• Amérique latine où l'incidence varie de 25 à 100 cas/100 000 hab/an.</li> </ul>

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 $\alpha$ , 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 **épipithélioïdes** 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 géants. Ces derniers sont adossés à une couronne fibroblastique contre laquelle s'agrègent des **lymphocytes T**.

À partir de là, plusieurs évolutions sont possibles :

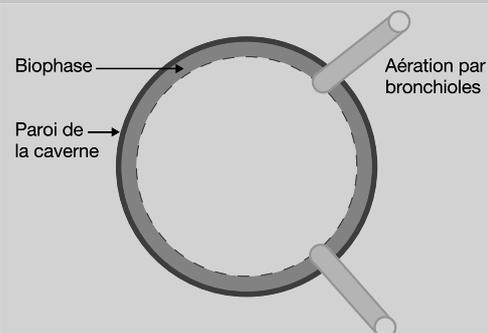
- 1. les BK ne peuvent pas être externalisés du centre du granulome et meurent dans le caséum, le granulome **invoque et se calcifie** ;
- 2. Le granulome reste à l'état **latent** avec des BK "**quiescents**" en position intracellulaire ou au sein

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 géantocellulaire 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 :

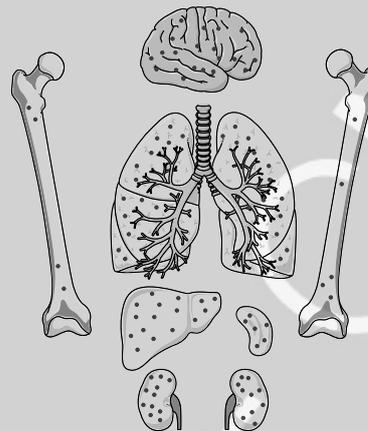
- primo-infection tuberculeuse asymptomatique (PIT),
- infection tuberculeuse latente (ITL).

## 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**, tuberculose **surrénalienne**.
- 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

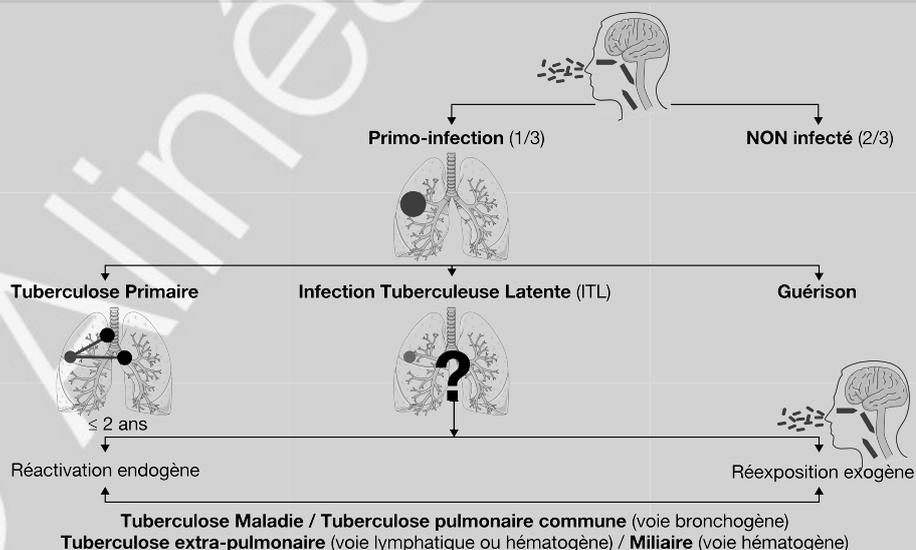
Dans la tuberculose active, la **caverne** est le lieu où la biomasse mycobactérienne est la plus importante (90 à 95 % de l'inoculum) avec un rythme exponentiel de croissance.

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  $1 \times 10^8$  BK, il y a avant traitement, au moins 1000 BK naturellement résistants à l'INH et 10 BK naturellement résistants à la rifampicine.

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

A

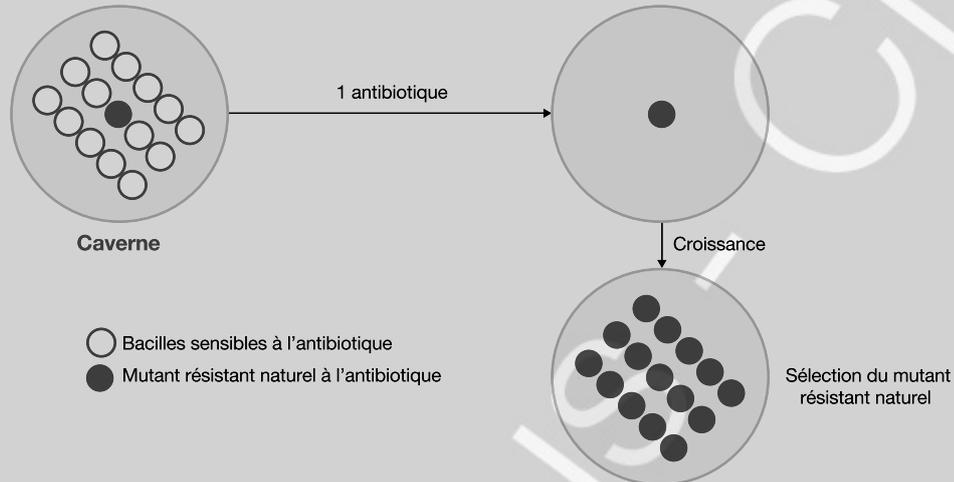


Donc, dans la tuberculose active, l'existence des mutants résistants naturels contre-indique l'utilisation d'une monothérapie, qui conduit rapidement à la sélection de bactéries résistantes à l'antibiotique (F-159-5). Cependant pour le traitement des primo-

infection ou d'infection latente, l'utilisation de bithérapie voire de monothérapie est considérée comme ne sélectionnant pas de résistance du fait d'un inoculum bactérien faible.

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- $\alpha$ , transplantés d'organe solide,
- natifs de pays de forte endémie (Afrique, Asie, Amérique Latine),
- précarité socio-économique : SDF, migrants, toxicomanes, milieu carcéral, etc.

3

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

Il existe deux types de **tests immunologiques** explorant la réponse immune **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 contagage 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  $\rightarrow$  **leur positivité indique que la personne testée a eu un contagage et une primo-infection, sans préciser l'ancienneté et l'évolutivité** ;
- Ces tests sont dépendants du statut immunitaire de l'individu testé  $\rightarrow$  **la sensibilité des tests peut être diminuée par l'immunodépression** ;

A

- La survenue d'une TBM est associée à une carence de la réponse immune antituberculeuse et donc une diminution de la performance des tests immunologiques : ceux-ci ont une **sensibilité** alors significativement réduite dans ce contexte → **une IDR ou un test IFN-gamma négatif n'élimine pas le diagnostic de tuberculose-maladie.**

A

### 1. INDICATIONS DES TESTS IMMUNOLOGIQUES

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

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

4

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

A

### 1. PRIMO-INFECTIION TUBERCULEUSE

#### Clinique

Incubation 1 à 3 mois.

Plusieurs formes cliniques :

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

#### Examens complémentaires

Virage tuberculitique ou positivation 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 hilare.

Complications :

- troubles ventilatoires, bronchectasies,
- tuberculose maladie : tuberculose pulmonaire commune par dissémination bronchique à partir de la fistulisation d'un ganglion,
- dissémination hémotogène (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  $\pm$  analyse histologique d'une biopsie) (T-159-3).

5

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

Le traitement antituberculeux est impérativement une multithérapie dans les formes maladies.

Son principe repose sur :

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

### 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.

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** **B**  
**A**

## T-159-3 : Tuberculose maladie

## Formes

**A** 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 sur 3 jours), 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 caséuse

## 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

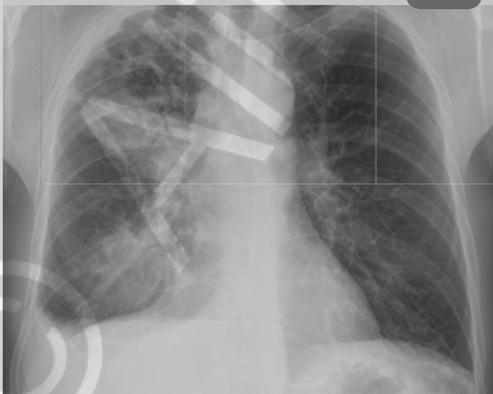


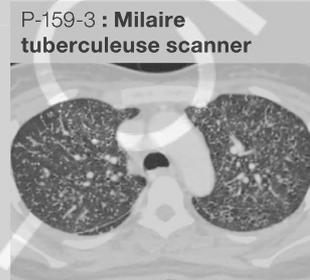
Image R. Masson - © CMIIT - Alinea Plus

P-159-2 : Tuberculose pulmonaire : scanner



Image F. Simon - © CMIIT - Alinea Plus

T-159-3 : Suite				
Formes	Épidémiologie - physiopathologie	A Clinique	Examens complémentaires	Évolution Complications
A A <b>Tuberculose miliaire</b>	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, péricardite	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Radiographie du thorax et TDM : images micronodulaires (1 à 2 mm) disséminées régulièrement, dans les deux champs pulmonaires (P-159-3)</li> <li>· Biologie : pancytopénie (infiltration médullaire), cholestase anictérique</li> <li>· Mise en évidence du BK par culture :               <ul style="list-style-type: none"> <li>· Hémocultures sur milieux spéciaux (circulation hématogène)</li> <li>· Sécrétions bronchiques</li> <li>· LCS</li> <li>· Biopsie(s) : hépatique, ostéo-médullaire</li> </ul> </li> </ul>	Décès en l'absence de traitement adapté précoce
B <b>Formes extra-pulmonaires</b> (par ordre de fréquence)	25 % des cas de tuberculose en France (plus si immunodépression)		Dans tous les cas, importance de l'histologie (granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse)	
<b>Tuberculose ganglionnaire</b>	Localisations basio-cervicales les plus fréquentes, puis médiastinales	Adénites souvent volumineuses, diffuses, tendance à la fistulisation à la peau	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Par biopsie ou par ponction à l'aiguille fine</li> <li>· Mise en évidence de BAAR à l'examen microscopique et culture positive</li> </ul>	· Fistule
<b>Tuberculose osseuse</b>	Par contiguïté, dissémination hématogène ou lymphatique	Spondylodiscite tuberculeuse ou mal de Pott : ± abcès froids	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Radiographie osseuse, IRM rachis</li> <li>· Ponction-biopsie avec mise en évidence de granulome et culture positive dans 50 % des cas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Epidurite</li> <li>· Compression médullaire (paraplégie)</li> <li>· Déformations rachidiennes sévères</li> <li>· Tassements vertébraux</li> </ul>
<b>Pleurésie tuberculeuse</b>	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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Radiographie de thorax : épanchement pleural</li> <li>· 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 &lt; 50 % des cas en culture</li> <li>· Biopsie pleurale (examen histologique et culture)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Fibrose pleurale (pachy-pleurite, à évolution calcifiante et rétractile "os de seiche")</li> </ul>
<b>Péricardite tuberculeuse</b>	Rare en France	Évolution subaiguë ; fièvre, douleurs thoraciques, dyspnée, frottement péricardique dans 50 % des cas, parfois Tamponnade (urgence thérapeutique)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Anomalies ECG diffuses, concordant dans toutes les dérivations, dans 90 % des cas</li> <li>· Radiographie du thorax : élargissement de la silhouette cardiaque, calcifications de l'enveloppe péricardique</li> <li>· Échographie cardiaque</li> <li>· Culture du liquide péricardique positive dans 50 % des cas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Tamponnade</li> <li>· Péricardite chronique constrictive</li> </ul>



P-159-3 : Miliaire tuberculeuse scanner

Image S. Gallien © CEMIT - Alinéa Plus

B

T-159-3 : Suite

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

A

B

## 2. INDICATIONS ET MODALITÉS DE TRAITEMENT

### 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 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 jusqu'à 18 ans en contact étroit avec patient tuberculeux bacillifère,
    - virage récent de l'IDR tuberculine ou positivation récente des tests IGRA,
    - immunodéprimé.

A

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

	Rifampicine	Isoniazide (INH)	Pyrazinamide (PZA)	Éthambutol
<b>Mode d'action</b>	Inhibition de l'ARN polymérase ; bactéricide	Bactéricide	· Bactéricide · Inactif sur <i>Mycobacterium bovis</i>	Blocage de la synthèse de l'ARN ; bactériostatique
<b>Diffusion</b>	Bonne dans les méninges, l'os, les ganglions, le poumon	Bonne diffusion tissulaire	Bonne diffusion tissulaire	Bonne diffusion tissulaire
<b>Toxicité</b>	· Cytolyse hépatique · Hypersensibilité (syndrome pseudo-grippal, thrombopénie, anémie hémolytique, insuffisance rénale, hépatite) · Coloration des liquides biologiques en orange (utilisée comme un marqueur d'observance au traitement)	· 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) ; utilisée comme un marqueur d'observance au traitement	Névrite optique
<b>Interactions médicamenteuses</b>	Inducteur enzymatique : diminution de l'activité de nombreux autres traitements		-	-
<b>Contre-indications</b>	· Porphyrie · Insuffisance hépatique majeure · Hypersensibilité aux rifamycines			Névrite optique, insuffisance rénale sévère
<b>Surveillance Précautions d'emploi</b>	Transaminases Interactions médicamenteuses (en particulier annulent l'effet contraceptif des œstroprogestatifs)	· Examen des réflexes ostéo-tendineux · Transaminases · 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 <sup>e</sup> mois de traitement avec éthambutol

### 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 (HCSP 2019) :

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

Le rationnel de la monothérapie n'est pas très clair sur le plan bactériologique, mais la non multiplication bactérienne et le faible inoculum lors des tuberculoses latentes permettent de proposer ces schémas, par ailleurs validés par des études cliniques, sans craindre de sélection de résistance comme pour la tuberculose maladie.

### 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 *rpoB* 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 gène *rpoB* peut être utilement couplée à la recherche de mutations conférant la résistance à l'isoniazide.

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				
		Induction 2 mois	Continuation 4 mois	Schéma de 6 mois	Schéma de 4 mois	Schéma de 3 mois
Isoniazide (INH)	1 prise/j à jeun	X	X	X		X
Rifampicine		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.

Pour les tuberculoses sensibles sur les données génotypiques initiales, la multithérapie antibiotique est prise en une seule prise orale quotidienne, à jeun 1 heure avant ou 2 heures après le repas (optimisation de l'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 phénotypique (antibiogramme) 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.

**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 neuro-méningée et peut être proposé en cas d'atteinte péri-cardique. 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 :

La déclaration se fait dans les plus brefs délais par voie électronique via le portail e-DO, pour être transmise directement à l'Agence Régionale de Santé. L'ARS attribue ensuite le dossier au CLAT sur le portail e-DO. De plus la tuberculose est prise en charge à 100 % par la sécurité sociale (ALD).

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.

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<sup>e</sup> ligne, et une durée de traitement prolongée (18 à 24 mois).

A

6

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

#### 1. DÉCLARER LA TUBERCULOSE MALADIE AUPRÈS DES AUTORITÉS COMPÉTENTES

- Cliniciens et biologistes ont l'obligation de transmettre aux autorités sanitaires les données individuelles concernant les cas de tuberculose maladie (et aussi d'ITL chez les mineurs).
- Télédéclaration de la tuberculose dans les plus brefs délais via le portail e-DO (<http://e-do.santepublique-france.fr/teleDO/>).
- La télédéclaration de la tuberculose permet d'informer le CLAT.

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

La télédéclaration 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 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).

#### 3. VACCINATION PAR LE BCG (CF. ITEM 146)

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

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**				

\* À renouveler si ED toujours positif à J15.

\*\* Si patient toujours sous éthambutol.

A

contre la tuberculose pulmonaire, de 0 à 80 % selon les études.

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

Depuis 2007, n'y a plus d'obligation vaccinale systématique en France, mais une **recommandation forte** à vacciner **précocement, dès la 1<sup>re</sup> 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).  
La vaccination par le BCG n'est plus obligatoire pour les professionnels de santé.

#### **Complications post-BCG**

- Locorégionales : ulcération au site de l'injection, BCGite («bécégite») (1 à 2 %, durée de plusieurs mois), adénite (évoluant parfois vers la caséification et la fistulisation).
- Systémique : BCGite généralisée (rarissime, surtout chez l'immunodéprimé). Vue le plus souvent après les instillations intra-vésicales (cancers vésicaux).

#### **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>