Tuberculose

Créé le 22/02/2005

Auteurs : CH. Marquette, A. Taytard
pour le Collège des Enseignants de Pneumologie

Mis à jour le 04/08/2008

Révisé le 04/08/2008

CH. Marquette, A. Taytard

Q 106 : Tuberculose

Objectifs pédagogiques terminaux (Q 106)

1 Diagnostiquer une tuberculose thoracique et connaître les localisations extra-thoraciques

- Analyser et hiérarchiser les données cliniques ; formuler les problèmes posés par le patient
- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques
- Justifier la démarche diagnostique et la stratégie d'investigation en expliquant la contribution attendue des examens complémentaires sélectionnés, en les expliquant au patient et en discutant l'interprétation de leurs résultats
- Expliquer les principaux mécanismes physiopathologiques qui rendent compte des signes cliniques et para-cliniques
- Discuter les principaux diagnostics étiologiques et différentiels en tenant compte des données épidémiologiques essentielles et de co-facteurs de morbidité

2 Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

- Expliquer l'histoire naturelle, les complications et les facteurs de pronostic
- Justifier le choix d'une stratégie thérapeutique en fonction des objectifs poursuivis, des modes d'action des thérapeutiques, de leurs bénéfices démontrés et de leurs risques éventuels, et les expliciter au patient
- Décrire les modalités de la surveillance de la maladie et du traitement et préciser les informations essentielles à donner au patient y compris en terme de retentissement socio-professionnel et psychologique
- Expliquer le cas échéant, les modalités de la prévention primaire et secondaire, individuelle et collective
- Rédiger avec précision dans les situations fréquentes une ordonnance incluant posologie (lorsque cela est précisé par la lettre P dans le texte), durée et surveillance du traitement

Objectifs pédagogiques (Collège des Enseignants de Pneumologie)

Les objectifs

1 Connaître l'épidémiologie en France, en Europe, dans le monde
2 Savoir les relations avec l'infection VIH
3 Décrire l'histoire naturelle de l'infection tuberculeuse (Primo-infection, tuberculose maladie)
4 Connaître les signes cliniques et radiologiques et savoir faire le diagnostic de
- la primo-infection tuberculeuse
- la tuberculose pulmonaire commune
- la miliaire
- la pleurésie tuberculeuse

5 Savoir interpréter une IDR à la tuberculine, les tests sérologiques de l'infection tuberculeuse
6 Savoir que le diagnostic de tuberculose maladie est avant tout un diagnostic bactériologique
7 Connaître les principales atteintes extra-respiratoires
8 Connaître les principes et les modalités pratiques de la vaccination par le BCG ainsi que les dispositions légales de son administration
9 Savoir prescrire un traitement anti-tuberculeux
- connaître les médicaments, leur utilisation, leurs effets secondaires, les interactions médicamenteuses
- connaître les examens qui permettent de surveiller la tolérance et l'efficacité du traitement
- connaître le risque d'un traitement mal suivi
- connaître les dispositions médico-légales, en particulier la déclaration obligatoire de la tuberculose
- savoir appliquer l'enquête dans l'entourage d'un cas de tuberculose
- connaître les indications de la chimio-prophylaxie

Les points clés

B.1. Suspicion

- fièvre traînante + altération de l'état général + toux, mais aussi sueurs nocturnes, amaigrissement, parfois hémoptysies et terrain à risque (*immigré, " exclusion sociale", immunodéprimé, vieillard*)
- contact étroit avec un malade tuberculeux

B.2. Confirmation

- radiographie thoracique, **examen microbiologique des crachats** ou du liquide gastrique prélevé le matin à jeun par tubage. Demander un antibiogramme

B.3. Prise en charge

- hospitalisation, isolement, **traitement précoce**
- traitement en externe possible essentiellement selon conditions sociales
- recommandation OMS pour tuberculose bacillifère
  quadrithérapie (*rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide*) **2 mois** puis **bithérapie** (*rifampicine, isoniazide*) **4 mois** ; surveillance hépatique indispensable (terrain …)
- recherche sujets contacts pour dépistage/traitement

Les mycobactéries

Mycobactérium tuberculosis = BK (Bacille de Koch) **=**
- 1 parmi d'autres mycobactéries
- pouvoir pathogène limité
- aérobie strict

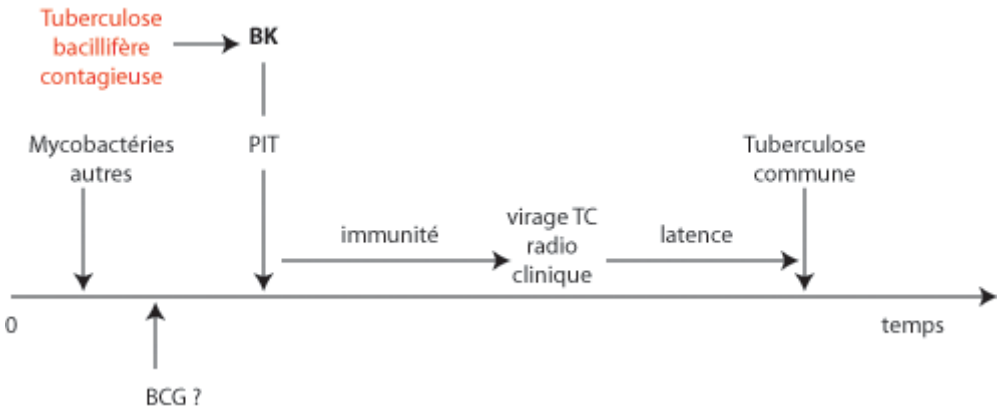
Transmission de la tuberculose

L'homme est le réservoir essentiel du BK et sa transmission est inter humaine. La transmission inter-espèce est exceptionnelle.

Transmission = Tuberculose pulmonaire bacillifère (caverne ++)
+ Toux
Éternuement
Parole
Expirations forcées provoquées (aérosols, kiné)

INFECTION n'est pas synonyme de MALADIE

Chaîne de contamination : tuberculose pulmonaire bacillifère (contagieuse) ➔ BK ➔ Infection (primo infection tuberculeuse) ➔ immunité ➔ phase de latence ➔ Maladie (réactivation ou réinfection) ➔ BK ...



Au total, sur 100 sujets infectés
90 restent asymptomatiques, contrôle, guérison
5 sont malades dans l'année
5 seront malades plus tard dans leur vie

Sur 100 tuberculeux avec "frottis positif" non traités on observe, 3 ans plus tard
- 50 décès
- 30 guérisons spontanées
- 20 évolutions chroniques conduisant, environ, à 10 contaminations par an, dont une deviendra elle aussi contagieuse.

➔ **Point clé du traitement : traiter les malades "frottis positifs"** pour rompre la chaîne de contamination

L'importance de la contamination est fonction
➔ du nombre de BK expirés dans l'air, qui dépend :
- site anatomique de l'infection (larynx, poumon)
- existence d'une caverne
- présence de toux ou de manœuvres expiratoires forcées
- procédures susceptibles d'augmenter la toux (expectoration induite, aérosols, fibroscopie bronchique)
- capacité du sujet à couvrir sa bouche en toussant
- durée des symptômes ➔ le malade est surtout contagieux avant la mise en route du traitement

➔ de la proximité des sujets
➔ de la fréquence des contacts
Transmissible ➔ Maladie sociale ➔ Hygiène

Au total,
- chez l'enfant préscolaire
  - infection
  - contamination surtout familiale
- plus tard
  - infection
  - contamination surtout extra-familiale (école, lieu de travail)
- chez les sujets âgés
  - réactivation
  - réinfection

Prévention de la transmission aérienne
- port de masque
- ventilation

Physiopathologie

➔ gouttelettes infectées
0,5 - 3 µ = aérosol de BK ; 1 % survit pendant quelques heures
➔ suspension dans l'air ambiant
+ dispersion ⇨ transmission aérienne quasi exclusivement
➔ inhalation
➔ pénétration distale
- bronchioles
- alvéoles

➔ déposition alvéolaire (1 à 3 bacilles) ⇨ primo-infection tuberculeuse (PIT)
Phagocytose par le macrophage alvéolaire (MA)
Poursuite de la multiplication des BK dans le MA
1/ MA meurt ⇨ contexte
- de la pneumonie aiguë tuberculeuse par ensemencement massif du parenchyme sain et réaction inflammatoire très intense responsable d'une alvéolite aiguë parfois extensive, riche en BK.

2/ MA est activé ⇨ contexte
- de la dissémination (bacillémie est le plus souvent asymptomatique ; foyers secondaires)
- du contrôle de la maladie (*foyer primaire*, encore appelé chancre d'inoculation)

3/ MA drainé vers le ganglion hilaire satellite du foyer primaire où les BK continuent à se multiplier ; cette tuberculose médiastino-hilaire peut, chez l'enfant ou l'adolescent, prendre une allure "explosive" sous la forme d'adénopathies volumineuses, comprimant l'arbre bronchique et

se fistulisant parfois dans la lumière trachéo-bronchique. Il s'agit là *stricto sensu* d'une forme clinique de *primo-infection maladie*.
L'association *foyer primaire* et *adénopathie (ADP) satellite* (le plus souvent asymptomatique) est appelée *complexe primaire* et peut être mise en évidence sur le cliché de thorax ou le scanner thoracique.
Développement d'une **Immunité à Médiation Cellulaire** (2 à 10 semaines)

- ⇨ hypersensibilité au dérivés du BK ⇨ positivation de l'intradermoréaction à la tuberculine
  - limitation de la multiplication ultérieure du BK

  Prémunition
  immunité de surinfection
  - maintenue par surinfection occulte
  - fluctuante dans le temps
    - diminution avec le temps en zone de faible endémie
    - baisse spontanée
    - maladies anergisantes

  L'immunité conférée par une PIT ou une "tuberculose maladie" est en général suffisante pour protéger l'individu d'une infection par une nouvelle souche de bacilles "exogènes".
- ⇨ granulomes ou follicules épithélio-giganto cellulaires avec nécrose caséeuse : cellules monocytaires d'allure épithélioïde entourées d'une couronne de lymphocytes. Au centre de ces lésions peut apparaître une nécrose à riche contenu lipidique (nécrose caséeuse)

Lorsqu'un granulome est formé, si la réplication bacillaire est inhibée, il a tendance à se calcifier ; ces lésions contiennent alors un faible nombre (< 10^5) de bacilles dits "quiescents" en position intra-cellulaire ou au sein du caséum solide ; la maladie peut rester ainsi contrôlée tout au long de la vie.
Dans certaines circonstances, le caséum peut se ramollir et se liquéfier, aboutissant, après fistulisation à l'arbre bronchique, à la formation d'une cavité (caverne) contenant une très grande quantité de BK viables (10^8 à 10^{10}). A partir de ce foyer excavé les bacilles peuvent disséminer au reste du poumon par voie bronchogène.
A n'importe quel moment les bacilles "quiescents", présents au niveau d'un ou de foyer(s) secondaire(s) ou, plus rarement au niveau du foyer primaire, peuvent se multiplier et être responsables d'une *"tuberculose maladie"* qui s'exprime alors cliniquement et/ou radiologiquement.
Le risque de passage de la tuberculose-infection à la tuberculose-maladie est plus important chez l'enfant et varie en fonction de l'âge. Il est estimé à 43 % avant l'âge d'un an, 24 % entre 1 et 5 ans, 15 % entre 11 et 15 ans, alors qu'il est chez l'adulte de 5 à 10 %. Ces chiffres sont la base de la chimio-prophylaxie proposée dans certains cas de PIT.

Populations bactériennes

M. Tuberculosis a un temps de doublement long (20h) qui explique qu'une prise quotidienne unique d'antibiotiques est suffisante pour être efficace sur les bacilles.

On distingue 3 populations de BK :

- **intra-cellulaire** (au sein des macrophages), peu nombreuse à multiplication lente. Médicaments actifs sur les bacilles intracellulaires : pyrazinamide, rifampicine (l'INH à un moindre degré) ;
- **dans le caséum**, peu nombreuse "dormante" (taux de croissance très faible du fait d'un environnement métabolique défavorable).

La rifampicine est le seul antituberculeux actif sur ces bacilles ;

- **extra-cellulaire**, nombreuse à multiplication rapide. Ce sont eux qui sont responsables des signes cliniques de la maladie et de la contagiosité (cavernes). Ils représentent plus de 95 % du nombre total des bacilles présents au cours d'une tuberculose pulmonaire commune. Médicaments actifs sur ces bacilles : isoniazide (INH), rifampicine, streptomycine qui les éliminent

en quelques semaines, permettant de faire disparaître les signes cliniques et de stériliser l'expectoration.

Une population bacillaire assez importante pour donner une maladie cliniquement décelable (1 million de bacilles), génère, par mutation sporadique, un petit nombre de bactéries résistantes aux différents antituberculeux, alors même que la souche est globalement sensible lorsqu'elle est testée au laboratoire.

Une mono-thérapie conduit à la sélection de mutants résistants à l'antibiotique utilisé. Cette résistance "acquise" est le reflet d'un traitement inadéquat.

➔ La **monothérapie** est à **proscrire** sauf en cas de chimioprophylaxie.

➔ La nécessité d'une **POLYCHIMIOTHERAPIE** dont le but principal est de prévenir l'émergence de mutants résistants, l'association des antibiotiques, n'ayant pas d'effet synergique sur les bacilles tuberculeux.

Épidémiologie – Fréquence

Tuberculose dans le temps
- diminution constante depuis un siècle dans les pays occidentaux

Tuberculose dans le monde
- 30 % des habitants du monde sont infectés (OMS)
- 3,7 à 10 millions de nouveaux cas/an
  France 11,2/10^5 en 2000, stable
  pays industrialisés 5-50/10^5/an
  pays en développement 120-220/10^5/an
- 3 millions de morts/an (OMS)
  5ème cause de décès par maladie contagieuse
  1ère cause de décès par un seul agent infectieux

Tuberculose en France
- nombre de cas / an (1997) : 6 253
- nombre de décès : 10 % des cas déclarés
- prédominance des décès chez les hommes
  chez les malades > 65 ans

Localisation anatomique
- poumon seul : 62 %
- extra-pulmonaire : 27 %
- poumon et extra-pulmonaire : 11 %
- dont méningite : 1,5 % (5 chez < 5 ans)

Faits nouveaux
- quelques signes localisés de reprise
- multiplication des tuberculoses résistantes : fonction de l'ancienneté du médicament et de sa fréquence d'utilisation

Résistance	Isoniazide	Rifampicine	Éthambutol	Streptomycine
primaire (%)	0,8	0,2	0,1	4,1
primaire + acquise (%)	4,5	1,3	0,5	7,5

La résistance du BK aux médicaments anti-tuberculeux est due à
- traitements inadaptés
- mauvaise observance
- fourniture irrégulière de médicaments

Épidémiologie – Facteurs de risque de tuberculose maladie

au total, **4 facteurs de risque majeurs**
- précarité
- alcool, drogue, malnutrition
- VIH ; immunodépression
- âge > 75 ans ; < 4 ans

co-morbidités : insuffisance rénale, diabète
collectivités fermées (prison)
transplantation surtout pays à forte incidence (risque multiplié par 8)
lutte anti-tuberculeuse inefficace

Bactériologie

1/ Il n'y a pas de tuberculose sans BK
➔ Il faut mettre en oeuvre tous les moyens permettant de trouver le BK

Prélèvements :
méthodes : 2 situations
1/ le malade crache
- **expectorations,** répétées, 3 en moyenne : examen de référence chez tout sujet qui crache ; définit la contagiosité

2/ le malade ne crache pas
- tubages gastriques (matin à jeun), répétés, 3 en moyenne
- endoscopie bronchique (± LBA) si examen direct négatif
- autres sites anatomiques, selon les cas (urine, LCR, exérèse ganglionnaire, hémoculture quelquefois pour les immunodéprimés)

Examen direct : bacilles acido-alcoolo-résistants
- Spécificité : environ 100 %
- Sensibilité : 40 à 55 % selon les laboratoires
- Seuil 10^4 à 10^5 bacilles/mL

Culture/identification :
- milieu solide (Löwenstein)
  - pousse en 3 à 8 semaines
  - type la mycobactérie
- milieu liquide (Bactec TB)
  - pousse en 1 à 2 semaines

Antibiogramme : 3 à 4 semaines après le résultat des cultures ; cela explique le délai de 2 mois préconisé dans le traitement en tri- ou quadrithérapie
- taux de résistances : fonction de
  - nombre de souches de BK porteuses d'une résistance chromosomique dans la population de BK considérée
  - sélection par les antibiotiques

➔ **Devant tout sujet qui crache et qui est suspect de tuberculose on prescrit**

- prélèvement de l'expectoration
  - examen direct
  - culture
  - antibiogramme

Autres techniques

- Biologie moléculaire (PCR, amplification d'ADN) : 3 jours
  mais : grande sensibilité et spécificité pour détecter la présence d'un BK
  faible spécificité pour détecter une tuberculose active
  coût élevé
  or : infection différent de maladie
  ⇨ si négatif : pas d'infection tuberculeuse actuelle ou ancienne
  ⇨ positif : Tuberculose actuelle ou
  Infection ± maladie ancienne ± traitée
  donc : 2 indications reconnues
  - sujets HIV+ avec ganglions intra-thoraciques suspects de tuberculose
  - exclusion d'un diagnostic de tuberculose devant une lésion évocatrice
- Anatomo-pathologie : biopsie ⇨ recherche du granulome avec nécrose caséeuse
  Mise en culture des tissus suspects

2/ Ne pas retrouver le BK n'exclut pas la tuberculose

➔ Quand la **condition 1** a été remplie, on traite chaque fois qu'il y a forte probabilité et/ou risque de gravité

➔ Devant une miliaire ou une méningite qui ne fait pas sa preuve, "suspecter une tuberculose, c'est l'adopter"

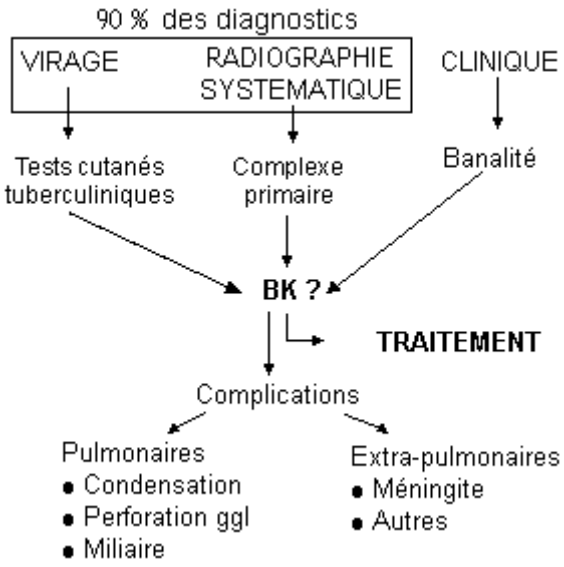
Biologie

- Standard : peu d'intérêt hors des examens nécessaires à la mise en route du traitement
- Sérologie VIH à proposer systématiquement compte tenu de la co-morbidité
- Sérologie de dépistage des hépatites B et C à proposer systématiquement compte tenu de leur fréquente coexistence avec la tuberculose et des problèmes de tolérance hépatique qu'elles peuvent induire

Un test biologique sanguin, le quantiféron, pourrait bientôt remplacer les tests cutanés à la tuberculine.

Primo-infection tuberculeuse (PIT)

Conséquences biologiques, radiologiques et cliniques du premier contact d'un organisme avec *Mycobacterium tuberculosis*



Virage isolé des tests cutanés tuberculiniques	primo-infection tuberculeuse latente (tuberculose infection)
Virage + anomalie radiographique	primo-infection tuberculeuse radiologiquement patente
Virage + anomalie radiologique + signes cliniques	primo-infection tuberculeuse patente

Tests cutanés – Intradermo réaction (IDR)

Encore appelé **test de Mantoux**
Met en évidence la présence de la réaction d'hypersensibilité retardée induite par les antigènes mycobactériens (*M. tuberculosis*, BCG, mais aussi certaines mycobactéries atypiques)

Intérêt
Diagnostic de l'infection tuberculeuse, à titre individuel ou épidémiologique.
Etude de la réaction d'hypersensibilité retardée induite par la vaccination par le BCG.
Test de référence pour un suivi, une comparaison ultérieure ou un examen de dépistage.

Méthode
- injecter 0,1 ml (5 UT) dans le derme, à la face antérieure de l'avant-bras ⇨ apparition d'une papule en peau d'orange
- entourer le point d'injection d'une marque au crayon

➔ lecture à **72 h,** par **inspection** et **palpation** et **mesure** en mm du **diamètre** transversal de l'**induration**

Interprétation
Le diagnostic de PIT repose sur la conversion de la (RCT), témoin de l'apparition de l'allergie tuberculinique.
L'interprétation de la RCT doit tenir compte des ATCDts du patient (tuberculose, PIT), de son statut vaccinal, de son état immunitaire et d'une éventuelle affection grave évolutive.
En France, l'IDR est jugée :
- négative si le diamètre transversal de l'induration < 5 mm
- positive si le diamètre transversal de l'induration ≥ 5 mm

Définition du **virage de l'IDR** à la tuberculine lors d'une infection tuberculeuse récente (2 tests à 3 mois d'intervalle)

- induration initiale < 5mm passant à ≥10mm
- induration initiale ≥5mm augmentant d'au moins 10mm

Ce sujet présente un risque, de l'ordre de 5 à 10 %, de développer ultérieurement au cours de sa vie une tuberculose-maladie (avec un risque plus fort dans les 2 années qui suivent la primo infection), par réactivation d'une tuberculose-infection latente.

➔ La découverte d'une IDR positive doit conduire à la recherche de signes cliniques et radiologiques évocateurs de tuberculose-maladie.

Dans les dix ans qui suivent la vaccination par le BCG, l'IDR n'est pas contributive pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse. En revanche, au-delà de dix ans après la vaccination par le BCG, une IDR à la tuberculine ≥10 mm est le témoin d'une rencontre avec du bacille tuberculeux sauvage dans près de 90 % des cas.

Dans le monde, on considère comme positive (tuberculose latente) une IDR > 15mm

Maladies anergisantes (qui négativent l'IDR) dans l'hypothèse où il n'y a pas d'erreur technique et où on est au-delà de la phase ante-allergique

- VIH+ si CD4 < 500/mm^3

L'altération de l'immunité à médiation cellulaire diminue les réactions d'hypersensibilité retardée. Afin de conserver chez les patients infectés par le VIH la valeur diagnostique de l'IDR à la tuberculine, il est nécessaire d'envisager la possibilité d'une tuberculose-infection latente dès 5 mm. La positivité de la réaction tuberculinique signe une infection tuberculeuse ancienne ou récente. Dans un contexte d'immunodépression, elle indique un risque élevé de développer une tuberculose-maladie et peut donc justifier à elle seule un traitement de la tuberculose-infection latente.

Il est recommandé de pratiquer une IDR dès la découverte de la séropositivité pour le VIH afin d'optimiser l'interprétation immédiate ou ultérieure d'une IDR positive chez les patients infectés par *M. tuberculosis.* Pour les patients dont l'immunodépression est sévère, en particulier avec des lymphocytes T CD4 < 200/mm^3, une anergie fréquente à la tuberculine est rapportée au déficit immunitaire. Dans ce cas, la RCT perd toute sa valeur discriminante.

- viroses
- sarcoïdose
- traitements immunodépresseurs (cortisone)

Présentations cliniques

En pratique, on est, le plus souvent, confronté à la tuberculose dans 3 circonstances

- Découverte lors d'un examen systématique
- IRB (infection respiratoire basse) qui traîne et/ou qui résiste à un traitement
- IRB dans un contexte tuberculeux connu

Les manifestations pathologiques cliniques sont fonction de

- importance
- proximité
- fréquence

} du contact

Les signes peuvent être insidieux et longtemps ignorés.

On distinguera

- La primo-infection tuberculeuse et ses complications
- La tuberculose commune

Primo-infection tuberculeuse

Signes généraux
Asthénie, Anorexie, Amaigrissement
Fébricule persistant à prédominance nocturne, quelquefois, syndrome pseudo-grippal qui traîne
Sueurs nocturnes
Troubles de l'humeur chez l'enfant
Règles irrégulières

Signes fonctionnels pulmonaires
Toux qui augmente lentement sur des semaines ou des mois pour devenir productrice de sécrétions muqueuses ou muco-purulentes

Signes physiques pulmonaires
Râles humides
Signes de condensation pulmonaire

Autres signes de PIT
Érythème noueux ± arthralgies
Kérato-conjonctivite phlycténulaire

Radiologie
classique - complexe bipolaire relié par ombres trabéculaires
entrée du bacille = } Chancre + ganglion { **complexe primaire**

Chez le sujet âgé
- SG aspécifiques plus souvent présents (Asthénie, Anorexie, Amaigrissement)
- Pas de différence radiologique
- TC plus difficiles à interpréter, plus souvent négatifs

Chez l'enfant
- Le risque de développer une forme grave (forme disséminée, miliaire, méningite) est plus important, tout particulièrement chez le nourrisson.
- Absence de symptômes ou signes non spécifiques ⇨ y penser

PIT complications thoraciques

Les tuberculoses disséminées (poumon, moelle, foie, rate, rein, méninges) surviennent lors de la phase de bacillémie initiale (cf. supra) ou plus tardivement (chez le sujet âgé en particulier) par dissémination hématogène après érosion vasculaire, à partir d'un foyer de nécrose caséeuse. Les lésions histologiques (granulomes épithélio-giganto cellulaires avec ou parfois sans nécrose caséeuse, au moins au début) sont de petite taille (0,5 à 2 mm, réalisant un aspect radiologique en "grain de mil"), raison pour laquelle ces formes disséminées de tuberculose sont appelées miliaires tuberculeuses. La méningite tuberculeuse résulte de l'effraction de l'espace méningé à partir d'un foyer cortical cérébral. Ces formes graves de tuberculose (miliaire et méningite) prédominaient auparavant chez l'enfant. Actuellement dans les pays riches, elles sont le plus souvent rencontrées chez les sujets âgés, où le diagnostic, faute de suspicion clinique, est souvent tardif. Plus rarement les lésions extra-pulmonaires concernent les os et les articulations (abcès froid tuberculeux), le rein et les voies excréto-urinaires, ou les organes génitaux.

Miliaire

Clinique
- adynamie, anorexie
- fièvre irrégulière quelquefois très élevée
- toux sèche
- auscultation longtemps normale, quelques râles en fin d'évolution

Tests cutanés à la tuberculine
- IDR faiblement positive mais rarement négative

Bactériologie
- BK souvent négatif à l'examen direct

Imagerie
- Opacités réticulo-micro-nodulaires (0,5 à 2 mm), en "grain de mil".

Diagnostics différentiels
- Lymphangite carcinomateuse
- Pneumoconioses
- Pneumopathies
- Sarcoïdose
- Pneumopathie d'hypersensibilité

Bilan d'extension
Systématique
- méninges (ponction lombaire : méningite)
- œil (fond d'œil : tubercules choroïdiens)
- reins (BK dans les urines ?)
- foie
- moelle osseuse (hémogramme)

Pronostic
- Mortalité importante malgré le traitement

Tuberculose pleurale

L'atteinte pleurale (pleurésie), le plus souvent unilatérale, peut survenir, chez l'adolescent et l'adulte jeune, en général pendant ou immédiatement après la PIT. Elle est liée à l'effraction de la plèvre à partir d'un foyer parenchymateux sous-pleural. Elle réalise le plus souvent une pleurésie exsudative, contenant de très rares BK avec une plèvre tapissée de follicules tuberculeux. Plus rarement elle se traduit par un empyème (caséum liquide), riche en BK.
Cf. cours pathologie pleurale.

PIT autres complications

Chronologie
- Méningite tuberculeuse

PIT + 2 à 12 mois
- Lymphadénite cervicale : adénomégalies cervicales pouvant se fistuliser

PIT + à tout moment
- Tuberculose ostéo-articulaire : atteinte vertébrale et discale ; mal de Pott

PIT + quelques années
- Tuberculose rénale

PIT + quelques années
- Tuberculose génitale

PIT + quelques années

Tuberculose commune (post-primaire ou secondaire)

Elle est essentiellement pulmonaire et succède à la PIT après un délai variable.

A/ CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Début aigu

1/ Pneumonique
- Élévation thermique brutale
- Point de côté
- Frissons

Diagnostic différentiel ⇨ pneumonie à pneumocoque
mais
- durable
- résistant aux antibiotiques usuels ⇨ fibroscopie bronchique

2/ Pseudo-grippal

Accidents révélateurs
- Hémoptysie :
  alerte le malade
  diagnostic différentiel étendu
  le plus souvent modeste ou moyenne
  environ 10 % des débuts de tuberculose
- PNO spontané :
  risque d'ensemencement de la plèvre à partir d'une caverne
  très rare comme signe d'appel

Début progressif

1/ Signes généraux
- baisse EG
  - progressive
  - persistante

  + quelquefois fébricule persistant
- asthénie de fin de journée
- anorexie, troubles digestifs
- amaigrissement progressif sur quelques mois
- sueurs nocturnes

- dysthymie
  - irritabilité
  - nervosité

2/ Signes fonctionnels
- toux
  - sèche
    - irritante voire harassante
    - durable
  - puis productive
- expectoration
  - changement d'aspect de l'expectoration (de claire à colorée)
    - diagnostic différentiel : bronchite chronique
- dyspnée
  - rare actuellement (destruction importante)

Dépistage par examens systématiques
- dépistage radiologique mais on retrouve dans les antécédents : asthénie, anorexie, amaigrissement, sueurs nocturnes, toux.

B/ EXAMEN CLINIQUE

- interrogatoire essentiel (contage, PIT, BCG contrôlé)
- souvent pauvre au niveau respiratoire
- quelques râles sous-crépitants sensibilisés par la toux

C/ ÉVOLUTION

ne se conçoit, aujourd'hui, que sous traitement
➔ amélioration clinique rapide
➔ négativation bactériologique en 2 à 3 semaines
➔ amélioration radiologique plus lente
  ⇨ normalisation
  ⇨ calcification
  ⇨ fibrose
  ⇨ cavités à parois fines
  ⇨ aspergillome

Imagerie

3 lésions élémentaires
- infiltrat
- nodule (tuberculome)

l'association de l'image du foyer primaire et de l'adénopathie satellite forme le complexe primaire
- caverne : due à l'évacuation du caséum liquéfié par la bronche de drainage

les lésions prédominent dans les régions supérieures et postérieures des champs pulmonaires
Pas toujours facile à distinguer sur une radiographie ⇨ TDM, surtout pour explorer les sommets

3 formes radiologiques plus rares
- miliaire, par dissémination hématogène à partir d'un foyer de nécrose caséeuse
- pleurésie
- condensation pneumonique (LSD surtout)

Lésions séquellaires
- calcification du foyer primaire et de l'adénopathie satellite
- DDB (surtout lobe moyen) séquellaires de la compression de la bronche lobaire moyenne par une adénopathie
- cavités séquellaires, risque de colonisation par aspergillus
- fibroses rétractiles

Cas particulier de l'immunodéprimé (HIV avec CD4 < 200/mm^3)
- radiographie thoracique normale
- absence d'excavation
- prédominance des lésions dans les lobes inférieurs

Prise en charge

Le prévention de la tuberculose passe par
- La reconnaissance des cas de tuberculose contagieuse et l'enquête autour de ces cas, et par leur traitement correct
- La vaccination par le BCG
- Le respect de dispositions légales (déclaration obligatoire de la maladie)

Prise en charge sociale

Objectif : éviter la dissémination de la maladie

1/ Mesures individuelles : Isolement
On doit isoler tout sujet contagieux (présence de BK à l'examen direct de l'expectoration) **jusqu'à négativation de l'examen direct** des prélèvements
Le dépistage du VIH est recommandé

2/ Déclaration obligatoire : N°27
- toute tuberculose maladie traitée (cas confirmés, cas probables)
- toute PIT chez un enfant < 15 ans

"Tout médecin, quel qu'il soit et quel que soit le moment de son intervention auprès d'un malade tuberculeux, dépistage, traitement, contrôle, doit procéder à la déclaration" Adressée à la DDASS.

3/ Examen de l'entourage : Recherche de tous les sujets contacts
➔ objectifs
- identifier les personnes pouvant être sources d'infection pour les traiter et interrompre la chaîne de transmission
- identifier les personnes récemment infectées avec discussion d'une éventuelle chimioprophylaxie secondaire
- évaluer le risque de transmission et les facteurs la favorisant pour prendre des mesures préventives

➔ 2 critères
- proximité ⇨ procéder en cercles concentriques autour du cas (contacts étroits, réguliers, occasionels)
- temps passé au contact

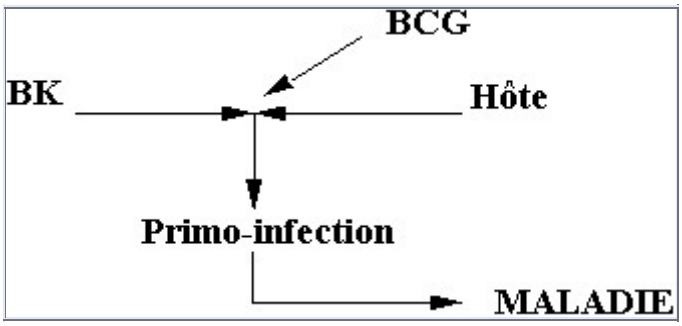
4/ Exonération du ticket modérateur

Prise en charge médicale

1/ Éviter la multiplication
- Le BCG = mycobactérium bovis vivant atténué
- La chimioprophylaxie

2/ Guérir la maladie
- Les médicaments de la tuberculose
- La primo-infection tuberculeuse
- La tuberculose-maladie
  - traitements courts
  - cas particuliers
  - surveillance

BCG



Le BCG est particulièrement efficace contre les
- méningites
- miliaires

protège mal contre les tuberculoses pulmonaires de l'enfant et de l'adulte.

La **levée de l'obligation vaccinale par le BCG des enfants et des adolescents** a été annoncée le 11 juillet 2007.
Cependant, la vaccination BCG fait l'objet d'une **recommandation forte pour les enfants à risque élevé de tuberculose**.

Enfants à risque élevé de tuberculose
(enfants ayant un lien étroit avec une pays à forte endémie, ayant des antécédents familiaux de tuberculose, dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux)
➔ **vaccination par le BCG recommandée au plus tôt**, si possible à la naissance, ou dès le premier mois de vie.
Les nourrissons de moins de 3 mois sont vaccinés par le BCG sans test tuberculinique préalable. Chez les enfants à risque, non-vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans. La vaccination ne s'applique qu'aux personnes ayant une intradermoréaction à la tuberculine négative.

Sont soumis à la vaccination obligatoire par le BCG
- Toutes les personnes inscrites dans les écoles et les établissements préparant aux professions de caractère sanitaire ou social
- Toutes les personnes ayant des activités professionnelles dans ces établissements
- Tous les professionels de santé

On recommande pour les membres de ces populations :
- la suppression de toute revaccination par le BCG
- le maintien, sauf contre-indication médicale reconnue (art L3112-1), de l'obligation d'une primo-vaccination par le BCG à l'embauche pour le personnel non-vacciné ou n'apportant pas la preuve d'une vaccination antérieure (document écrit ou cicatrice vaccinale) lorsque le résultat de l'IDR de référence à l'embauche montre une réaction cutanée inférieure à 5mm.

Technique de référence : vaccination par voie intra-dermique.

Contre indications médicales à la vaccination obligatoire
- Contre indications définitives
  - Déficits immunitaires congénitaux ou acquis
- Contre indications temporaires
  - Dermatoses étendues en évolution

Un enfant né de mère infectée par le virus de l'immunodéficience humaine présente une contre-indication au vaccin BCG aussi longtemps que la preuve de sa non-infection par le VIH n'a pas été faite (Arrêté du 13/07/2004).

Sont considérées comme ayant satisfait à l'obligation vaccinale
- Les personnes ayant une IDR à la tuberculine > 5mm ou les enfants de moins de 3 ans ayant un test par multipuncture > 2mm.
- Les personnes apportant la preuve écrite d'une vaccination par le BCG.
- Les personnes présentant une cicatrice vaccinale pouvant être considérée comme la preuve de la vaccination par le BCG.
- Pour les personnes que le Médecin du travail ou de prévention considère comme particulièrement exposées, l'obligation vaccinale n'est satisfaite qu'après que ce Médecin aura estimé qu'une nouvelle injection vaccinale n'est pas nécessaire.

(Décret n° 96-775 du 5 septembre 1996)

L'IDR à la tuberculine n'a plus lieu d'être pratiquée, à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG (avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. 19 mars 2004) Elle doit être pratiquée
- pour vérifier l'absence de tuberculose avant une vaccination sauf pour les nouveau-nés dont la vaccination est faite sans test préalable
- dans l'enquête autour d'un cas de tuberculose
- comme aide au diagnostic de tuberculose
- comme test de référence dans le cadre des populations à risque

Le BCG est particulièrement efficace contre les
- méningites
- miliaires

en particulier dans les groupes à risque où l'infection tuberculeuse se fait avant même que la maladie ne soit diagnostiquée chez le sujet contact, avec un risque de dissémination souvent fatal.
L'immunité conférée par le BCG s'atténue en 10 à 15 ans.

Complications : BCGite
- rare < 0,1 %
- locale : réaction inflammatoire ± suppurée
- régionale : adénomégalies axillaires inflammatoires
- générale : exceptionnelles : sujet immunodéprimé ; traitement par BCG de certains cancers (vessie)

La chimioprophylaxie

Elle est prescrite s'il n'existe aucun signe clinique ou radiologique.
Compte-tenu du faible nombre de bacilles tuberculeux présents au cours de la primo-infection asymptomatique, il est admis qu'un traitement anti-tuberculeux en monothérapie visant à stériliser ces lésions n'entraîne pas de risque de sélection de mutants résistants.
Chez les patients immuno-compétents, la chimioprophylaxie permet une réduction de plus de 80 % du risque de développer une tuberculose maladie à 5 ans, par rapport au groupe placebo.

Primaire
- Objectif : protection des sujets exposés dans l'attente du diagnostic éventuel d'infection tuberculeuse définie par le virage de l'IDR
- Prescription : si il existe un risque d'infection tuberculeuse dans l'entourage (tout enfant de moins de 2 ans, sujets âgés, immunodéprimés)

Dans le cas des sujets âgés institutionnalisés, la chimioprophylaxie peut être indiquée pour tous les pensionnaires lorsque l'un d'entre eux a été trouvé porteur d'une tuberculose bacillifère.

Secondaire
- Objectif : prévenir la progression de la tuberculeuse-infection vers la tuberculose-maladie
- Prescription : sujet avec virage des tests cutanés suspect d'HIV, en contact étroit avec un tuberculeux, en exercice professionnel avec risque de contage, jeune émigré de pays à forte endémie tuberculeuse

Indications actuelles du traitement de la tuberculose-infection
- tuberculose-infection de l'enfant de moins de 15 ans, qu'elle soit récente ou non
- tuberculose-infection de l'adulte immunodéprimé, ou devant recevoir un traitement immunosuppresseur
- tuberculose-infection récente de l'adulte (estimée à moins de 2 ans), lors du dépistage autour d'un cas dans la population générale ou de la surveillance des membres des professions exposées
- tuberculose-infection séquellaire latente : malades porteurs de séquelles radiologiques de tuberculose sans signes locaux ou généraux évoquant une tuberculose-maladie évolutive, n'ayant jamais reçu d'association d'antituberculeux bactéricides, et susceptibles d'être atteints par une baisse des défenses immunitaires.

Traitement : pas de consensus ⇨ recommandations actuelles
- **Isoniazide 5mg/kg/j** x 9 mois
- **Rifampicine 10mg/kg/j + Isoniazide 5mg/kg/j** x 3 mois

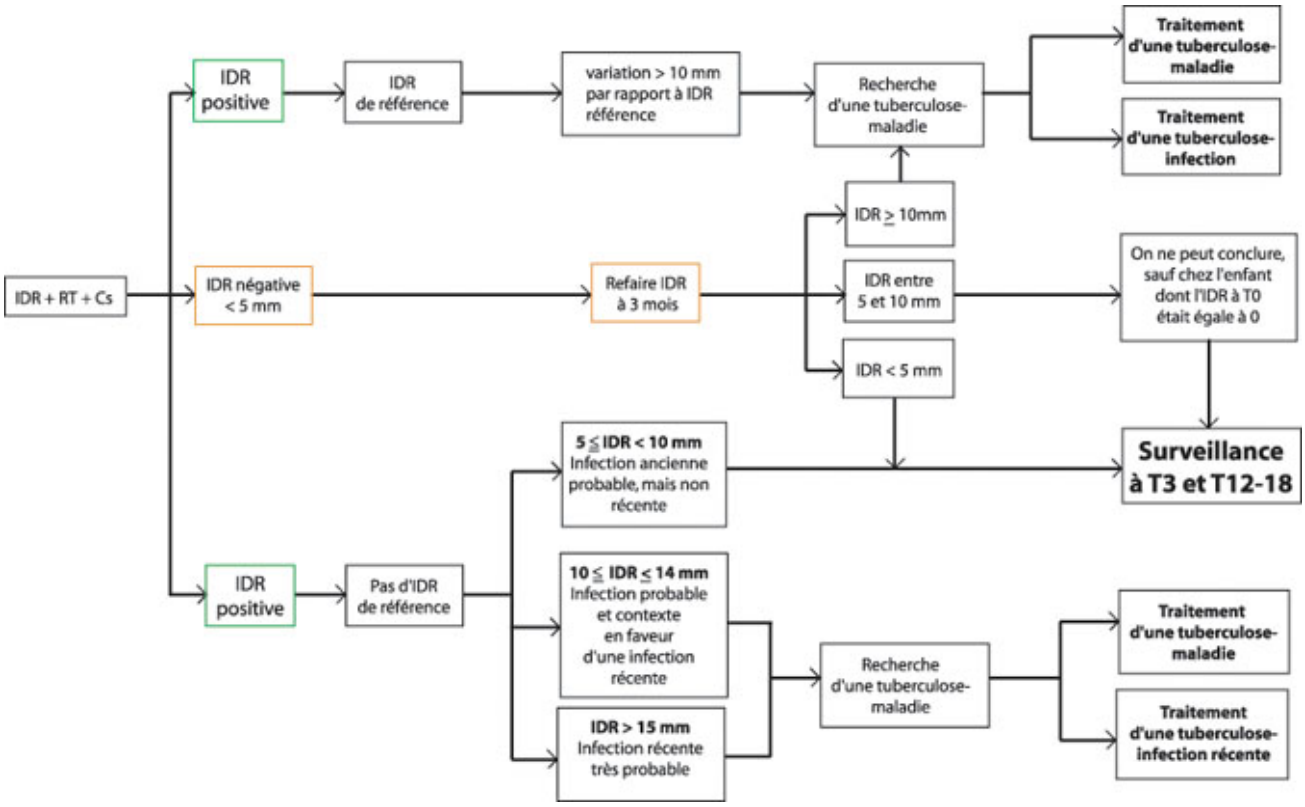
Surveillance identique à celle de tout traitement anti-tuberculeux

Les médicaments de la tuberculose

	Action	Extra cellulaire	Intra cellulaire	Caséum	Effets secondaires
Isoniazide					
(INH)	Bactéricide	++	+	-	Nausées, Foie, Polynévrite sensitivo-motrice
5 mg/kg/j					
Rifampicine					
(RMP)	Bactéricide	++	+	+	Interactions médicamenteuses importantes, Immuno-allergique Coloration orangée des excrétats
10 mg/kg/j					
Pyrazinamide					
(PZA)	Bactéricide	-	++	-	Hyperuricémie, Foie
25-30 mg/kg/j					
Ethambutol					
(EMB)	Bactériostatique	+	±	-	OPH (névrite optique rétro-bulbaire)
20-25 mg/kg/j					
Streptomycine					
(STZ)	Bactéricide	++	-	-	Rein, VIII
15 mg/kg/j (< 1g/j)					

ASSOCIATIONS	RIFATER	RIFAMPICINE : 120mg
		ISONIAZIDE : 50mg
		PYRAZINAMIDE : 300mg
	RIFINAH	RIFAMPICINE : 300mg
		ISONIAZIDE : 150mg

Primo-infection : sujet-contacts



Traitements standards courts

Les bacilles qui n'ont pas présenté de poussée d'activité métabolique durant la période du traitement sont pratiquement inaccessibles aux antibiotiques et peuvent persister des dizaines d'années sous cette forme quiescente dans l'organisme avant de se réactiver, soit spontanément, soit à l'occasion d'une diminution des défenses immunitaires. Ceci explique des cas de rechutes à distance malgré un traitement bien conduit. Ce risque justifie le maintien du traitement antituberculeux plusieurs mois après la disparition des signes cliniques afin d'éradiquer les populations bacillaires les plus difficilement accessibles et d'éviter la sélection de mutants résistants.

Traitement standard à 4 médicaments	**Première phase**	**Deuxième phase**
Régime classique de 6 mois (permettant une adaptation séparée des posologies)	**2 mois**	**4 mois**
	Isoniazide 5 (4-6) mg/kg/j	**Isoniazide** 5 (4-6) mg/kg/j
	Rifampicine 10 (8-12) mg/kg/j	**Rifampicine** 10 (8-12) mg/kg/j
	Pyrazinamide 25 (20-30) mg/kg/ j	
	Ethambutol 20 mg/kg/j	

Le traitement est administré en **1 prise par jour à distance des repas** (30 minutes avant le petit déjeuner).
Attention aux pansements gastriques qui peuvent gêner l'absorption des médicaments. Si le malade ne supporte pas ce mode de prise, on peut proposer leur fractionnement et des prises en milieu de matinée ou d'après-midi.

On peut aussi utiliser des présentations de médicaments associés.

Cas particuliers

TUBERCULOSE et SIDA (cf. cours SIDA)
- attention aux nombreuses interactions médicamenteuses avec les anti-rétroviraux

TUBERCULOSE et IMMUNODEPRESSION (hors SIDA)
Immunodépression induite par : médicaments, cancers
Traitement standard efficace

TUBERCULOSE et GROSSESSE
Pas de tératogénèse induite par les anti-tuberculeux

1/ Tuberculose découverte en période pré-natale
➔ TTT standard
SZY contre-indiquée
PZA autorisée du fait des données accumulées sur la tolérance de la PZA par l'OMS
allaitement au sein déconseillé pendant le TTT
(risque de surdosage si l'enfant sous INH)

2/ Tuberculose découverte à l'accouchement
➔ TTT standard
enfant isolé jusqu'à négativation de la mère

3/ Grossesse découverte pendant le TTT anti-tuberculeux
➔ TTT standard
SZY contre-indiquée
PZA autorisée du fait des données accumulées sur la tolérance de la PZA par l'OMS
prévention de l'entourage
NB : La posologie des médicaments se calcule en tenant compte du poids avant la grossesse.

TUBERCULOSE et INSUFFISANCE HÉPATIQUE
- Initialisation du traitement :

Le malade doit être informé des signes précoces d'insuffisance hépato-cellulaire : nausées, vomissements, douleurs abdominales, asthénie.
Le traitement anti-tuberculeux standard peut être mis en place et maintenu jusqu'à un taux de transaminase inférieur à 3 fois la limite supérieure de la normale.

- Suivi :

Lorsque le taux de transaminases se situe entre 3 et 6 fois la limite supérieure de la normale, la pyrazinamide doit être arrêtée.
Lorsque le taux de transaminases dépasse 6 fois la normale, le traitement anti-tuberculeux doit être arrêté.
Après le retour des chiffres à la normale, le traitement peut être repris ; dans ce cas, la surveillance biologique devra se faire 2 fois par semaine pendant 2 semaines puis 1 fois par semaine dans les 2 semaines qui suivent.
La réintroduction des anti-tuberculeux est bien supportée par plus de 90 % des malades.

Lorsque l'état hépatique interdit de reprendre l'isionazide et la pyrazinamide, il faut alors se rabattre sur les traitements de deuxième ligne comme la streptomycine voire les fluoroquinolones, mais le traitement est plus long et les résultats moins sûrs.

TUBERCULOSE et INSUFFISANCE RENALE

- clairance de la créatinine > 30 ml/min : traitement standard
- clairance de la créatinine < 30 ml/min : réduire de moitié la posologie de l'éthambutol et du pyrazinamide ; isoniazide : 3-4 mg/kg
- dialyse : administrer les traitements 3 fois par semaine, après chaque dialyse ; éthambutol uniquement chez les sujets bacillifères et à 10mg/kg ; surveiller l'isoniazidémie.

TUBERCULOSE du SUJET AGE

- La baisse des défenses immunitaires du fait de l'âge et de certaines co-morbidités (cancer, immunosuppresseurs ...) contribue à l'émergence de la tuberculose chez des sujets porteurs d'une infection latente acquise pendant leur vie (bacilles dormants)

  ➔ **réactivation endogène** (environ 80 % des cas)
- A l'inverse, certains sujets âgés ont éliminé les bacilles, perdu leur immunité et risquent de se réinfecter surtout dans un contexte institutionnel.

La réactivité cutanée chez l'homme tombe de 50 % à 10 % entre 65 et 95 ans, chez la femme, de 40 à 5 %.

- La pauvreté peut jouer un rôle, les sujets âgés voyant leurs revenus diminuer comme leurs capacités à s'occuper d'eux-mêmes.
- Taux de tuberculoses actives plus élevé.
- Aggravation du risque en institution (promiscuité, retard du diagnostic du cas index).
- Mortalité plus élevée.
- L'IDR à la tuberculine est plus souvent négative que chez les sujets jeunes.
- Il existe plus de formes miliaires chez les sujets âgés mais avec peu ou pas de fièvre et sans signes ou symptômes focalisés.
- Le diagnostic est plus difficile à faire du fait de diagnostics différentiels importants qui peuvent aussi être des co-morbidités (cancer).
- Très important de suspecter une tuberculose dans une maison de retraite devant une toux et une pneumopathie qui résistent.
- Germes résistants.
- Séquelles d'une tuberculose ancienne.

Le traitement de la tuberculose se fait comme pour le sujet jeune.

Les effets secondaires des médicaments sont réputés plus fréquents chez les sujets âgés mais il y a peu d'arguments dans la littérature ⇨ la prudence implique, cependant, une surveillance biologique renforcée.

Attention aux co-prescriptions et aux interactions de la rifampicine : les sujets âgés reçoivent plus souvent des AVK, des anti-diabétiques ou des barbituriques.

TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

- Tri-thérapie ; l'éthambutol est réservé aux cas riches en bacilles ou suspects de BK résistants ; enfant < 2 ans : isoniazide à 10 mg/kg/j.

TUBERCULOSE à BK RÉSISTANTS

La prise en charge relève de centres spécialisés

TUBERCULOSE et traitement anti-TNF

Arrêt du traitement anti-TNF et traitement anti-tuberculeux standard

Bilan pré-thérapeutique et surveillance

OBJECTIFS

- dépister une anomalie susceptible de modifier l'indication thérapeutique
- permettre les comparaisons lors du suivi

Les effets secondaires des médicaments apparaissent, dans presque tous les cas, pendant le 1er mois de traitement

	avant traitement	J7	J14	J21	M1	M2	M3	M4	M5	M6
Consultation	+				+	+	+	+	+	+
Recherche BK	+				+ (jusqu'à stérile)					
Radio thorax	+				+	+		+		+
Transaminases	+	+	+	+	+ (si anomalie)					
Examen OPH * (si ETB)	+				+	+				
NFS plaquettes	+									
Créatinine	+									
Uricémie	+									

* vision des couleurs, acuité visuelle, champ visuel

Prévenir les malades des effets secondaires potentiels (ils apparaissent, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement)
Risque majeur : hépatite médicamenteuse (1 - 2%)
Recherche du BK : en cas d'examen direct initial positif, elle peut être répétée à J10 et J20 pour réduire la période d'isolement en cas de négativation
Imagerie : pas d'indication à poursuivre les radiographies thoraciques de surveillance au delà de 6 mois sauf si

- difficulté pendant le traitement
- aspect de l'image résiduelle et contexte faisant craindre un diagnostic différentiel (exemple : cancer broncho-pulmonaire)

Principales sources de documentation

- Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France. Conférence d'experts – texte court (Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 414-20) et texte long (Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 3S2) sont accessibles sur le site de la SPLF : www.splf.org/bbo/revues-articles/RMR/accesLibre/RMR2004_21_414RecosTub.pdf
- Les infections à mycobactéries tuberculeuses et non tuberculeuses. *Rev Mal Respir* 1997;14: N° spécial
- WHO Report 2002. Global Tuberculosis Control (http://www.who.int/gtb/publications)
- Tuberculose. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. N° spécial. Décembre 1994
- Institut National de Veille Sanitaire. Epidémiologie des maladies infectieuses en France. Maladies surveillées par le Réseau National de Santé Publique. Situation en 1996 et tendances évolutives récentes (http://www.invs.sante.fr/beh/default.htm)
- Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95
- Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-74
- Infuso A, Antoine D, Barboza P, EuroTB, pour les correspondants nationaux des pays de la région Europe de l'OMS participant au projet EuroTB. Surveillance européenne de la tuberculose en 1999 et tendances récentes. *BEH* 2002 ;16-17 :66-67
- Corbet E et al. The Growing Burden of Tuberculosis. *Arch Intern Med.* 2003;163:1009-1021

Les documents suivants sont téléchargeables en ligne sur le site du ministère de la santé l'adresse suivante : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/tuberculose/sommaire.htm

- 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 (2002-2003). *Rev Mal Respir* 2003; 20:7S3-7S4
- Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la revaccination par le BCG
- Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la revaccination par le BCG
- Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France Section maladies transmissibles relatif au traitement de la Tuberculose-infection
- Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif au choix d'un masque de protection contre la tuberculose en milieu de soins