

# Cours de Résidanat

## Sujet : 72

### Tuberculose pulmonaire commune

Epidémiologie, étiopathogénie, diagnostic, traitement.

#### Liste des objectifs :

1. Décrire les caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose pulmonaire dans le monde et en Tunisie.
2. Décrire les caractéristiques bactériologiques de *Mycobacterium tuberculosis*.
3. Décrire la pathogénie et la physiopathologie de l'infection tuberculeuse.
4. Décrire les lésions anatomopathologiques élémentaires de la tuberculose pulmonaire.
5. Énumérer les facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire.
6. Réunir les arguments anamnestiques, cliniques et radiologiques permettant de suspecter une tuberculose pulmonaire évolutive.
7. Décrire les techniques de prélèvement bactériologique permettant le diagnostic d'une tuberculose pulmonaire.
8. Réunir les arguments bactériologiques nécessaires au diagnostic d'une tuberculose pulmonaire.
9. Décrire les formes cliniques de la tuberculose pulmonaire.
10. Etablir les diagnostics différentiels de la tuberculose pulmonaire.
11. Planifier la prise en charge thérapeutique de la tuberculose pulmonaire commune pour un nouveau cas, selon le programme national de lutte anti-tuberculeuse (PNLT) en précisant les modalités d'indication, de prescription, de surveillance et d'observance.
12. Décrire les critères de guérison et d'échec thérapeutique de la tuberculose pulmonaire.
13. Indiquer les mesures médico-sociales et légales chez un patient présentant une tuberculose pulmonaire.
14. Préciser les mesures préventives et les indications de la chimioprophylaxie en cas de tuberculose pulmonaire.

La tuberculose (TBC) est une maladie infectieuse, contagieuse, d'origine bactérienne due à une mycobactérie : *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (BK).

La TBC constitue un problème de santé publique par la morbidité qu'elle peut entraîner. Il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire. L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente des localisations viscérales de la TBC (70 – 80%).

La tuberculose pulmonaire commune (TPC), encore appelée tuberculose post-primaire ou secondaire, est définie par l'ensemble des manifestations de la tuberculose (TBC) pulmonaire en dehors de la primo-infection.

## **EPIDEMIOLOGIE (Objectif 1)**

### **1. Incidence – Mortalité**

#### **Dans le Monde**

La TBC est une maladie endémique, contagieuse, de répartition mondiale. Elle touche de façon inégale les différentes collectivités selon leur niveau socio-économique et médical, touchant principalement les pays en voie de développement (85% des cas annuels proviennent de ces pays). Toutefois, on note une recrudescence de la TBC dans les pays où la prévalence du SIDA est importante.

Dans le Monde, selon l'OMS, 10.4 millions de nouveaux cas de TBC maladie sont recensés en 2016 et 1.7 millions de décès pouvant lui être attribués.

#### **En Tunisie**

La Tunisie est un pays à endémicité intermédiaire avec une incidence déclarée de 29/100.000 habitants en 2017.

Les formes pulmonaires qui représentent l'atteinte la plus fréquente de la tuberculose sont en recul constant avec augmentation des formes extra-pulmonaires et notamment ganglionnaires. La tuberculose pulmonaire constitue 38 % de toutes les formes de la maladie en 2017 alors que la tuberculose extra-pulmonaire représente 62% des cas.

La tendance qui était décroissante depuis plusieurs années (taux d'incidence déclarée de 48,6/100.000 habitants en 1975 à 18,9/100.000 en 2002), s'est inversée à partir de 2003 et on assiste à une recrudescence de la maladie.

Selon les estimations publiées dans le rapport mondial de l'OMS, en 2017 le taux d'incidence est de 38/100.000 et le taux de mortalité de 0,04/100.000 habitants.

Il existe une variabilité selon les régions, pour l'année 2016, les gouvernorats de Tataouine, Ariana et Tunis ont enregistré les taux d'incidence les plus élevés avec respectivement 97, 49 et 48/100 000 habitants.

Actuellement, il y a une notification de 13 nouveaux cas de tuberculose multi-résistante en moyenne en Tunisie.

La tuberculose pulmonaire constitue 43% de toutes les formes de la maladie et la fréquence des formes ganglionnaires est en augmentation constante.

## **2. Age – Sexe**

L'incidence varie avec l'âge : elle est  $< 10/100000$  habitants chez les enfants de moins de 15 ans, et  $> 50/100000$  habitants après 25 ans.

La tranche d'âge la plus atteinte est celle comprise entre 15-60 ans. L'homme est plus atteint que la femme avec un sex-ratio de 1,8.

## **3. Groupes à risque (Objectif 5)**

La réceptivité est générale, mais le risque de contagion est plus important chez certaines personnes ou « groupes à risque » :

- Personnes vivant avec le VIH.
- Personnes récemment infectées (dans un délai de 2 ans après l'infection).
- Personnes dont la radiographie du thorax montre des anomalies indiquant une tuberculose antérieure.
- Personnes immunodéprimées en raison d'autres problèmes médicaux (anti-TNF, corticostéroïdes systémiques au long cours, chimiothérapie, radiothérapie, diabète, insuffisant rénal dialysé, ou en attente de greffe).
- Fumeurs.
- Femmes enceintes
- Personnes en sous-poids (10% ou plus en dessous du poids idéal).
- Alcooliques et/ou toxicomanes.
- Catégories sociales vulnérables, telles que les personnes vivant en milieu carcéral, les sans-abri ou les personnes vivant dans une extrême pauvreté.
- Personnels soignant exposés.
- Silicotiques, fibrose pulmonaire.

## BACTERIOLOGIE (Objectif 2)

### 1. Agent pathogène

*Mycobacterium tuberculosis hominis*, le bacille tuberculeux humain (dénommé Bacille de Kock) est responsable de la plupart des formes pulmonaires. Plus rarement *Mycobacterium bovis* (d'origine bovine) ou *africanum* peut être en cause.

#### Habitat

*Mycobacterium tuberculosis* (MT) est une bactérie pathogène **strictement humaine**. Elle est sensible à certains agents physiques (chaleur, lumière solaire, rayons X ou UV). Le MT résiste bien au froid et à la dessiccation et peut demeurer vivant plusieurs jours dans des produits contaminés, tels les produits d'expectorations. Il est peu sensible aux acides et bases dilués et aux détergents. En revanche, il est tué rapidement par l'alcool dilué (70°C). L'acido-alcoolo-résistance est une propriété purement tinctoriale et non pas de survie.

#### Caractères morphologiques

Coloré selon la méthode de **Ziehl Neelsen (à la fuschine)**, *M. tuberculosis*, ou bacille de Koch, se présente sous forme de bacilles droits ou légèrement incurvés de 1 à 10 µm de long sur 0,2 à 0,6 µm de large, immobiles ne formant ni spores, ni conidies ni capsules. Ces bacilles peuvent être isolés ou groupés en amas, en cordes et torsades.

#### Propriétés tinctoriales

*M. tuberculosis*, comme toutes les mycobactéries, ne prend pas la coloration de Gram, et est capable de conserver la coloration par certaines molécules (fuschine, auramine) en présence d'agents solubilisants tels que l'acide et l'alcool. Les mycobactéries sont dites **acido-alcoolo-résistantes (AAR)**.

#### Caractères chimiotaxonomiques

Le genre *Mycobacterium* se caractérise par la présence **d'arabinogalactane et d'acides mycoliques** spécifiques. Ces acides mycoliques **à très longues chaînes** sont responsables de l'acido-alcoolo-résistance.

#### Caractères cultureux

*M. tuberculosis* est une bactérie à **croissance lente** (temps moyen de division : **20 heures**), **aérobie strict**, qui ne se développe pas sur milieux usuels.

Il nécessite des milieux adaptés à sa croissance, le milieu d'isolement de choix étant celui de « **Löwenstein-Jensen** », milieu solide à l'œuf coagulé.

La culture en milieu solide ne se positive qu'au-delà de **3 semaines** et donne des colonies caractéristiques **verruqueuses, rugueuses « en chou-fleur »**, de couleur **crème beige**.

On distingue 3 groupes de BK :

BK extracellulaire (caverne) :

- ✓  $10^8$  éléments /foyer
- ✓ Multiplication/20h (active)
- ✓ pH neutre
- ✓ Se voit au niveau de la paroi ramollie du caséum

BK intracellulaire (Macrophage)

- ✓ Multiplication lente
- ✓ pH acide
- ✓  $10^4$ - $10^5$  éléments /foyer
- ✓ Se voit au niveau du macrophage

BK extracellulaire des foyers caséux solides

- ✓ Multiplication lente à intermittente du fait de la mauvaise oxygénation
- ✓  $10^4$ -  $10^5$ /foyer
- ✓ pH neutre

## 2. Transmission

La TBC est une maladie contagieuse, inter-humaine. La forme pulmonaire est celle qui est responsable de la propagation de la maladie.

Le réservoir du germe est représenté essentiellement par l'homme malade souffrant d'une TBC pulmonaire bacillifère (présence de BK à l'examen direct de l'expectoration). La transmission se fait le plus souvent par voie aérienne. Le malade contagieux, en toussant, en parlant ou en éternuant, émet des gouttelettes riches en BK.

L'exposition prolongée dans une atmosphère fermée, peut conduire à une infection des contacts (habitants d'une même maison, collègues de travail, personnes fréquentant les cafés ...). Le risque est maximal pour les habitants d'une même pièce.

Les autres modes de transmission sont beaucoup moins fréquents.

La voie digestive : *Mycobacterium bovis* est transmis par l'ingestion de lait ou de produits laitiers non pasteurisés (lait caillé, leben) provenant de vaches tuberculeuses, ou par la manipulation de produits animaux contaminés

La voie cutanée est rare : occasionnée par une blessure de la peau et un contact direct avec le BK

### **PATHOGENIE (Objectif 3)**

Les BK pénètrent dans l'organisme humain le plus souvent par voie aérienne suite à l'inhalation de gouttelettes de salive infectantes émises par un sujet bacillifère lors d'un effort de toux, d'éternuement ou simplement lors de la parole. Ils seront rapidement phagocytés par les macrophages alvéolaires au sein desquels ils se multiplient formant ainsi une lésion exsudative inflammatoire dénommée chancre primaire ou chancre d'inoculation. Ces macrophages infectés migrent vers le ganglion drainant le territoire pulmonaire concerné.

Au niveau du foyer primaire et du relais ganglionnaire, s'organisent alors des granulomes typiques épithélio-giganto-cellulaires avec nécrose caséuse.

Sur le plan immunitaire, cette infection s'accompagne d'une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV qui ne s'installe qu'après un délai moyen de 2 semaines à 2 mois.

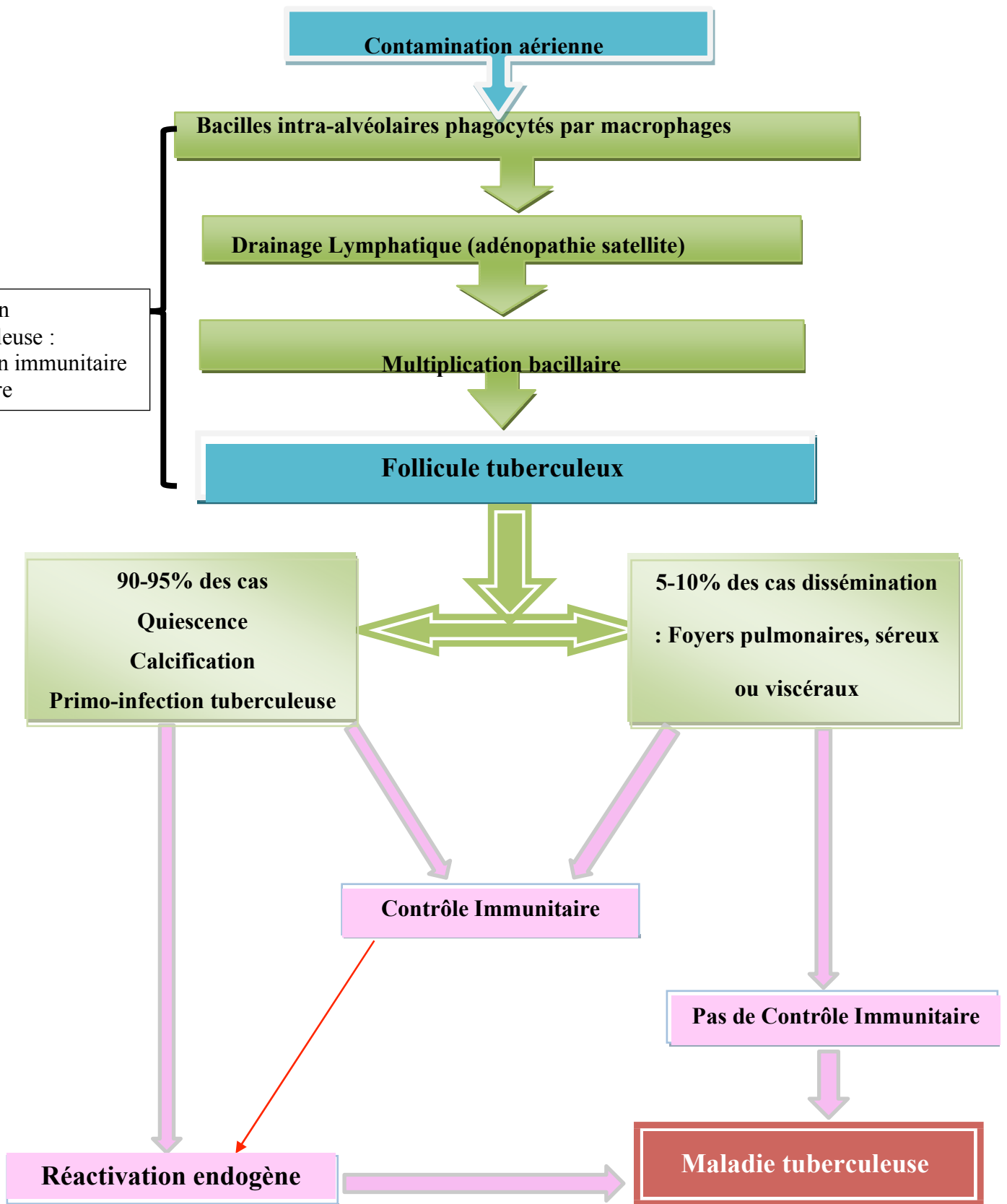
L'ensemble de ces événements physiopathologiques succédant au 1<sup>er</sup> contact avec le BK constitue ce qu'on appelle la primo-infection tuberculeuse (PIT). Celle-ci évolue vers la guérison spontanée dans pratiquement 90% des cas. Toutefois, quelques bacilles intramacrophagiques persistent à l'état quiescent sans donner la moindre manifestation pathologique et ceci grâce à un état d'équilibre avec les défenses de l'organisme. Ces bacilles ne passent pas dans les crachats et ne peuvent pas contaminer l'entourage et on parle à ce stade de la phase de latence.

Dans 5 à 10% des cas, l'évolution se fait vers le stade de TBC maladie. Celle-ci se développe après une période de latence de durée variable, mais le plus souvent dans les 2 à 5 premières années suivant la primo-infection. L'état d'équilibre peut être rompu à la suite d'un nouvel apport extérieur de bacilles (surinfection exogène) ou à la suite d'une réactivation des bactéries quiescentes (à l'occasion d'une diminution des défenses immunitaires ou aux âges extrêmes de la vie : réinfection endogène).

La TBC maladie se développe le plus souvent au niveau respiratoire, plus rarement dans des organes à distance par voie systémique.

Au niveau pulmonaire, les bacilles des lésions initiales se multiplient, le caséum se liquéfie et il se forme une cavité ou caverne contenant une grande quantité de BK. Celle-ci s'ouvre dans une bronche de drainage et permet l'essaimage des bacilles par voie bronchogène.

La TBC pulmonaire commune apparaît habituellement des années, parfois des décennies après la PIT.



## **ANATOMIE PATHOLOGIE**

**La TBC est responsable d'une lésion élémentaire bien caractérisée : le granulome épithéloïde et giganto-cellulaire centré par une nécrose caséuse.**

### **1. Granulome tuberculoïde**

Ce granulome tuberculoïde renferme des cellules géantes multinuclées type Langhans (qui correspondent à des macrophages fusionnés), des histiocytes dits épithéloïdes (qui correspondent à des macrophages activés) et des lymphocytes formant 2 couches périphériques, entourées d'une couche de cellules fibroblastiques. Ce granulome est centré par une zone de nécrose caséuse qui constitue le seul élément pathognomonique de la TBC.

### **2. Nécrose caséuse**

L'aspect typique de la nécrose caséuse est obtenu lorsqu'elle est complète ; elle se présente alors au plan histologique comme une plage de destruction tissulaire d'étendue variée, éosinophile, amorphe, assez homogène et acellulaire et au plan macroscopique comme une substance grumeleuse, blanchâtre ou grisâtre, très évocatrice de la pâte de certains fromages, ce qui lui a valu la dénomination de caséum

Lorsqu'elle est récente, elle est souvent incomplète et moins typique et apparaît en microscopie finement grenue renfermant des débris cellulaires et macroscopiquement comme une substance gélatiniforme et translucide

La nécrose caséuse ramollie se présente macroscopiquement comme un bloc nécrotique hétérogène, jaunâtre, mou et grumeleux. Histologiquement, elle est riche en polynucléaires neutrophiles et en BK qui peuvent être mis en évidence par la coloration de Ziehl-Neelsen

La nécrose caséuse peut subir un phénomène de ramollissement, pouvant s'ouvrir dans une bronche de drainage constituant alors des cavités ou cavernes ou évoluer vers l'organisation fibreuse avec la constitution d'un tissu fibreux, acellulaire, souvent calcifié entourant le foyer caséux.

## **ETUDE CLINIQUE (Objectif 6)**

### **1. Circonstances de découverte**

#### ***Signes généraux***

Asthénie, fièvre vespéro-nocturne, perte de poids, anorexie et amaigrissement qui est rapide et important.



L'altération de l'état général (AEG) : signe fréquent souvent négligé avec une asthénie psychique et physique. AEG est assez variable, évoluant le plus souvent sur plusieurs semaines, parfois des mois.

### ***Signes respiratoires***

- ✓ la toux : est fréquente, sèche au début, puis ramenant une expectoration initialement muqueuse puis purulente et parfois hémoptoïque.
- ✓ les hémoptysies : sont moins fréquentes, mais ont l'avantage d'inquiéter les malades et leur entourage, conduisant rapidement à consulter.
- ✓ la dyspnée et les douleurs thoraciques sont présentes dans les formes très étendues ou les formes survenant sur poumon préalablement pathologique.

### ***Découverte fortuite***

Cette éventualité est rare : dépistage dans l'entourage d'un tuberculeux, radiographie thoracique systématique chez un immunodéprimé, à l'occasion d'un examen pré-nuptial ou un examen d'embauche. Il ne s'agit pas réellement des formes latentes. L'interrogatoire retrouve souvent des symptômes qui sont restés négligés par le malade

## **2. Examen clinique**

### ***Interrogatoire*** : précisera

- ✓ Le statut vaccinal par le BCG, réaction cutanée tuberculique
- ✓ Les antécédents personnels de TBC quel que soit sa localisation (PIT, pleurésie, TPC,....)
- ✓ Le contact tuberculeux dans le milieu familial ou professionnel
- ✓ L'existence d'un facteur de risque (terrain favorisant exp : éthyliste, diabète, corticothérapie au long cours, .....

### ***Examen physique*** :

L'examen apprécie l'état général : le poids, la température, le degré d'asthénie et de dénutrition.

L'examen pulmonaire est le plus souvent normal contrastant avec la richesse de la symptomatologie fonctionnelle et l'étendue des lésions radiologiques. En revanche, les formes associées à des dégâts parenchymateux majeurs peuvent être à l'origine d'un syndrome de condensation ou un syndrome cavitair. Il est possible, également, de découvrir, un syndrome pleural liquidien ou gazeux en cas de pleurésie ou de pneumothorax associés.

L'examen extra-thoracique recherche de principe des signes de dissémination : méningite, adénopathies périphériques, atteinte urogénitale, osseuse...

### 3. Imagerie thoracique (Objectif 6)

#### *Radiographie thoracique (F+P)*

Toute symptomatologie respiratoire persistante (signes respiratoires persistants > 15 jours) doit faire pratiquer une radiographie du thoracique.

Les anomalies rencontrées au cours de la TPC sont polymorphes, souvent évocatrices mais non spécifiques.

Schématiquement, on décrit :

a. les nodules :

C'est l'aspect radiologique élémentaire le plus fréquent. Il s'agit d'opacités de petite taille (3 à 10 mm de diamètre), de forme arrondie ou ovalaire, de contours nets ou flous, isolées ou confluentes.

b. les infiltrats :

Ce sont des plages d'opacités généralement inhomogènes, d'étendue variable et mal limitées.

c. les cavernes :

Ce sont des opacités excavées, centrées par une clarté gazeuse, de tailles variables, à contours internes généralement réguliers, à paroi fine et contenant parfois un niveau hydro-aérique. Une bronche de drainage est parfois observée.

L'association de ces opacités est très évocatrice de TPC, ainsi que leur topographie : Ces lésions siègent préférentiellement aux lobes supérieurs (segments apicaux et postérieurs en particulier) et aux segments supérieurs des lobes inférieurs (segments du Fowler)

d. les lésions associées

La radiographie peut parfois révéler des lésions associées telles que des opacités ganglionnaires ou pleurales.

#### *Tomodensitométrie thoracique*

Elle n'est pas pratiquée de façon systématique. Dans certaines situations posant des problèmes de diagnostics, elle permet de mieux caractériser les images et d'objectiver des lésions invisibles sur la radiographie thoracique. Elle montre des images de verre dépoli, des images d'arbre en bourgeon (signes de bronchiolite cellulaire), des nodules centrolobulaires, des condensations alvéolaires et/ou des cavernes.

### 4. Bactériologie (Objectif 7 et 8)

Seul l'isolement et l'identification de *Mycobacterium tuberculosis* affirme avec certitude le diagnostic.

La qualité des résultats fournis par l'examen bactériologique dépend en grande partie des conditions de recueil et de transport des prélèvements, de leur répétition et de leur conservation. L'utilisation de récipients stériles, à usage unique et à fermeture hermétique est recommandée. Il faut éviter la contamination par l'eau de robinet et tout autre liquide pouvant être à l'origine d'examen faussement positif. Il ne faut pas ajouter de désinfectant ou de conservateur dans les prélèvements.

Les prélèvements respiratoires sont des prélèvements pluri-microbiens, nécessitant une décontamination.

### ***Prélèvements***

#### **a. Expectorations**

L'émission des bacilles étant discontinue, 2 crachats seront prélevés 2 jours de suite avant la mise en route du traitement antituberculeux. Il est important de privilégier les produits de l'expectoration spontanée collectée le matin, au réveil et à jeun, le minimum exigible est de 2 ml. A défaut, on aura recours à l'expectoration provoquée (après un aérosol de sérum physiologique et/ou après une séance de kinésithérapie respiratoire).

#### **b. Tubage gastrique**

En cas de difficulté d'expectoration, la recherche de bacilles tuberculeux est menée sur le contenu gastrique. Cet acte consiste à prélever dans l'estomac les sécrétions bronchiques dégluties inconsciemment pendant le sommeil. Il ne se conçoit que chez un malade à jeun, alité depuis la veille au soir et avant le lever.

On utilise une sonde à usage unique, présentant à son extrémité distale, des perforations nécessaires au passage du liquide et, à son extrémité proximale, un embout auquel s'adapte la seringue nécessaire à l'aspiration. Quand la sonde est dans l'estomac, on monte la seringue sur l'embout, et le liquide gastrique est aspiré. Il faut recueillir 5 à 6 ml du liquide gastrique dans un récipient stérile, puis injecter dans l'estomac 20 à 30 ml de sérum physiologique stérile, les réaspirer et les mélanger à l'aspiration.

#### **c. Prélèvements réalisés sous fibroscopie bronchique**

Ces prélèvements sont réalisés sous contrôle visuel grâce à l'introduction d'un fibroscope qui permet de réaliser des prélèvements au niveau d'une zone anormale. Ce prélèvement sera centrifugé et le culot de centrifugation sera traité comme une expectoration.

La fibroscopie étant responsable d'une irritation bronchique, il est important de recueillir les crachats post-fibroscopie, leur taux de positivité étant élevé.

**d. Produits d'aspiration trachéale ou trachéo-bronchique chez les malades intubés**

C'est une pratique couramment réalisée en réanimation. Elle consiste à introduire une sonde d'aspiration par la canule de trachéotomie et à aspirer les sécrétions de l'arbre respiratoire. Celles-ci sont adressées au laboratoire où elles sont manipulées de la même façon que le serait un crachat.

**e. Autres prélèvements :**

Le liquide de ponction pleurale si pleuresie Biopsie pleurale

***Techniques d'identification*****a. Examen direct :**

L'examen microscopique repose sur la mise en évidence du caractère acido-alcool- résistant des mycobactéries par les colorations de Ziehl-Neelsen (fuschine) ou par fluorescence sous l'action de l'auramine (le bacille devient fluorescent à la lumière bleue). Un examen direct positif dans un prélèvement respiratoire signifie que le patient est contagieux pour son entourage en cas de tuberculose pulmonaire. Le résultat de l'examen direct doit donc être communiqué en urgence en cas de positivité pour permettre la mise en place du traitement et des mesures d'isolement. La quantification va mesurer la gravité de la pathologie. L'examen direct n'est pas spécifique puisqu'il ne permet pas de distinguer mycobactéries tuberculeuses et non tuberculeuses (tous les BAAR ne sont pas des bacilles de Koch), bactéries vivantes et mortes ayant conservé leur intégrité. Les étapes ultérieures du diagnostic vont le permettre. L'examen direct n'est pas sensible (seuil de détection  $\geq 10^4$  bacilles/ml) : un examen direct négatif n'exclut pas la présence de mycobactéries dans le prélèvement.

**b. Amplification génomique (PCR) :**

Le principe de la PCR est l'amplification d'une séquence d'ADN spécifique en un nombre suffisant pour qu'elle soit détectable. *M. tuberculosis*, comme les mycobactéries du complexe *M. tuberculosis*, comprend une séquence spécifique « IS6110 ». La détection directe de *M. tuberculosis* par PCR est très spécifique, permettant une confirmation diagnostique en quelques heures. Toutefois, elle est peu sensible, notamment en cas d'examen direct négatif. Ainsi une PCR négative à partir d'un prélèvement respiratoire n'élimine en aucun cas le diagnostic de tuberculose pulmonaire. Ces examens sont coûteux et non systématiques en pratique courante.

**c. Culture :**

Sur milieux solides (Löwenstein-Jensen), les colonies se développent en 3 à 4 semaines. Les colonies de *M. tuberculosis* sont eugoniques, verruqueuses, rugueuses « en chou-fleur », de couleur crème beige. Toutefois, les caractères morphologiques et culturaux sont insuffisants à eux seuls pour l'identification de l'espèce *M. tuberculosis*. Aussi, la recherche des caractères biochimiques, et plus récemment le recours aux méthodes moléculaires sont nécessaires.

La culture améliore les résultats de l'examen direct, son seuil de détection est de 100 bacilles/ml alors que celui de la microscopie est de 10 000 BAAR/ml.

Cette culture peut se faire sur milieu solide de Löwenstein Jensen. Elle est lente et nécessite 3 à 6 semaines. L'utilisation des milieux liquides et des systèmes de lecture automatisés permet de raccourcir les délais de détection des cultures entre 7 et 12 jours.

**d. Identification de *M. tuberculosis* par méthodes génotypiques**

Les techniques biochimiques étant très fastidieuses et à haut risque de contamination pour le manipulateur, la plupart des laboratoires utilisent donc les techniques moléculaires par hybridation des sondes nucléiques (Accuprobe ®, InnoLipa®, Hain ®) pour l'identification des espèces de mycobactéries à partir des cultures positives.

**e. Les tests de détection d'interféron gamma (TDIG)**

C'est la mesure de l'interféron gamma sérique produit par les cellules T circulantes en réponse à des antigènes spécifiques du MT. Deux tests sont commercialisés :

- QuantiFERON
- TB gold in tube et T-SPOT-TB assay.

La sensibilité de ce test, est de 80% et spécificité est de 50 à 60%.

Un test positif ne permet pas de faire la différence entre une TBC infection et une tuberculose maladie

Un test négatif n'exclut pas une TBC maladie.

**5. Autres examens complémentaires**

La NFS est en général normale, mais peut montrer une leuco-neutropénie ou une anémie inflammatoire.

La VS est souvent modérément élevée

La sérologie VIH est systématique en cas de tuberculose confirmée

Le dosage de l'azotémie, de l'uricémie et le bilan hépatique sont systématique et rentrent dans le cadre du bilan préthérapeutique.

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine n'a pas de place pour le diagnostic positif de la TPC.

## **FORMES CLINIQUES (Objectif 9)**

### **1. Formes radio-cliniques**

#### ***Pneumonie ou « lobite » tuberculeuse***

Le début est brutal, les signes généraux sont intenses avec une fièvre élevée. La radiographie thoracique montre un syndrome de condensation et une opacité homogène systématisée d'allure pneumonique (la confusion diagnostique se fait avec la pneumonie franche lobaire aiguë d'autant plus que les bacilloscopies sont négatives au début, ne se positivant qu'à l'apparition d'une excavation au bout d'une dizaine de jours).

#### ***Bronchopneumonie tuberculeuse***

Le tableau clinique est aigu, dominé par une fièvre élevée, un amaigrissement massif, une toux importante productive et une hémoptysie, associée parfois à une insuffisance respiratoire. La radiographie montre des nodules isolés ou confluents et des infiltrats fréquemment excavés. Les BK sont facilement retrouvés dans l'expectoration. Ces formes laissent souvent des séquelles importantes malgré la guérison bactériologique.

#### ***Miliaire tuberculeuse***

La miliaire tuberculeuse représente une des formes les plus graves de la tuberculose. Elle est caractérisée par son caractère fréquemment disséminé à tout l'organisme d'où l'appellation de tuberculose disséminée.

Les facteurs favorisants sont l'âge (plus fréquente chez le jeune enfant et chez le sujet âgé) et l'immunodépression (sujets VIH+, traitements immunosuppresseurs).

Le tableau clinique peut être trompeur avec les signes généraux au 1er plan et l'examen physique est pauvre.

La radiographie du thorax est l'élément fondamental du diagnostic de miliaire. Les lésions observées sont diffuses à la totalité des champs pulmonaires réalisant un aspect en verre dépoli ou en sable mouillé (micronodules extrêmement fins à la limite de la visibilité), micronodulaire (nodule de taille < 3 mm) ou nodulaire (nodule de taille entre 5mm et 3cm). Il peut s'agir plus rarement de miliaire à gros grains (nodule de taille variant de 3mm à 10mm).

Le diagnostic de miliaire est essentiellement radio-clinique. La recherche des BAAR dans les crachats est le plus souvent négative. Il faut évaluer le retentissement fonctionnel respiratoire car la miliaire peut constituer une urgence thérapeutique majeure en cas

d'insuffisance respiratoire aiguë. La recherche d'une localisation extra-pulmonaire est systématique.

### ***Tuberculose minime***

Asymptomatique, Le tableau se résume à des lésions radiologiques peu étendues faites d'images nodulaires de petites tailles, le plus souvent apicales chez un patient généralement asymptomatique. Les RBK sont très souvent négatives. La TDM a un intérêt majeur pour étayer le diagnostic. Le diagnostic est basé sur les cultures ou sur l'examen anatomopathologique par la biopsie d'une lésion qui montre un granulome avec du caséum.

### ***Tuberculome***

Il s'agit d'une lésion encapsulée fibrocaséuse circonscrite. Les RBK sont négatives. Cette lésion est très peu évolutive et répond mal au traitement. Le doute diagnostique conduit souvent à la chirurgie. La confirmation du diagnostic est anatomopathologique sur la pièce opératoire.

### ***Formes étendues :***

Elles se voient surtout chez les sujets âgés, porteurs de plusieurs comorbidités. Les lésions radiologiques sont souvent bilatérales à type de cavernes multiples géantes ou infiltrantes étendues. L'évolution se fait souvent vers l'insuffisance respiratoire chronique.

## **2. Formes selon le terrain**

### ***Tuberculose et SIDA***

A un stade précoce de l'infection VIH, la présentation clinique de la TBC est sans particularité. L'évolution sous traitement est favorable. Cependant, les effets secondaires du traitement sont souvent fréquents.

A un stade tardif de l'infection VIH, la TBC se caractérise par une fréquence accrue des miliaires, une prédominance topographique aux bases, l'absence d'excavation et la fréquence des adénopathies. L'IDR n'est positive que chez 30% des sidéens.

### ***Tuberculose et diabète***

Le diabète est souvent déséquilibré au cours de la TBC, nécessitant souvent le recours à l'insuline. Quant à l'influence du diabète sur la TBC, elle peut être à type de retard de négativation des BK et un risque accru de rechute.

### ***Tuberculose et silicose***

La TBC est une complication fréquente des pneumoconioses, en particulier des silicoses.

Le diagnostic est difficile car les signes cliniques et radiologiques peuvent être dus autant à la pneumoconiose qu'à la tuberculose. Le traitement est difficile en raison de la mauvaise diffusion des antibiotiques dans le poumon silicotique.

### ***Tuberculose du sujet âgé***

La TBC pulmonaire peut être torpide, dominée par l'AEG. La dyspnée est fréquente. Il faut demander une radiographie thoracique même en l'absence de signes respiratoires, devant toute altération inexplicée de l'état général chez un sujet âgé.

### ***Tuberculose de l'enfant***

Après une PIT, la maladie se développe dans 10% des cas dans les 2 ans. Les enfants âgés de moins de 5 ans sont le plus à risque de développer la tuberculose maladie. Les adénopathies médiastinales sont présentes dans 50% des cas chez les enfants âgés de moins de 5 ans, Il peut s'y associer un trouble de ventilation par compression, fistule ganglionnaire ou granulome endo-bronchique. Pour les enfants âgés de plus de 5ans, il s'agit plutôt de tuberculose ganglionnaire cervicale ou de TPC comparable à celle de l'adulte. Les formes disséminées (mningées et miliaires) sont exceptionnelles (se voient surtout chez les nourrissons  $\leq 1$  an).

### ***Tuberculose et cancer :***

La tuberculose peut revêtir le masque d'un cancer comme elle peut s'y associer. Un cancer broncho pulmonaire peut se développer sur des cicatrices de TBC. Par ailleurs, chez les cancéreux la TBC est plus fréquemment retrouvée que chez la population générale.

## **DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL (Objectif 10)**

### **1. Diagnostic différentiel radiologique**

Devant des opacités cavitaires, on doit évoquer :

- abcès du poumon
- cancer du poumon nécrosé
- kyste hydatique compliqué
- infarctus pulmonaire nécrosé

Le diagnostic est relativement facile dans cette situation, car en cas d'image cavitaire, les crachats pullulent habituellement de BK et les frottis sont fortement positifs.

Devant des opacités parenchymateuses non excavées, on évoque

- une pneumonie à germes pyogènes : En cas de syndrome infectieux aigu, des antibiotiques non spécifiques seront prescrits en attendant le résultat des RBK.



- un cancer du poumon : une fibroscopie sera pratiquée au moindre doute après s'être assuré de la négativité des RBK.
- des séquelles de tuberculose : le diagnostic ne sera retenu qu'après la négativité des cultures.

### **2. Diagnostic différentiel histologique**

La nécrose caséuse étant spécifique de la TBC, le diagnostic différentiel ne se pose que devant un follicule épithéloïde et giganto-cellulaire sans nécrose caséuse

- La sarcoïdose
- Les pneumopathies d'hypersensibilité
- Les pneumoconioses

### **3. Diagnostic différentiel bactériologique**

La présence d'un BAAR à l'examen direct ne signifie pas qu'il s'agit de *Mycobacterium tuberculosis*. En effet il peut s'agir d'une autre mycobactérie, mycobactérium atypique. Mais c'est le contexte clinique, les données de l'examen anatomopathologique et surtout les résultats de la culture qui trancheront.

## **TRAITEMENT**

### **A- TRAITEMENT CURATIF (Objectif 11 et 13)**

#### **1. Buts du traitement**

Obtenir l'amendement des signes cliniques  
guérir le patient  
empêcher la contamination de l'entourage  
empêcher la sélection de bacilles résistants aux anti-tuberculeux  
prévenir les récurrences

#### **2. Moyens**

##### *Mesures générales*

#### **Hospitalisation**

Isolement du patient si bacillifère  
Arrêt du travail  
Prise en charge des tares associées  
Traitement symptomatique (dyspnée, hémoptysie)  
Déclaration obligatoire  
Gratuité des soins

Education du patient quant à la modalité de la prise du traitement, et la bonne observance.

Bonne alimentation riche en calories

Oxygénothérapie si indication (hypoxémie).

### ***Les anti-tuberculeux***

Selon PNLAT, 4 antituberculeux essentiels sont utilisés dans le traitement de la tuberculose : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol.

L'isoniazide et la rifampicine sont considérés comme majeurs car ils possèdent les 4 propriétés suivantes :

- Ils ont un pouvoir bactéricide.
- Leurs concentrations plasmatiques supérieures aux C.M.I. moyennes des bacilles de Koch (BK) et ceci aux posologies usuelles. Ce qui leur confère une marge de sécurité thérapeutique élevée.
- Leur diffusion de bonne qualité leur permettant d'atteindre les BK extra et intracellulaires. ( c'est pour cela qu'il faut en parler au début comme je l'ai suggéré plus haut)
- La relative rareté de la résistance des BK à chacun de ces produits quand ils sont utilisés en monothérapie (1 sur  $10^8$  pour la rifampicine et 1 sur  $10^5$  pour l'isoniazide).

Ces deux médicaments sont inclus dans les protocoles du PNLAT. Il faut veiller à maintenir au moins un de ces antituberculeux majeurs, en cas d'apparition d'effet indésirable majeur conduisant à une modification du traitement.

#### ***Isoniazide (comprimé à 100mg)(H)***

- C'est un bactéricide agissant sur les BK intra et extra cellulaires
- Dose : 3-5mg/kg/j
- Métabolisme hépatique, élimination hépatique
- Effets secondaires : troubles neurologiques, troubles psychologiques, toxicité hépatique.

#### ***Rifampicine (gélule à 300mg) (R)***

- Le plus bactéricide, agissant sur les BK intra et extra cellulaires
- Dose : 10mg/kg/j
- Métabolisme hépatique, élimination hépatique
- Effets secondaires : fièvre, réactions d'hypersensibilité cutanée, hépatite immuno-allergique ou toxique (choléstase)

- Inducteur enzymatique : augmente le métabolisme de substances physiologiques comme le cortisol ou médicamenteuses comme les AVK et les œstroprogestatifs.
- Coloration rouge des urines

***Pyrazinamide (comprimé à 500mg) (Z)***

- Dose : 25-30 mg/kg/j
- Bactéricide, agit sur les BK intra-cellulaires
- Elimination rénale
- Effets secondaires: toxicité hépatique, réactions d'hypersensibilité, Hyperuricémie
- Contre-indications : accident d'hypersensibilité, insuffisance hépatique

***Ethambutol (comprimé à 400 mg) (E)***

- Dose : 15-20 mg/kg/j
- Bactériostatique, BK intra et extra-cellulaire
- Effets secondaires: névrite optique retro-bulbaire, neuropathie périphérique
- Contre-indications: troubles oculaires ou neurologiques

***Associations d'antituberculeux à doses fixes***

Ces antituberculeux majeurs sont également disponibles en combinaison pour faciliter la prise et l'observance médicamenteuse.

PRESENTATIONS EXISTANTES DES ASSOCIATIONS A DOSES FIXES		
Associations à doses fixes		Présentation (comprimés d'associations à doses fixes) Prise quotidienne
Rifampicine + Isoniazide	<b>RH</b>	(R 150 mg + H 75 mg) (R 300 mg + H 150 mg)* ou (R 60 mg + H 30 mg)*
Rifampicine + Pyrazinamide + Isoniazide + Éthambutol	<b>RHZE</b>	(R 150 mg + H 75 mg + Z 400 mg + E 275 mg)

### ANNEXE N°3 : MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX DE PREMIERE INTENTION (ADF) POSOLOGIE/POIDS CHEZ L'ADULTE

ADF / Poids	20-24kg	25-29kg	25-29kg	40-55kg	55-70kg	>70kg
HRZE (75mg+150mg+400mg+275mg)	1,5	2	2	3	4	4
HR (75mg+150mg)	1,5	2	2	3	4	4

#### *Antituberculeux de 2<sup>eme</sup> intention (annexe n°5 du PNLT 2018):*

Il s'agit de molécules de différentes familles chimiques qui ont parfois été fréquemment utilisés dans les anciens protocoles thérapeutiques, et qui n'ont d'intérêt qu'en cas d'apparition de phénomène de multirésistance ou d'effets indésirables.

#### **Règles de prescription des antituberculeux**

- ✓ Etant donné que la multiplication des bacilles est au moins de 20 heures, une seule prise quotidienne suffit.
- ✓ La présence dans chaque colonie de bacilles tuberculeux d'un petit nombre de bacille génétiquement résistant (mutants résistants) fait que la monothérapie est interdite ; et le traitement doit se baser sur l'association de plusieurs antibiotiques antituberculeux.
- ✓ Les populations bacillaires du foyer tuberculeux sont intra et extra cellulaires. Ainsi, il est nécessaire d'utiliser des antituberculeux en association pour détruire les bacilles extra-cellulaires (95% des germes infectants) et les bacilles intra-cellulaires (responsables des rechutes).
- ✓ Le traitement est délivré à distance des repas (à jeun) afin de faciliter l'absorption.
- ✓ Un bilan préthérapeutique est systématique, comportant :
  - \*un bilan hépatique
  - \*un bilan rénal
  - \*uricémie

- \*test d'acétylation (si possible)
- \*examen ORL + audiogramme si prescription de streptomycine
- \*champ visuel et vision des couleurs en cas de prescription d'éthambutol.

✓ Surveillance du traitement :

- × Surveillance de la prise du traitement

Le meilleur moyen de s'assurer de la prise du traitement est la prise des médicaments sous contrôle direct : adaptation du programme DOT (directly observed treatment short course). L'observance peut être contrôlée, notamment par la couleur des urines qui doit être orangée après la prise de rifampicine. L'uricémie permet de vérifier la prise de pyrazinamide qui élève constamment l'uricémie.

- × Surveillance de la tolérance :

La tolérance est évaluée par l'interrogatoire, les dosages biologiques des SGOT et SGPT, éventuellement un examen ophtalmologique si l'on utilise l'éthambutol.

- × Surveillance de l'efficacité basée sur :

- la clinique : poids, appétit, apyrexie
- la radiographie du thorax
- le contrôle de la négativité des bacilloscopies à l'examen direct et aux cultures doit se faire à 1 mois, 2 mois, à la fin du 5<sup>ème</sup> mois, au 6<sup>ème</sup> mois.

### **3- Indications et modalités du traitement antituberculeux**

#### ***Nouveaux cas de tuberculose pulmonaire ou pleurale,***

Un nouveau cas est défini comme un patient qui n'a jamais pris d'antituberculeux ou qui n'en a pas pris pendant plus d'un mois.

Le régime préconisé par le programme national de lutte antituberculeuse (PNLT) est le suivant : 2 mois de traitement quotidien à base d'association de drogues fixes : HRZE (dose journalière en fonction du poids) suivi de 4 mois d'association de drogues fixes : HR (dose journalière toujours à adapter en fonction du poids) en quotidien soit une durée totale de 6 mois.

#### ***Miliaire tuberculeuse :***

Même traitement que la tuberculose pulmonaire.

Une corticothérapie peut être prescrite dans les formes dyspnéiques (insuffisance respiratoire aigüe) de même qu'une oxygénothérapie.

**Cas particuliers****a. Femme enceinte :**

La plupart des antituberculeux ne présentent aucun danger pour la femme enceinte, à l'exception de la Streptomycine qui fait encourir le risque d'ototoxicité au fœtus et qui doit être remplacée dans ce cas par l'Éthambutol.

**b. Femme allaitante :**

Tous les médicaments antituberculeux sont compatibles avec l'allaitement.

**c. Enfant :**

Les doses sont les suivantes : INH : 5 à 8 mg/ Kg

Rifadine : 8 à 12 mg/ Kg Pyrazinamide : 25 mg/ Kg

Ethambutol : 20 mg/ Kg à partir de 6 ans (pour les formes cavitaires)

ANNEXE N°4 : MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX DE PREMIÈRE INTENTION (ADF) POSOLOGIE/POIDS CHEZ L'ENFANT					
Poids/ADF	4 - 7 kg	8 - 11 kg	12 - 15 kg	16 - 24 kg	> 25 kg
HRZ (50mg+75mg+150 mg)	1	2	3	4	Utiliser les dosages et comprimés pour adultes
HR (50mg+75mg)	1	2	3	4	

**e. Hépatopathie chronique :**

Le Pyrazinamide est contre-indiqué. Les doses d'isoniazide doivent être adaptées selon le résultat du test d'acétylation. Le régime préconisé par le PNLT est le suivant : 9 HRE

**f. Insuffisance rénale :**

Pas d'indication à un traitement par l'association de drogues fixes, plutôt indication à un traitement séparé.

L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide sont éliminés presque entièrement par excrétion biliaire ou métabolisés en composants non toxiques. L'éthambutol est excrété par le rein. Il est possible de le prescrire à doses réduites si une surveillance étroite de la fonction rénale peut être assurée.

Le régime préconisé par le PNLT est le suivant : 2 HRZE/4 HR.

**g. Tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive en retraitement (rechutes, échecs, traitement après interruption) :**

2 SHRZ / 6 HR soit 8 mois de traitement. Le traitement de ces malades doit être entrepris de préférence en milieu spécialisé.

**h. Tuberculose multi-résistante :**

Le traitement de ces malades doit être entrepris en milieu spécialisé et fera appel à des médicaments de seconde ligne. Ce traitement est beaucoup plus toxique, moins efficace et aura une durée plus longue (2 ans).

### *Effets indésirables*

Les patients doivent être examinés à chaque contrôle afin de déceler d'éventuels effets indésirables des médicaments et évaluer l'observance.

Le tableau suivant fournit une approche de la prise en charge des effets indésirables des antituberculeux fondée sur les symptômes.

Effets indésirables	Médicament(s) probablement responsable(s)	Prise en charge
<b>Majeurs</b>	<b>Arrêter la prise du/des médicament(s) en cause et orienter vers une consultation de toute urgence</b>	
Eruption cutanée avec ou sans prurit	S, H, R, Z	Arrêter les antituberculeux
Hypoacousie	S	Arrêter la streptomycine
Vertiges et nystagmus	S	Arrêter la streptomycine
Ictère et hépatite toxique	H, Z, R	Arrêter les antituberculeux
Confusion	La plupart des antituberculeux	Arrêter les antituberculeux
Troubles visuels	E	Arrêter l'éthambutol
fièvre isolée, syndrome pseudo grippal, thrombopénie, purpura, insuffisance rénale aigue, choc	R	Arrêter la rifampicine
Insuffisance rénale	S	Arrêter la streptomycine
<b>Mineurs</b>	<b>Poursuivre l'administration des antituberculeux, vérifier leur posologie</b>	
Anorexie, nausées, douleurs abdominales	Z, R, H	Traitement symptomatique
Douleurs articulaires	Z	Aspirine ou anti-inflammatoire non stéroïdien ou paracétamol.
Sensations de brûlure, d'engourdissement ou de fourmillement dans les mains ou les pieds	H	Pyridoxine, 50-75 mg chaque jour

**EVOLUTION (Objectif 12)****1. Critères de guérison**

Une guérison est obtenue dans 96 % des tuberculeux non résistants.

1. Le traitement bien pris : adhésion totale du malade au traitement
2. Le traitement bien conduit : pendant une durée suffisante
3. Clinique :
  - Une disparation des symptômes de la maladie
  - Amélioration de l'état général avec une prise de poids
4. Evolution radiologique favorable :
  - Disparation ou stabilisation des lésions radiologiques
5. Bactériologie : Frottis négatifs à l'examen direct et en culture au cours du dernier mois de traitement et une fois au moins auparavant.

**2. Echec du traitement**

C'est la persistance du bacille dans les expectorations *après 5 mois de traitement ou au-delà*.

Elle est due :

- A un traitement mal prescrit
- Une mauvaise observance du traitement
- Une mauvaise tolérance
- A une résistance *initiale* ou *acquise* du bacille

**3. Rechute**

Se voit dans 1 à 3% des cas. Elle est définie par une repositivation des bacilloscopies chez un patient correctement traité et déclaré guéri.

**B. TRAITEMENT PREVENTIF (Objectif 14)****1. Vaccination par le BCG :**

Il est admis que le BCG entraîne un certain degré de protection (particulièrement chez les enfants en bas âge) contre les formes graves de tuberculose telles que la miliaire et la méningite.

Doivent être vaccinés :

- § Tous les nouveau-nés.
- § Tous les enfants âgés de 0 à 6 ans qui consultent une structure sanitaire et qui ne présentent aucune preuve de leur vaccination antérieure par le BCG.

L'évolution de la lésion vaccinale est uniforme. Il se forme un nodule qui souvent s'ulcère et



suppure. Cette lésion cicatrise normalement en 2 à 8 semaines. Une croûte vaccinale se forme et tombe en laissant une cicatrice arrondie largement déprimée et rose puis pigmentée et indélébile.

Parfois l'évolution est lente avec un retard de cicatrisation et persistance de la plaie au-delà du 4<sup>ème</sup> mois. Une adénopathie axillaire rarement étendue au cou peut apparaître de même qu'un abcès local résultant souvent d'une erreur technique d'injection. Toutes ces manifestations mineuses régressent sous l'action d'un traitement anti-septique local et l'application de pansements stériles.

Dans 1 à 2 % des cas, la vaccination BCG peut présenter une évolution différente pouvant être désagréable. Au maximum, de sérieuses complications peuvent apparaître : adénite suppurée, chéloïdes, lupus vulgaris et l'ostéomyélite.

Les contre-indications du BCG sont les suivantes :

- § Maladie infectieuse évolutive
- § Eczéma suintant
- § Déficits immunitaires congénitaux ou acquis
- § Grossesse
- § Maladies auto-immunes.

## **2. Dépistage de la tuberculose maladie et son traitement**

**3. Dépistage et le traitement de l'infection tuberculeuse latente**  
puisque ces patients évolueront une fois sur dix vers une tuberculose maladie.

## **4. Prévention des enfants**

Le dépistage chez l'enfant contact d'un patient tuberculeux nécessite un examen clinique soigneux à la recherche de symptômes évocateurs de tuberculose, une radiographie du thorax et une intra-dermoréaction à la tuberculine. Le Quantiféron est à éviter chez les enfants âgés de moins de 5 ans du fait de sa faible sensibilité.

L'existence de signes cliniques ou radiologiques nécessite la poursuite de l'algorithme diagnostique.

En leur absence, les résultats de l'intra-dermoréaction sont essentiels et la conduite thérapeutique dépend de l'âge de l'enfant.

### **§ *Nourrissons de mères atteintes de TPC***

Un nourrisson allaité par une mère atteinte de TPC court un risque élevé d'être infecté et, par la suite, de développer la tuberculose active. Il doit suivre un traitement à l'isoniazide et la

rifampicine pendant trois mois, puis être vacciné par le BCG.

§ *Enfant < 5 ans*

Le traitement préventif (3 HR) est systématique.

§ *Enfant ≥ 5 ans*

✓ IDR < 10 mm, l'enfant est considéré comme non infecté, mais doit être revu à 3 mois et à un an, ou si des symptômes apparaissent. Les parents doivent être informés des signes d'alerte.

✓ IDR ≥ 10 mm, l'enfant a été en contact avec des mycobactéries, un traitement préventif est prescrit (3HR).

### CONCLUSION

La TPC est une maladie infectieuse contagieuse, endémique, aux aspects cliniques et radiologiques polymorphes. Son diagnostic positif est bactériologique. Son pronostic est habituellement favorable sous traitement bien conduit. Le traitement est basé sur les antituberculeux dont la réussite nécessite la compliance au traitement.

**Vous pouvez consulter le guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie via le lien :** <http://www.santetunisie.rns.tn/images/docs/anis/actualite/2018/octobre/30102018-Guide-PNLT-2018.pdf>