

Tuberculose

1. Épidémiologie (tableau 1)

La tuberculose est la douzième cause de mortalité dans le monde (1,8 million de décès par an) et la première cause de mortalité due à une bactérie unique. L'OMS a rapporté en 2019 10 millions de nouveaux cas de tuberculose-maladie dont 44 % en Inde ou Asie du Sud-Est, et 25 % en Afrique. Plus de 95 % de la mortalité et de la morbidité s'observent dans les pays à ressources limitées, mais le taux de mortalité par tuberculose dans le monde a chuté de 55 % entre 1990 et 2019. Un tiers de la population mondiale est infecté. Le risque annuel d'infection par le bacille de Koch (BK) en Afrique est de 1,5 à 2,5 %. Ainsi, plus de 50 % des adultes africains de 20 à 40 ans sont infectés par le BK et risquent de développer une tuberculose, l'incidence y était de 167/100 000 en 2019. La tuberculose est la cause de 1,9 % des décès dans le monde. Cinquante pour cent des tuberculeux ont des expectorations bacillifères et sont donc hautement contagieux. Un patient expectorant des BK contamine en moyenne une personne de son entourage par mois. Le délai moyen de dépistage d'un tuberculeux est de 1 an à 1 an et demi dans les pays à ressources limitées. En 2019, près de 450 000 personnes ont développé une tuberculose multirésistante (MDR) ; 5 à 10 % des souches MDR sont ultra-résistantes (XDR) et on observe même l'apparition de souches totalement résistantes. Les trois pays ayant recensé le plus de cas de tuberculose MDR en 2019 étaient l'Inde (27% des cas), la Chine (14 %) et la fédération de Russie (8 %). Globalement en 2019, 3,3 % des nouveaux cas de tuberculose et 17,7 % des cas préalablement traités étaient MDR. Les pays de l'ex-Union Soviétique sont ceux comptant la plus grande proportion de cas MDR, allant jusqu'à plus de > 50 % chez les sujets préalablement traités.

La pandémie du Covid-19 a perturbé l'accès au dépistage des nouvelles infections (figure 1) et le maintien du traitement antiBK. La mortalité liée à la tuberculose est encore suivie en post Covid-19 (figure 1). Le retard à rattraper est souligné par l'OMS et le Fonds mondial de la riposte contre le BK a alloué un budget supplémentaire pour pallier à l'impact du Covid-19 (figure 2).

Les principaux facteurs d'amplification de la tuberculose sont la pauvreté, la malnutrition, le VIH et plus récemment l'extension des tuberculoses à bacilles multirésistants. Les personnes infectées par le VIH ont 20 à 30 fois plus de risques de développer la tuberculose (voir le chapitre « [Infection par le VIH et SIDA](#) »).

Influence du VIH sur l'épidémiologie de la tuberculose :

- passage de la tuberculose-infection à la tuberculose-maladie plus important (30 % versus 10 % sans VIH) ;
- formes aiguës et disséminées plus fréquentes ;
- augmentation de la létalité (15 %) ;
- plus grande susceptibilité aux effets secondaires des antituberculeux, en particulier à ceux de la thiacétazone ;
- susceptibilité accrue à contracter une tuberculose nosocomiale (risque de BK résistants).

Tableau 1. Indicateurs épidémiologiques de la tuberculose

Indicateurs mesurant la tuberculose-maladie

- Mortalité annuelle par tuberculose (/100 000 ou nombre annuel/région)
- Morbidité : prévalence/100 000 ; incidence/100 000
- Risque annuel d'infection (RAI)

Indicateurs mesurant l'infection (enquêtes par IDR) ou test de détection de l'interféron gamma (IGRA plus accessible depuis sa recommandation par l'OMS)

- Prévalence
- Incidence

Tableau 1. Indicateurs épidémiologiques de la tuberculose

Indicateurs de suivi d'un programme

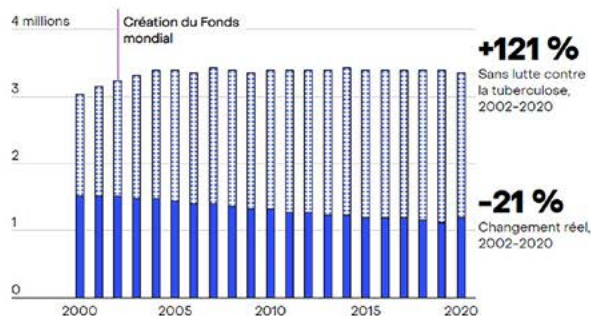
- Analyse des éléments chiffrés (âge, sexe, formes cliniques).
- Indicateurs déduits des analyses de cohortes :
 - guéris
 - traitements terminés
 - décédés
 - perdus de vue
 - échecs
 - transférés
- Efficacité épidémiologique : taux de succès du traitement chez les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire BK + comparé à leur taux de détection (risque annuel d'infection) : jugé bon si respectivement de 80 % et 65 %
- Surveillance des taux de résistance primaires et secondaires
- Surveillance de la prévalence du VIH chez les tuberculeux

Paramètres de l'histoire naturelle de la tuberculose

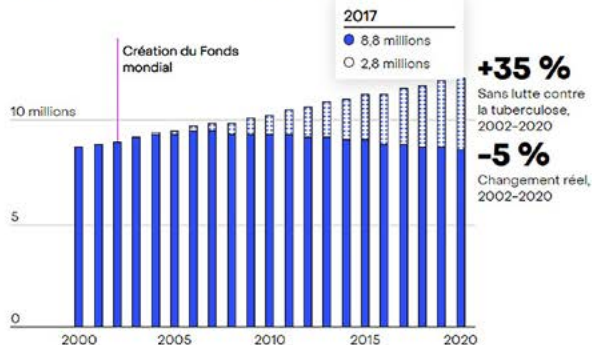
- Transmission ou risque d'être infecté
- Passage de l'infection à la maladie
- Devenir des malades non traités :
 - décès
 - guérison spontanée
 - diffusion chronique

Figure 1. Décès par tuberculose et nouvelles infections (hors VIH décès en baisse de 21 % depuis 2002)
(<https://www.unaids.org/fr/story-type/update>)

Tendances des décès liés à la tuberculose (sauf personnes séropositives)

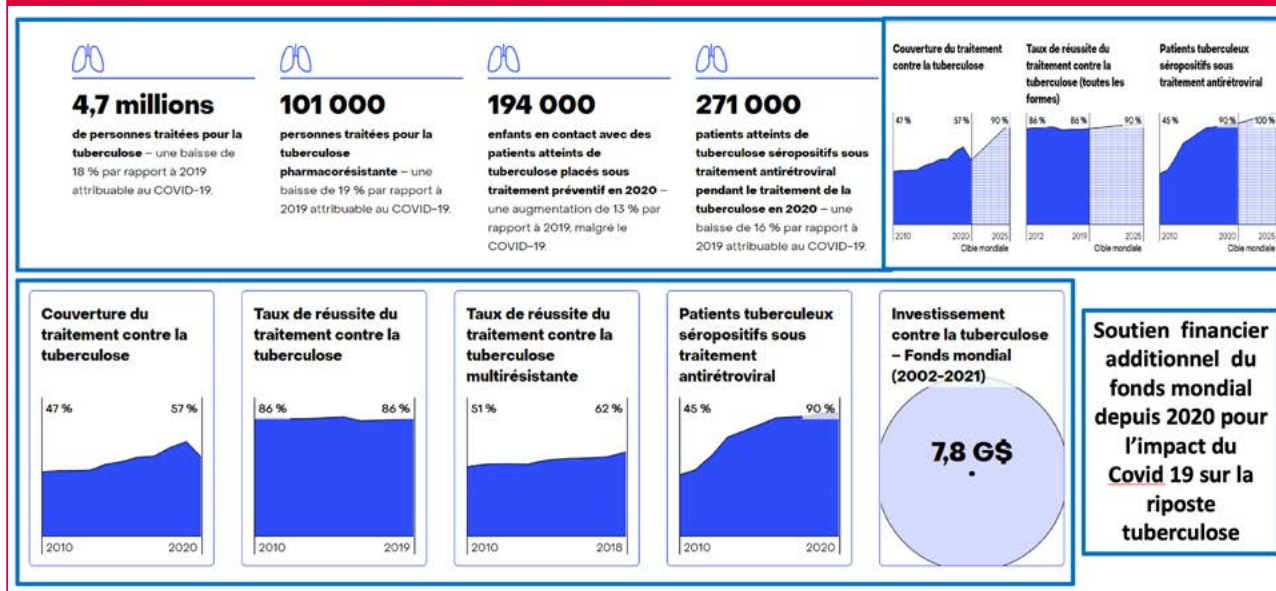


Tendances des nouveaux cas de tuberculose (toutes formes)



Estimations de la charge de morbidité de la tuberculose, selon le Rapport sur la tuberculose dans le monde 2021 de l'OMS. Les tendances des décès dus à la tuberculose « sans lutte contre la tuberculose » ont été estimées par l'OMS. Les tendances des nouveaux cas de tuberculose sont fondées sur l'hypothèse d'une tendance constante des nouveaux cas de tuberculose depuis 2000. La plupart des grands programmes de lutte contre le paludisme et le VIH ont été lancés dans la foulée des Objectifs du millénaire pour le développement en 2000, ce qui n'est pas le cas des programmes de lutte contre la tuberculose, qui avaient commencé bien avant. Les tendances estimées et les résultats réels de la tuberculose avaient donc commencé à diverger bien avant 2000, ce qui explique la différence entre ce graphique et les graphiques sur le VIH et le paludisme. « Portefeuille du Fonds mondial » correspond aux pays où le Fonds mondial investit. L'impact des interventions serait considéré comme nul si les changements réels dépassaient les tendances estimées.

Figure 2. Etats des lieux en 2020 sur la tuberculose dans les pays soutenus par le Fond mondial
(<https://www.unaids.org/fr/story-type/update>)



2. Physiopathologie

Les bactéries responsables de la tuberculose humaine sont des mycobactéries du complexe tuberculosis : *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum*. Ce sont des bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR), aérobies stricts. La tuberculose pulmonaire est presque toujours due à *M. tuberculosis* (BK). La contamination est inter-humaine, par voie aérienne ainsi qu'à partir de gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées (gouttelettes de Pflügge).

La primo-infection tuberculeuse (PIT) post inhalation guérit le plus souvent spontanément. Cependant, l'infection tuberculeuse persiste à l'état latent. Il s'agit de l'**infection tuberculeuse latente** (ITL) avec des bacilles vivants mais dormant pendant des années après la guérison apparente de la PIT. Les sujets atteints d'ITL ne présentent, par définition, aucun signe clinique ou radiologique de tuberculose. L'ITL évolue vers une **tuberculose active**, ou **tuberculose maladie**, chez environ 10 % des adultes immunocompétents. Le risque est beaucoup plus élevé chez l'enfant, dépassant 40 % chez le nourrisson. La tuberculose maladie, habituellement pulmonaire, peut survenir dans les mois qui suivent la PIT ou plus tard au cours de la vie par réactivation des bacilles dormants. La réactivation de la maladie est favorisée par une baisse de l'immunité cellulaire : du vieillissement, du stress, de la malnutrition et de l'immunodépression (corticothérapie, chimiothérapie, infection à VIH,...). Une dissémination par voie lymphatique ou hématogène expose dans 25 % des cas à la miliaire et aux tuberculoses extra-pulmonaires dont 70 % chez les patients VIH+.

Sans traitement, la tuberculose pulmonaire active est mortelle dans 50 % des cas guérit spontanément dans 25 % des cas et devient chronique dans 25 % des cas, favorisant la diffusion. Sous traitement adapté et suivi, la tuberculose devrait toujours guérir. La mortalité de la tuberculose multi-résistante est 7 à 9 fois plus élevée que celle de la tuberculose sensible.

3. Diagnostic

3.1. L'examen microscopique direct

La technique la plus efficace est l'examen direct des crachats et des prélèvements broncho-alvéolaires par coloration de Ziehl-Neelsen (photo 1), avec une lecture à l'objectif x 100 du microscope ou par coloration à l'auramine et lecture en fluorescence (abréviation M0 si négatif, M+ si positif). Au moins trois examens à des moments différents des crachats « profonds » ou recueillis par tubage gastrique à jeun sont nécessaires. Actuellement, la lecture des lames de crachats se fait de plus en plus par fluorescence avec objectif à diodes lumineuses LED qui facilite le travail et le rendement. L'examen direct doit être réalisé au minimum sur deux crachats, avec

un léger gain de rendement si l'on réalise un examen supplémentaire sur un troisième crachat. Le nombre des bacilles observés sur les frottis doit être noté car corrélé à la contagiosité du malade (tableau 2). Un examen direct positif correspond à au moins 10^4 BAAR/mL.

Photo 1. BAAR à la coloration de Ziehl

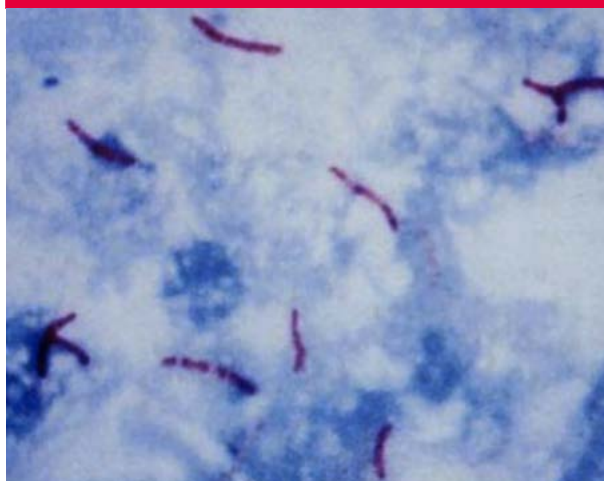


Tableau 2. Notation des résultats de l'examen direct des crachats (objectif : x 100)

Pas de BAAR	Pour 100 champs à l'immersion	0
1 à 9 BAAR	Pour 100 champs à l'immersion	nombre exact
10 à 99 BAAR	Pour 100 champs à l'immersion	+
1 à 10 BAAR	Par champ	++
Plus de 10 BAAR	Par champ	+++

3.2. La culture

La culture doit être réalisée autant que possible pour que les centres de référence évaluent la prévalence des BK résistants. Elle se fait sur milieu solide à l'œuf de Lowenstein-Jensen ou de Coletsos (le BK pousse en 6 à 8 semaines). La pousse est plus rapide sur milieu gélosé de Middlebrook ou en milieu liquide par système fluorescent MGIT (10 à 20 jours). Onensemence les crachats, les pus caséux et les prélèvements tissulaires (abréviation C0 si négatif, C+ si positif). L'identification se fait selon la vitesse de croissance, le caractère morphologique des colonies, le caractère morphologique au Ziehl, les caractères biochimiques, et la croissance en présence d'inhibiteurs.

L'antibiogramme permet de rechercher une résistance primaire aux anti-tuberculeux de première ligne ou secondaire lors de l'échec du traitement avec rechute.

3.3. Les tests d'amplification des acides nucléiques Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra

Ces tests, recommandés par l'OMS en tout lieu y compris pour les pays à ressources limitées, reposent sur plusieurs réactions de polymérisation en chaîne (PCR) réalisées dans un automate. Des automates miniaturisés sont d'ores et déjà adaptés au personnel des équipes mobiles de lutte contre la tuberculose et permettent une détection rapide de *M. tuberculosis* en 90 minutes, tout en identifiant d'emblée la résistance à la rifampicine. Cette résistance étant associée à une résistance à l'isoniazide dans 80 % des cas. La sensibilité de ces tests n'est cependant pas parfaite, en particulier dans les tuberculose M0 (sensibilité évaluée à 67 % pour le test Xpert MTB/RIF, 77 % pour le test Xpert MTB/RIF Ultra, contre 85 % et 90 % dans les tuberculoses M+, respectivement).

3.4. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est évocatrice d'ITL ou de tuberculose active quand elle est positive chez un sujet antérieurement négatif et non vacciné (virage). La présence d'une IDR positive chez patient VIH+ à

fortiori au stade SIDA doit le faire considérer comme tuberculeux et amène à le traiter. L'injection intradermique de 0,1 mL de tuberculine (PPD) à 5 unités se fait à la face antérieure de l'avant-bras. La lecture se fait à la 72^e heure par inspection et mesure du diamètre de l'induration.

Conditions de validité de l'IDR :

- injection strictement intradermique : phénomène de la peau d'orange, absence de saignement ;
- tuberculine non périmée, conservée au réfrigérateur à 4 °C ;
- lecture par palpation et mesure de l'induration avec une règle sur un axe perpendiculaire à l'injection (en général perpendiculaire à l'axe du bras) (tableau 3).

Tableau 3. Résultats de l'IDR chez un sujet non vacciné par le BCG

Diamètre et aspect de l'induration	Interprétation
0-4 mm	Réaction négative : patient probablement non infecté par <i>M. tuberculosis</i>
5-9 mm	Réaction douteuse : l'hypersensibilité peut être due à <i>M. tuberculosis</i> mais aussi à d'autres mycobactéries ou au BCG. Réaction positive chez un immunodéprimé (ex. infection à VIH).
> 10 mm ou phlyctène	Réaction positive : patient infecté par <i>M. tuberculosis</i>

L'IDR d'environ 5 % des patients infectés reste négative. Cette proportion est beaucoup plus élevée en cas d'immunodépression et les tests IGRA sont alors recommandés. L'IDR reste le moyen d'accès simple et peu coûteux pour le diagnostic de l'ITL.

3.5. Autres éléments diagnostiques

Les tests de détection de l'interféron gamma (Igra) : chez l'enfant de 5 ans et plus, l'adulte (en particulier l'immunodéprimé) et les personnes âgées. Le test est réalisé sur échantillon sanguin pour orienter le diagnostic d'ITL.

Anatomopathologie : elle est surtout utile au diagnostic des formes extra-pulmonaires en objectivant des lésions :

- exsudatives (alvéolites) non spécifiques,
- caséuses de nécrose,
- folliculaires : formations arrondies de cellules épithélioïdes éosinophiles associées à des cellules géantes de Langhans circonscrites par une couronne de lymphocytes puis, plus tardivement, par de la fibrose : granulome tuberculeux.

Les BK sont recherchés après coloration de Ziehl ou en fluorescence. Ils abondent dans les lésions exsudatives et dans les nécroses caséuses récentes et sont rares dans les follicules, la nécrose ancienne et la fibrose.

Aspect du liquide de ponction ou de fistules : caséum qui est un pus granuleux jaune ou gris, inodore dans lequel on recherche les BK.

Images radiologiques évocatrices : infiltrats des sommets, miliaire, cavernes, lacunes osseuses, fuseaux para-vertébraux...

Signes généraux de tuberculose : une perte de poids, des sueurs nocturnes, une fébricule et un syndrome inflammatoire au long cours, un syndrome septique prolongé sans hyperleucocytose, un contexte d'immunodépression (SIDA) évoquent une tuberculose.

Terrain : un diagnostic avéré ou supposé de tuberculose doit toujours faire rechercher une immunodépression, et en particulier une infection par le VIH (sérologie). Inversement, le diagnostic d'une infection par le VIH doit faire rechercher une tuberculose active (examen clinique, radiographie pulmonaire) ou latente (Igra ou, à défaut, IDR).

Notion de contagion : professionnel ? familial ?

4. Localisations pulmonaires de la tuberculose

- **La primo-infection tuberculeuse** (PIT) est souvent asymptomatique ou entraîne une altération discrète de l'état général avec asthénie et fièvre modérée. On observe plus rarement un érythème noueux, une kérato-conjonctivite phlycténulaire ou une pleurésie sérofibrineuse. La radiographie thoracique montre, dans la forme typique, le complexe ganglio-pulmonaire (petit nodule parenchymateux associé à une adénopathie médiastinale homolatérale). Le nodule et l'adénopathie peuvent se calcifier après la guérison. La seule méthode diagnostique de la PIT est la mise en évidence d'une hypersensibilité retardée par un virage de l'IDR à la tuberculine : la première IDR est négative, la deuxième IDR, réalisée au moins 3 mois après le contage, est positive pour un diamètre d'induration > 10 mm. L'IDR peut être négativée dans certaines circonstances réduisant l'immunité cellulaire (infections virales, infection à VIH, corticothérapie, immunodépression, vieillesse, dénutrition). La PIT passe le plus souvent inaperçue.
- **L'infection tuberculeuse latente** (ITL) est, par définition, asymptomatique. Son diagnostic repose sur l'IDR ou sur la réalisation d'un test Igra.
- **La tuberculose pulmonaire** commune atteint en priorité les sommets et les segments postérieurs du parenchyme pulmonaire. Les signes cliniques associent habituellement altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes) et signes respiratoires (toux prolongée, expectoration mucopurulente ou hémoptoïque, douleurs thoraciques). La radiographie thoracique ou le scanner sont évocateurs, montrant des infiltrats remontant du hile vers les sommets, uni- ou bilatéraux, souvent excavés (photo 2). On observe parfois un nodule isolé (tuberculome), ou un aspect de pneumonie tuberculeuse, dont l'image est systématisée. Des adénopathies médiastinales satellites sont fréquentes. Un épanchement pleural est possible. L'IDR est souvent fortement positive, voire phlycténulaire, mais une IDR négative ou un test Igra négatif n'éliminent pas le diagnostic. Le diagnostic repose avant tout sur la recherche de bacilles dans l'expectoration (bacilloscopie), recueillie le matin, deux et si possible trois jours de suite. Si le malade ne crache pas, on a recours au tubage gastrique réalisé le matin à jeun avant le lever. L'examen microscopique direct minutieux des crachats permet de retrouver des BAAR dans environ la moitié des cas (malades bacillifères contagieux). La biologie moléculaire sur automate (cf. ci-dessus) est très utile pour rechercher la présence du BK dans les expectorations. En l'absence de BAAR au direct, une fibro-aspiration avec ou sans lavage broncho-alvéolaire ou une biopsie sous fibroscopie bronchique, peuvent être indiqués.
- **La tuberculose miliaire** est une infection généralisée (poumons, foie, rate, moelle osseuse, méninges, etc.), faite de multiples granulomes de la taille d'un grain de mil (miliaire). Une forme suraiguë entraîne un syndrome de détresse respiratoire aiguë (miliaire asphyxiante). La radiographie thoracique montre des images micronodulaires (un à deux millimètres) disséminées dans les deux champs pulmonaires (photo 3). L'examen direct des crachats est souvent négatif. Les hémocultures par lyse-centrifugation, l'analyse du liquide cébrospinal prélevé par ponction lombaire, le myélogramme, une biopsie du foie peuvent permettre de mettre en évidence le BK. L'IDR est souvent négative.

Photo 2. Tuberculose pulmonaire. Une caverne est visible à l'apex droit (pointes de flèches)

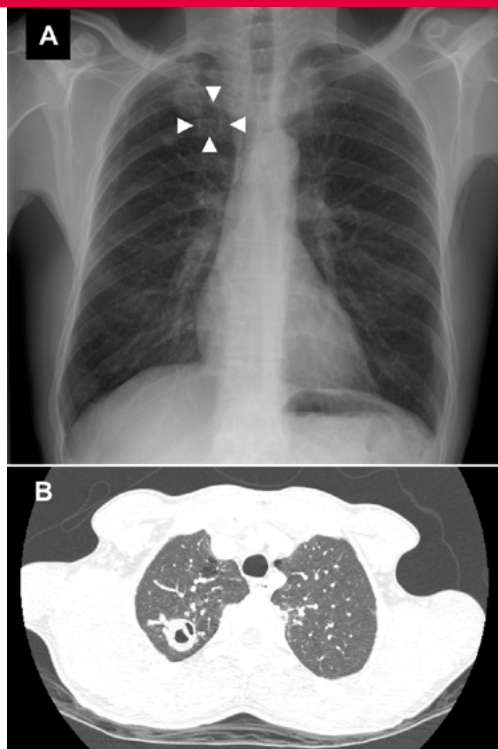
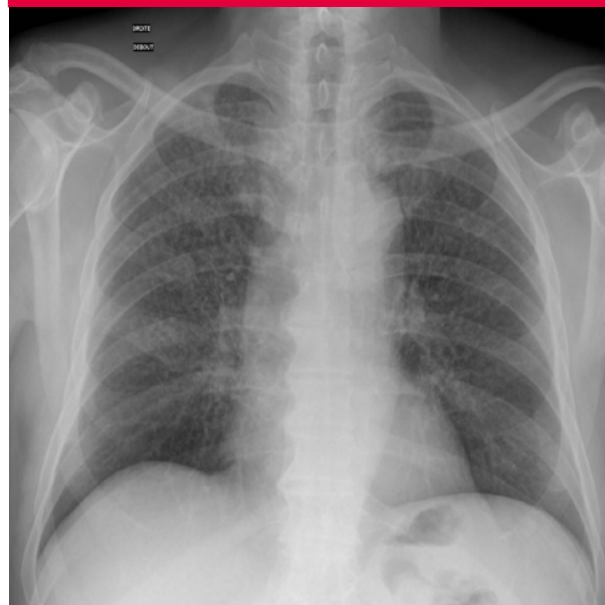


Photo 3. Miliaire tuberculeuse (CMIT)



5. Localisations extra-pulmonaires de la tuberculose

Elles représentent plus de 25 % des tuberculoses. Les malades ne sont pas contagieux s'il n'y a pas de localisation pulmonaire ou trachéo-laryngée associée. Le diagnostic repose sur la ponction (aspect du caséum, recherche de BK au direct et à la culture) et la biopsie des lésions accessibles, sur l'imagerie et le contexte épidémiologique et l'IDR pour des localisations inaccessibles.

- **Pleurésie** (voir le chapitre « [Pleurésies infectieuses](#) »).
- **Péritonite** (voir le chapitre « [Ascites infectieuses](#) »).
- **Péricardites tuberculeuses** (voir le chapitre « [Péricardites infectieuses](#) ») : l'association à l'atteinte d'une autre séreuse dans près de la moitié des cas facilite le diagnostic par ponction de plèvre ou du péricarde. Le BK est rarement retrouvé dans le liquide de ponction péricardique. Une corticothérapie doit être associée au traitement anti-tuberculeux pendant les 6 premières semaines en cas de constriction débutante ou d'épanchement important. Elle se discute au cas par cas.

L'évolution vers une péricardite constrictive (20 % des cas) réalise le syndrome de Pick, conséquence de l'épaississement fibreux du péricarde entraînant une adiestolie : insuffisance cardiaque, syndrome cave supérieur, ascite, hépatomégalie, dilatation des jugulaires, cyanose, oedèmes des membres inférieurs. Les calcifications péricardiques, inconstantes, sont très évocatrices. L'échographie est évocatrice avec un aspect « filamenteux » de l'épanchement. À ce stade, une péricardectomie est associée au traitement médical de la tuberculose.

- **Adénopathies** : les adénopathies sont surtout cervicales (scrofules), puis axillaires et inguinales. Initialement fermes et mobiles, les ganglions sont ensuite fixés par une péri-adénite avec peu de signes inflammatoires (photo 4). Les fistules externes (photo 5) à bords irréguliers laissent ensuite sourdre un pus caséux et se recouvrent de croûtes (écrouelles ou scrofuloderme). Un conglomérat de plusieurs ganglions atteints est parfois observé. Le diagnostic repose sur la ponction et la biopsie ganglionnaire (voir le chapitre « [Adénopathies infectieuses](#) »).

Photo 4. Adénite tuberculeuse
(CMIT)



Photo 5. Adénite tuberculeuse fistulisée
(écrouelle ou scrofuloderme ganglionnaire) (CMIT)



• **Ostéites et ostéo-arthrites** (voir le chapitre « [Infections ostéo-articulaires](#) ») :

- le mal de Pott est une spondylodiscite tuberculeuse avec atteinte fréquente de la partie antérieure du corps vertébral (photos 6 et 7). Les atteintes de l'arc postérieur des vertèbres sont plus rares, elles peuvent être isolées ;

Photo 6. Mal de Pott, cliché radiologique
(CMIT)



Photo 7. Mal de Pott, cliché IRM (CMIT)



- l'atteinte de la hanche ou « coxalgie » (dénomination historique, le terme de coxite tuberculeuse est à préférer) représente un quart des ostéo-arthrites tuberculeuses ;
- l'atteinte du genou ou « tumeur blanche » est la troisième localisation. Les risques sont des troubles de croissance chez l'enfant, des luxations et des ankyloses séquellaires ;

- au niveau des os plats (côtes, sternum), on observe une tuméfaction des parties molles et, parfois, une fistule en regard de lacunes arrondies, parfois bordées d'ostéosclérose ou bien une zone floue de l'os. Au niveau des côtes, un aspect de fracture pathologique doit faire penser à la tuberculose ;
- au niveau des os longs, le BK entraîne des lacunes et des périostites ;
- des clichés de tout le squelette permettent souvent d'observer des localisations osseuses multiples symptomatiques.

Pour ces tuberculoses ostéo-articulaires, une biopsie par ponction ou une biopsie chirurgicale est nécessaire au diagnostic. Le traitement est médical et éventuellement chirurgical (laminectomie, curetage-comblement, synoviectomie, arthrodèse).

• **Méningite** (voir le chapitre « [Méningites](#) ») : elle se raréfiait depuis la généralisation de la vaccination par le BCG dans le cadre du programme élargi des vaccinations (PEV). En revanche, le VIH au stade SIDA a fait remonter sa prévalence dans les zones à ressources limitées. Les enfants, les adultes jeunes et les immunodéprimés sont les principaux groupes de patients atteints. Les BK, après dissémination hématogène, entraînent une intense réaction inflammatoire fibrineuse prédominant à la base du crâne mais aussi les hémisphères, les noyaux gris centraux ou la moelle, aboutissant à des arachnoïdites, des épidurites, des tuberculomes, des ischémies, des phlébites vasculaires et des blocages du LCR. Le début de la maladie est progressif. Les symptômes neurologiques sont focaux (paralysies des paires crâniennes...), psychiatriques ou méningo-encéphaliques. Dans sa forme typique, la méningite tuberculeuse associe un syndrome méningé et un syndrome infectieux progressif et peu intense avec fièvre au long cours, céphalées, vomissements. La raideur méningée est moins nette qu'au cours des méningites purulentes. Le LCR est clair, lymphocytaire ou panaché, riche en protéines et hypoglycorachique dans sa forme typique (voir le chapitre « [Technique, résultats et interprétation des prélèvements](#) »). Les BK sont rarement retrouvés au direct, plus souvent en culture. L'examen le plus sensible est le test par amplification des acides nucléiques Xpert MTB/RIF Ultra sur le LCS. La coexistence d'une autre localisation tuberculeuse (miliaire) est évocatrice. Des tubercules choroïdiens de Bouchut (petites taches blanches près des vaisseaux rétinien) sont rarement observés au fond de l'œil. Les paralysies des paires crâniennes sont inconstantes mais évocatrices. Sa gravité nécessite la mise en route du traitement devant les caractères cytochimiques du LCR. Une corticothérapie doit être associée au traitement anti-tuberculeux pendant le premier mois.

Autres présentations cliniques neurologiques :

- méningite aiguë pseudovirale ;
- signes en foyer évoquant une tumeur cérébrale avec hypertension intracrânienne (tuberculome qui se calcifie) ;
- syndrome pyramidal : tétraplégie, paraplégie (myélite) ;
- convulsions, altération de la conscience, déficits multiples, paralysies des paires crâniennes (méningo-encéphalite) ;
- coma brutal (ramollissement cérébral) ;
- forme pseudo-psychiatrique ;
- découverte fortuite lors du bilan d'une tuberculose miliaire.

La mortalité avoisine les 30 % et des séquelles graves s'observent dans plus de 1/3 des cas avec paralysies diverses, cécité, troubles sensoriels, calcifications intracrâniennes, comitialité, insuffisance hypophysaire (diabète insipide). La vaccination de masse par le BCG a fait diminuer la prévalence de la méningite tuberculeuse, en particulier chez les enfants.

• **Tuberculose hépatique et/ou splénique** (voir le chapitre « [Fièvres prolongées, granulomatoses hépatiques](#) »).

• **Tuberculose iléo-caecale** : l'iléon terminal et le caecum sont les segments du tube digestif les plus souvent atteints par voie digestive (ingestion de crachats au cours des tuberculoses pulmonaires bacillifères ou ingestion de *M. bovis* présent dans du lait cru contaminé), ou secondairement par voie hématogène. La tuberculose entraîne des ulcérations des plaques de Peyer (iléite folliculaire), une hypertrophie scléreuse des tissus et une atteinte des ganglions mésentériques. Les signes d'appel sont variés : diarrhée chronique, douleur, empatement ou tumeur de la fosse iliaque droite, syndrome occlusif, ascite, syndrome appendiculaire, malabsorption, anémie mégaloblastique, cachexie et/ou fièvre au long cours. La présence de calcifications des ganglions mésentériques à la radiographie de l'abdomen sans préparation est évocatrice. Les BK sont rarement retrouvés dans les selles. La coloscopie, si l'on parvient jusqu'au caecum, montre des ulcérations transversales, des pseudo-polypes ou des sténoses hypertrophiques. La maladie de Crohn et l'amœbome sont les principaux

diagnostics différentiels. Le diagnostic repose encore sur le lavement baryté, le contexte tuberculeux ou, surtout, la laparotomie exploratrice permettant un examen anatomopathologique des biopsies de l'intestin et des ganglions mésentériques (nécrose caséeuse éosinophile, follicules épithélioïdes et giganto-cellulaires, présence de BK). Le traitement antituberculeux entraîne la guérison. En cas de sténoses séquellaires, des résections chirurgicales peuvent être nécessaires.

- **Tuberculose urogénitale** : cette localisation fréquente de la tuberculose est souvent méconnue et touche surtout l'adulte jeune. L'atteinte mixte urinaire et génitale est fréquente.

Le rein est atteint par voie hématogène. À partir des granulomes glomérulaires, la maladie gagne l'arbre urinaire. Les lésions sont creusantes au niveau du parenchyme et sténosantes au niveau des voies excrétrices. Le diagnostic est évoqué systématiquement au cours d'une autre lésion tuberculeuse ou devant une leucocyturie aseptique, des infections urinaires récidivantes (« derrière la colibacillose, on recherche la bacillose »), une cystite ou une hypertension artérielle. L'urographie intraveineuse ou l'uroscanner peuvent montrer des calices en boules, secondaires à des rétrécissements des tiges calicielles, des sténoses urétérales, une urétéro-hydronephrose, un rein muet ou un aspect irrégulier du contour vésical. La recherche de BK dans les urines est rarement positive. La cystoscopie permet de faire des biopsies en cas d'atteinte vésicale. Le traitement médical doit parfois être complété par la mise en place de sondes JJ, la réalisation d'une plastie urétérale ou d'une néphrectomie.

L'atteinte génitale est souvent associée aux lésions urinaires. Chez l'homme, l'épididyme est atteint par voie hématogène et l'infection s'étend au testicule, à la prostate, aux vésicules séminales et à l'urètre. Le diagnostic est évoqué devant une tuméfaction des bourses, un gros épididyme, une hydrocèle, rarement une fistule scrotale, et souvent lors de l'examen général d'un tuberculeux. Habituellement, il y a peu de douleur. La forme aiguë est inhabituelle et simule une orchépididymite bactérienne. La palpation de l'épididyme permet de retrouver un nodule caudal, des nodules multiples ou une infiltration diffuse en « cimier de casque ». Un testicule, un cordon, une prostate ou des vésicules séminales hypertrophiés et nodulaires évoquent une extension. Un gros testicule dur correspond soit à une tuberculose, soit à un cancer. L'association d'une épididymite à des lésions profondes est en faveur de la tuberculose. Les formes très hypertrophiques se voient chez les vieillards. L'urographie intraveineuse ou l'uroscanner est systématique. La recherche de BK dans les urines par examen direct et culture, ou par amplification des acides nucléiques, doit être réalisée sur les urines de la nuit trois jours de suite. L'urétrographie rétrograde peut montrer des lacunes prostatiques et des sténoses urétrales. En l'absence de détection du BK dans les urines, le diagnostic est assuré par la biopsie chirurgicale. La stérilité est habituelle dans les formes bilatérales.

Chez la femme, les trompes sont surtout atteintes. Le diagnostic est fait par la biopsie à l'occasion de stérilité, de grossesse extra-utérine, de douleurs abdominales, de métrorragies ou de leucorrhées. La stérilité est la principale complication.

- **Tuberculose cutanée**

- chancre cutané de primo-infection touchant surtout l'enfant : nodules cutanés puis ulcérations souvent multiples des membres, des organes génitaux, de l'anus associées à une lymphangite et à des adénopathies se fistulisant. L'évolution ascendante et multiple des lésions peut simuler une sporotrichose ;
- ulcères cutanés de réinfection volontiers localisés aux jonctions cutanéomuqueuses des orifices (tuberculose ulcéreuse orificielle) ;
- tuberculose verruqueuse, surtout localisée aux extrémités des membres évoquant la sporotrichose ou la chromomycose ;
- ulcérations scrofuleuses fistulisées uniques ou multiples en regard d'adénopathies ou d'ostéites tuberculeuses à distinguer des fistules dues aux pyogènes ou aux actinomycoses ;
- lésions lupoides du visage ;
- miliaire tuberculeuse cutanée : nodules touchant surtout la face ;
- réactions cutanées allergiques à la tuberculose sous forme de tuberculides infiltrées ou papuleuses.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'autres localisations et sur la positivité de l'IDR à la tuberculine.

- **Localisations et formes plus rares**

- l'estomac, le tube digestif, en dehors du grêle terminal, sont plus rarement atteints. Les lésions sont ulcéreuses ou hypertrophiques. Le diagnostic est rarement porté par l'endoscopie car les biopsies sont trop superficielles mais souvent par l'anatomopathologie des pièces opératoires après intervention pour sténose segmentaire ;

- la laryngite tuberculeuse est suspectée devant une dysphonie, une toux et une dysphagie haute chronique. La laryngoscopie montre des lésions ulcéreuses ou tumorales, papillomateuses. Cet aspect évoque un cancer du larynx d'autant plus que le terrain est le même (adulte de la cinquantaine, fumeur, éthylique). La biopsie permet le diagnostic ;
- la tuberculose hématopoïétique ou disséminée se présente comme une aplasie médullaire fébrile ou un tableau évoquant une leucémie. Les BK sont recherchés au myélogramme et aux hémocultures (lyse-centrifugation).

6. Traitement (figure 2)

Les antituberculeux de première ligne sont l'isoniazide (INH), la rifampicine (RMP), le pyrazinamide (PZA) et l'éthambutol (EMB) (voir le chapitre « [Antituberculeux](#) »). Les antituberculeux de seconde ligne sont réservés aux tuberculoses résistantes, dans les centres de référence. Ils comprennent notamment les fluoroquinolones (moxifloxacine et lévofloxacine), le linézolide, la bédaquiline, la ciclosérine et la clofazimine. Ces traitements sont onéreux et leur tolérance doit être encore plus surveillée que le traitement standard.

Le traitement comporte toujours une association de plusieurs antituberculeux afin de prévenir la sélection de mutants résistants et d'agir sur les bacilles extra- mais aussi intracellulaires (tableau 4). Les antituberculeux se prennent une fois par jour, à distance des repas.

Tableau 4. Lieu d'action des antituberculeux sur les BK

Anti-tuberculeux	Activité sur les BK		
	Multiplication active	Multiplication ralentie	
	Cavernes	Macrophages pH acide	Caséum pH neutre
Rifampicine	++	+	+
Isoniazide	++	+	0
Pyrazinamide	0	++	0
Streptomycine	+++	0	0
Ethambutol	±	±	0

± : seulement bactériostatique (+, ++, +++): activité bactéricide croissante.

Le traitement classique, mis au point dans les années 1980, dure 6 mois. Il comporte une phase d'attaque associant RMP+INH+PZA+EMB pendant 2 mois, puis une phase d'entretien utilisant la bithérapie RMP + INH pendant 4 mois (régime 2RHZE/4RH). Les posologies requises sont pour, la rifampicine (10 mg/kg/jour), l'isoniazide (4 à 5 mg/kg/jour), le pyrazinamide (20 mg/kg/jour) et l'éthambutol (15 mg/kg/jour). Pour améliorer l'observance, il faut privilégier les associations fixes de médicaments combinés sous une seule forme galénique. Une supplémentation en vitamine B6 (10 à 25 mg/j) est indiquée chez les femmes enceintes, les sujets dénutris, alcooliques, présentant une neuropathie préexistante, infectés par le VIH, diabétiques, ou présentant une maladie hépatique ou rénale chronique. Ce traitement permet de prévenir les neuropathies secondaires à l'INH.

Le programme de l'OMS de lutte antituberculeuse recommande les traitements courts supervisés (DOTS = directly observed therapy, short-course) ; supervision dont il existe plusieurs variantes mais dont le but est identique : obtenir une bonne observance du traitement, un traitement court complet, éviter les échecs, les perdus de vue, les arrêts de traitement afin d'empêcher les résistances et la dissémination de BK résistants. Le succès de la stratégie DOTS dépend de cinq points :

- engagement des pouvoirs publics vis-à-vis d'un programme national de lutte contre la tuberculose ;
- dépistage des cas par l'examen microscopique des frottis d'expectoration pour les personnes suspectes de tuberculose identifiées dans les services généraux de santé ;

- chimiothérapie normalisée de courte durée pour au moins tous les cas de tuberculose à frottis positif dans des conditions convenables de prise en charge ;
- approvisionnement régulier et ininterrompu pour tous les antituberculeux essentiels ;
- système de surveillance permettant la supervision et l'évaluation du programme.

La durée du traitement doit, dans certains cas, être poursuivie au-delà de 6 mois si, pas de pyrazinamide (9 mois), tuberculoses pulmonaire et neuroméningée graves (9 à 12 mois), résistance, intolérance ou mauvaise observance (jusqu'à plus de un an après la négativation des cultures de crachats). La co-infection VIH - tuberculose requiert 6 mois de traitement antituberculeux si VIH contrôlé par les antirétroviraux et plus de 6 mois si le malade reste bacillifère après les 2 mois d'induction des anti BK.

Pour la première fois, un essai conduit entre 2016 et 2018 a montré qu'un traitement plus court était aussi efficace que le traitement classique pour le traitement de la tuberculose pulmonaire chez les adultes. Ce traitement comprend, pendant 4 mois, de la rifapentine, de l'INH et de la moxifloxacine, associées pendant les deux premiers mois à du pyrazinamide. L'utilisation de ce traitement à une large échelle se heurte à plusieurs problèmes, dont un coût plus élevé et un risque écologique en rapport avec l'utilisation prolongée d'une fluoroquinolone. Il est néanmoins proposé par l'OMS en tant qu'alternative au traitement classique de 6 mois.

Surveillance du traitement : le bilan initial doit comporter une créatininémie, un dosage des transaminases et un examen ophtalmologique (surveillance de la toxicité oculaire de l'éthambutol). Les transaminases doivent être contrôlées régulièrement. La rifampicine seule est rarement hépatotoxique. Le risque d'hépatite sous INH est majoré par l'association avec la rifampicine (voir le chapitre « [Interactions médicamenteuses avec les anti-infectieux](#) »). L'observance doit être vérifiée tout au long du traitement. L'efficacité du traitement s'apprécie devant une amélioration clinique avec apyrexie, amélioration de l'état général et reprise de poids. La radiographie thoracique s'améliore progressivement mais des images séquellaires peuvent persister. Il faut contrôler régulièrement les crachats avec examen direct et culture. Des BAAR peuvent persister à l'examen direct pendant quelques jours à quelques semaines malgré l'efficacité du traitement. L'absence d'amélioration clinique rapide et la persistance de BAAR en grande quantité doivent faire évoquer une mauvaise observance ou une résistance.

Une corticothérapie initiale (prednisone à 2 mg/kg/jour) est indiquée le premier mois de traitement en cas de miliaire asphyxiante, péricardite, méningite, pancytopenie. La dose doit être rapidement diminuée à 1 puis 0,5 mg/kg/jour. On peut aussi utiliser la dexaméthasone (0,3 puis 0,2 puis 0,1 mg/kg/jour). D'autres localisations peuvent justifier une corticothérapie : pleurésie ou péritonite sévère d'évolution prolongée, volumineuses adénopathies, altération majeure de l'état général et état de choc tuberculeux. La rifampicine inactive environ un tiers du corticoïde administré.

Dans les semaines suivant l'introduction d'un traitement anti-tuberculeux ou d'un traitement antirétroviral chez les sujets atteints de SIDA, on peut assister à une majoration des lésions de tuberculose : augmentation de la taille d'adénomégalies préexistantes, apparition de nouvelles lésions... Ce phénomène d'aggravation paradoxale ne doit pas faire arrêter le traitement antituberculeux. Il peut justifier la prescription d'une corticothérapie transitoire (prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j par exemple).

Tuberculose multirésistante : une tuberculose est dite multirésistante (MDR) lorsqu'il existe au minimum une résistance à l'INH et la RMP. Tout malade suspect ou confirmé d'être dans cette situation doit impérativement être strictement isolé et confié à un centre de référence. L'antibiogramme doit y être contrôlé. Le traitement « classique » de la tuberculose MDR repose sur l'association d'au moins 4 antituberculeux de deuxième ligne pendant une durée prolongée de plus de 18 mois sous surveillance de la tolérance et de l'observance.

Récemment, un traitement plus court (9 à 11 mois) et moins onéreux a prouvé son efficacité dans les tuberculoses MDR pulmonaires non préalablement exposées aux antituberculeux de 2^e ligne, et dues à un bacille sensible aux antibiotiques qu'il comprend. Il associe la bedaquiline pendant 6 mois, en association avec une fluoroquinolone, éthionamide, éthambutol, isoniazide pendant 4 mois, puis une fluoroquinolone, de la clofazimine, de l'éthambutol et du pyrazinamide pendant 5 mois.

Le rôle des fluoroquinolones dans ces régimes thérapeutiques est crucial. Les tuberculoses dues à des bacilles MDR ayant en plus acquis une résistance aux fluoroquinolones sont définies comme pré-XDR et nécessitent une vigilance accrue.

Tuberculose ultra-résistante (XDR)

Il s'agit de tuberculoses multi-résistantes ayant en plus une résistance associée aux fluoroquinolones et à au moins un traitement injectable utilisable parmi les 3 de seconde ligne (capréomycine, amikacine, streptomycine).

Le traitement de ces formes XDR est particulièrement complexe, avec un risque d'échec élevé. Cependant, des résultats encourageants ont été obtenus avec une trithérapie contenant de la bédaquiline, du linézolide et du prétonamid, au prix d'effets indésirables très fréquents dans le traitement des tuberculoses pulmonaires préXDR résistantes aux fluoroquinolones.

Des circonstances particulières nécessitent parfois une adaptation :

- pour l'enfant, les principes et la surveillance du traitement sont identiques à l'adulte, mais les formes galéniques associées ne peuvent pas être utilisées chez l'enfant de moins de 30 kg ;
- les femmes enceintes et allaitantes doivent recevoir le traitement conventionnel, avec une supplémentation en vitamine B6 ;
- en cas d'insuffisance hépatique pré-existante, l'utilisation simultanée de la rifampicine, de l'INH et du pyrazinamide impose une vigilance accrue. Le pyrazinamide n'est pas utilisé en cas d'atteinte hépatique sévère ;
- en cas d'insuffisance rénale, les doses de pyrazinamide et d'éthambutol sont à adapter (administration de la dose unitaire habituelle des antiBK, mais trois fois par semaine) ;
- en cas d'infection à VIH, il faut démarrer le traitement antituberculeux en premier puis introduire le traitement antirétroviral le plus tôt possible, deux à quatre semaines plus tard (voire plus en cas d'atteinte neuro-méningée), pour éviter la survenue d'un syndrome de restauration immunitaire qui peut entraîner une aggravation des signes de la tuberculose avec fièvre et parfois détresse respiratoire (voir le chapitre « [Infection par le VIH et SIDA](#) »).

7. Prévention

Isolement respiratoire : la transmission de bacilles se faisant par voie aérienne, des mesures de prévention « air » sont recommandées. Tout malade suspect de tuberculose pulmonaire doit être isolé en chambre individuelle, porte fermée. Les sorties de la chambre doivent être limitées au strict minimum. Le port d'un masque chirurgical « anti-projection » est obligatoire lors des déplacements du malade hors de la chambre. Le personnel soignant et les visiteurs doivent porter un masque de protection (si possible FFP2) lors des soins et des visites auprès du malade. Les visites de sujets immunodéprimés de l'entourage doivent être évitées. Les mesures d'isolement respiratoire sont à maintenir jusqu'à l'obtention de signes objectifs d'amélioration clinique et jusqu'à la disparition ou la nette réduction de la concentration de BAAR à l'examen direct des crachats.

Dépistage autour d'un cas : l'entourage d'un malade atteint d'une tuberculose bacillifère doit faire l'objet d'une enquête systématique avec examen clinique, IDR ou test Igra, bacilloscopie, éventuellement radiographie thoracique. Si l'IDR est négative, le test doit être refait trois mois plus tard afin de dépister un virage (défini par une augmentation du diamètre de l'IDR d'au moins 10 mm).

Le traitement antituberculeux préventif est le traitement de l'ITL. Il est recommandé :

- pour un enfant ayant été en contact étroit et prolongé avec un tuberculeux bacillifère ;
- pour un adulte immunodéprimé ayant été en contact étroit et prolongé avec un tuberculeux bacillifère ;
- pour un adulte ayant un antécédent de PIT non traitée ou ayant une ITL diagnostiquée par une IDR > 5 à 10 mm ou un test Igra positif chez qui l'on diagnostique une immunodépression ou qui va recevoir une corticothérapie ou un traitement immunodépresseur.

Ce traitement préventif repose sur l'un des schémas suivants : INH (5 mg/kg/jour) pendant 9 à 12 mois, INH (4 mg/kg/jour) + rifampicine (10 mg/kg/jour) pendant 3 mois, ou rifampicine (10 mg/kg/j) pendant 4 mois. Un traitement d'un mois reposant sur l'association de rifapentine et d'isoniazide peut aussi être utilisé.

Vaccination par le BCG : le bacille de Calmette et Guérin vaccinal est une souche vivante atténuée de *M. bovis*. Le vaccin BCG est indiqué dès la naissance selon le programme vaccinal national du pays (voir le chapitre « [Vaccinations. Séroprévention, sérothérapie](#) »). L'injection intradermique de 0,05 mL de BCG lyophilisé thermostable se fait à la face postérieure du bras ou antérieure de l'avant-bras. Après l'âge de 1 an, la dose est de 0,1 mL. En 3 à 6 semaines, se forme une maculo-papule puis parfois un suintement et une croûte qui tombe en laissant une cicatrice un peu déprimée de 3 mm de diamètre. L'allergie s'installe de la cinquième à la douzième semaine après la vaccination. Une injection faite par erreur en sous-dermique entraîne un abcès et une mauvaise immunisation.

L'adénopathie satellite du BCG est observée dans 1 à 2 % des cas à partir de la sixième semaine après la vaccination. Elle peut persister plusieurs mois : elle se fistulise dans 10 % des cas et ne nécessite aucun traitement. L'ostéite post-BCG est rare et bénigne.

Le BCG est contre-indiqué en cas d'immunodépression (stade SIDA du VIH...), la pandémie VIH n'a pas modifié la vaccination systématique des enfants. La survenue d'une bécégite généralisée doit faire rechercher un déficit immunitaire.

Le BCG assure, chez l'enfant, un taux de protection de 80 % contre les formes invasives (miliaire, méningite) et d'environ 50 % contre la tuberculose pulmonaire commune. Cette efficacité partielle contre la forme contagieuse de la maladie explique que le BCG, à lui seul, ne peut pas permettre d'éliminer la tuberculose dans un pays.

Le vaccin BCG reste néanmoins un outil de prévention efficace. La vaccination généralisée des nouveau-nés par le BCG est fortement recommandée dans les pays tropicaux, à noter que le BCG protégerait en partie contre la lèpre.

Lutte antituberculeuse (figure 2)

Son principal objectif est de diminuer la transmission du BK en s'appuyant sur :

- l'amélioration des conditions socio-économiques ;
- l'éducation sanitaire ;
- la vaccination par le BCG ;
- le dépistage précoce des malades contagieux (examens directs des crachats), leur isolement, et leur mise rapide sous traitement curatif ;
- la documentation du BK et de sa sensibilité afin de dépister les multirésistances ;
- le dépistage systématique de l'entourage familial et professionnel des cas contagieux par une radiographie pulmonaire ;
- la généralisation du traitement antituberculeux préventif des ITL au-delà des enfants et des immunodéprimés ;
- le suivi du devenir des patients sous traitement +++.

Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose sont intégrés au système sanitaire avec des antennes régionales et un centre de référence pour la formation et le recyclage des microscopistes de la périphérie, le contrôle de la qualité des examens, l'évaluation des résistances par la culture et la généralisation de la biologie moléculaire, la surveillance épidémiologique (centralisation des fichiers), l'élaboration et la réalisation de la sensibilisation, l'approvisionnement et la répartition des antituberculeux, l'intégration aux programmes de lutte contre le VIH-tuberculose.

La généralisation du traitement des ITL et les traitements antituberculeux raccourcis à 2-4 mois (mieux tolérés efficaces) sont le socle du programme OMS de contrôle du réservoir et de prévention de la tuberculose maladie et ou résistante.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

[http://www.tbonline.info/guidelines/»](http://www.tbonline.info/guidelines/) http://www.tbonline.info/guidelines/#adult_treatment
http://www.tbonline.info/media/uploads/documents/managing_drug_interactions_in_the_treatment_of_hiv-related_tuberculosis_%282013%29.pdf
<http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>
https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/03/experts-vih_pharmacologie.pdf
<https://apps.who.int/handle/9789240019485-fre> Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose
<https://apps.who.int/handle/9789240019485fre>
<https://www.unaids.org/fr/story-type/update>