

# **PRIMOINFECTION TUBERCULEUSE**

## **Objectifs :**

- 1) Définir une primo-infection
- 2) Reconnaître une primoinfection
- 3) Reconnaître ses complications
- 4) Traiter une primo-infection tuberculeuse
- 5) Connaître l'importance de la primoinfection

## **PLAN DU COURS**

I- Introduction –définition

II- Intérêt de la question

III- Physiopathologie : A/Transmission du BK

B/ Lésions induites par le BK

IV- Diagnostic positif :

1) clinique : \* forme latente \* forme patente

2) examens complémentaires

V- Diagnostic différentiel

VI- Complications

VII- Traitement : 1) Buts

2) Moyens

3) Indications

VIII- Conclusion

## I- Introduction :

**Primoinfection** : ensemble des manifestations cliniques, biologiques et radiologiques ; dues à la pénétration du BK dans un organisme indemne de tout contact antérieur « anergique au BK ».

## II- Intérêt de la question

- Souvent curable spontanément mais **non bénigne**.
- Fréquence variable selon les pays : Algérie : la prévalence de la tuberculose est en augmentation.
- Chimiothérapie antituberculeuse systématique afin d'éviter les formes graves : méningées, vertébrale, péricardique et uro-génitale.
- Vaccination BCG : PI artificielle pour éviter les formes graves de tuberculose.

**10M** de nouveaux infectés par an et **3M** de décès annuels: (**5<sup>e</sup>** cause de décès mondial, **2<sup>e</sup>** cause infectieuse).

**95%** des cas de tuberculose surviennent dans les pays en voie de développement.

Les grandes zones d'endémie sont: **L'Afrique** : 350 cas / 100 000 habitants/an.

**Le moyen Orient** : l'Asie du Sud-Est.

## III- Physiopathologie :

### A/ Le germe :

-BK ou **Mycobactérium tuberculosis**, autres mycobactéries : Mycobactérium **bovis** et **africanum**, les 3 forment le complexe tuberculosis; toutes contagieuses.

### B/ Transmission du BK :

Transmission est strictement inter humaine, dont la source est un tuberculeux cracheur de BK (Parole; toux «3500 de particules infectants ou gouttelettes» et éternuement «jusqu'à 1M», inhalations par voie aérienne des gouttelettes muco salivaire (Pflugge) de petite taille contenant le BK.

Pénétration du BK dans l'organisme par inhalation dans le système alvéolaire (pas de réaction tissulaire immédiate.) → Reproduction du BK in situ pendant 15 à 20j réalisant le **chancre d'inoculation** → Phagocytose par les macrophages qui ne peuvent pas les détruire → Multiplication des BK → Transport vers les ganglions lymphatiques du poumon par les macrophages → Puis delà, vers tout l'organisme : viscère, foie, rate ... Par voie sanguine. (et formation de foyers secondaires contenant un nombre limité de BK ; GG, séreuses, os, foie, méninges, rein et poumon = TEP)

**Chancre d'inoculation + ganglion satellite = «Complexe primaire tuberculeux».**

**Entre le 10<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> jour ( à partir de la S3) :** apparaissent des AC cellulaires véhiculés par les lymphocytes et une réaction tissulaire de défense qui détruit certains bacilles, et emprisonne d'autres bacilles dans les tissus où ils ne pourront ni se reproduire ni s'échapper.

-**Allergie à la tuberculine** : mesure l'hypersensibilité retardée.

-**Phase antéallergique** de 03 à 12 S : gravité de la PI / risque de la survenue de la **miliaire** et **méningo-miliaire** tuberculeuse.

**IV- Clinique :** 2 tableaux : 1) PI latente 90% 2) PI patente 10%

### A) PI latente :

-**virage tuberculinique seul** sans manifestation clinique ou radiologiques. (ou INFalpha)

#### IDR à la tuberculine :

-**0,1 ml** de tuberculine purifiée en intradermique stricte (à l'union 1/3 sup 2/3 inf sur la face ant de l'avant-bras).

-La lecture se fera à la **72ème heure** par la mesure de la seule induration palpable à l'aide d'une règle.

-IDR positif si: **diamètre transversale de l'induration > 7 mm**, sans manifestations cliniques ni radiologiques.

-Faux positifs et faux négatifs :

- tuberculine périmée.
- erreur technique
- immunodépression (virose, hémopathies, VIH, trt immunodépresseur...etc )

## B/Primo-infection patente : (inhalation massive et prolongée de BK et/ou immunodépression) :

### 1) Signes cliniques :

**1-SG** : Asthénie, Anorexie, AMG, fièvre

**2-S respiratoires** : toux, douleur thoracique, dyspnée

**3-S digestifs** : diarrhée (Si diarrhée + fièvre élevée + AEG + SPM → **Typhobacillose de LANDOUZY**)

**4-Manifestations cutanéomuqueuses** : érythème noueux évoluant par poussées successives en 3 à 5S (nodules rouges violacés, douloureux). (diag dif : on trouve aussi l'érythème noueux en cas de sarcoïdose et des infections streptococciques)

**5-Manifestations oculaires** : Kérato-conjonctivite phlycténulaire

### 2) Signes radiologiques :

**Image typique** : **complexe primaire** : **chancre d'inoculation** avec un **nodule de moins de 1 cm** (+souvent au niveau de la base pulmonaire droite) avec **ADP médiastinale** satellite (+ souvent hile droit).

#### Autres images :

-**Chancres d'inoculation multiples.**

-**Opacités segmentaires bien systématisées (atélectasie)**: trouble de la ventilation (compression bronchique de l'ADP médiastinale).

-**Calcification du nodule parenchymateux et/ou de l'ADP satellite.**

**3) Signes biologiques** : virage tuberculinique franchement positive ou phlycténulaire.

### 4) Formes cliniques :

- **Adénite superficielle**: le plus souvent cervicale avec chancre d'inoculation au niveau de la cavité buccale

- **1 ADP profonde** : latéro-trachéale : pseudo-tumorale surtout chez le nourrisson (TABLEAU ASPHYXIQUE AIGU)

- **Dissémination post-primaire aigue**: miliaire ou méningite.

## V- Diagnostic différentiel :

<u>Signes cliniques</u> :	<u>Signes radiologiques</u> :
- Virose banale	- ADP médiastinales d'origine maligne (maladie d'Hodgkin, Leucémie lymphoïde)
- Fièvre typhoïde	- Trouble de la ventilation : corps étranger intra bronchique.
- Erythème noueux streptococcique ou sarcoïdosique	

## VI- Evolution et complications :

**1-Le chancre d'inoculation** : - régresse en 2 à 3 mois jusqu'à disparition

- se calcifie

- s'excave (caverne primaire : tuberculose primaire progressive ou évolutive)

**2-L'ADP** : - régresse lentement

- se calcifie

- fistulise dans les bronches: BK positif

**3- ADP trouble de la ventilation** : -rétraction de l'opacité (→ **atélectasie**)

-régression (→ **bronchectasies**).

**4- Pendant la phase anté-allergique** : **diffusion du BK par voie hématogène** : **TEP**

- Miliaire aigue généralisée

-Méningite tuberculeuse

-Pleurésie, péricardite tuberculeuse

-TBC ostéo-articulaire, viscérale (rénale, génitale)

## **VII- Traitement :**

- 1) **Buts :** - stérilisation des foyers  
- éviter les complications
- 2) **Moyens :** - traitement antituberculeux  
- corticothérapie  
- kinésithérapie

- 3) **Indications :**

**PIT latente :** chimio prophylaxie si enfant de moins de 5ans et IDR à la tuberculine positive (06 mois d'isoniazide H)

**PI patente :**

**Traitement anti tuberculeux :** -2RHZE/4RH : Avec opacité pulmonaire  
-2RHZ/4RH : Sans opacité pulmonaire

**Corticothérapie :** Si trouble de la ventilation 1mg/Kg/j chez l'enfant pendant 4 à 6 semaines.

**Kinésithérapie :** Si trouble de la ventilation.

## **VIII- Prévention :**

1) Vaccination BCG : VACCIN bactérien vivant non virulent car atténué.

- Systématique à la naissance en Algérie.
- PI artificielle.
- Protection durable 7-10 ans.

2) Le traitement précoce des malades bacillifères.

## **IX- Conclusion:**

- la PIT est une maladie souvent asymptomatique mais pas toujours bénigne.
- la dissémination du BK durant la phase antéallergique représente toute la gravité de cette affection.
- Le risque de passage de l'infection à la maladie exige une surveillance stricte des patients asymptomatiques.
- Dépister les malade cracheurs du BK et les traiter représente la meilleure mesure de prévention.

# LA PRIMO-INFECTIION TUBERCULEUSE « PIT »

**Pr ADILA.F**

**Hôpital central de l'armée**

**Service de pneumologie / Pr ZITOUNI.A**

**Destiné aux étudiants de 4<sup>ème</sup> année de médecine**

**Mise à jour 2019**

# OBJECTIFS

- ✧ Définir une PIT
- ✧ Reconnaître sa présentation radio clinique
- ✧ Reconnaître et rechercher ses complications
- ✧ Traiter une PIT

# PLAN

- I. Définition**
- II. Intérêt de la question**
- III. Physiopathologie**
- IV. Diagnostic positif**
- V. Diagnostic différentiel**
- VI. Evolution et Complications**
- VII. Traitement**
- VIII. Prévention**
- IX. Conclusion**
- X. Bibliographie**

## I- Définition :

Ensemble des manifestations cliniques , biologiques et radiologiques ; dues à la première pénétration du BK dans un organisme indemne de tout contact antérieur « anergique au BK ».



## II- intérêt de la question :

- ✓ **Fréquence:** La tuberculose est un problème de santé publique en Algérie et dans le monde (  $\frac{1}{4}$  de la population mondiale est infecté par le BK; Un million d'enfants ont développé la tuberculose et 250 000 en sont morts en 2016 selon l'OMS).
- ✓ **Souvent curable spontanément mais non bénigne ++++.**
- ✓ **Risque de développement ultérieur de la maladie (5%) .**
- ✓ **Prévention:** Vaccination BCG : « PI artificielle » pour éviter les formes graves de la tuberculose.
- ✓ **Intérêt de dépister les sujets contacts et les traiter.**

### III- Physiopathologie :

#### A. Le germe :

- Mycobactérium Tuberculosis ou bacille de koch (BK),
- Mycobactérium Bovis et Mycobactérium Africanum sont beaucoup plus rarement en cause.

#### B. Transmission du BK :

- La transmission est **strictement inter humaine**
- Source de contamination : **tuberculeux cracheur de BK**
- Parole; toux « 3500 de particules infectants ou gouttelettes » et éternuement « jusqu' a 1 million »
- Inhalation par **voie aérienne** des gouttelette muco salivaire(Pflugge ) de petite taille contenant le BK.

## C. Les lésions induites :

- La pénétration du BK dans le poumon d'un sujet indemne d'infection tuberculeuse n'entraîne pas de réaction tissulaire immédiate.
- Le bacille se multiplie in situ pendant 15 à 20 j réalisant le **chancre d'inoculation**.
- Les BK subissent une phagocytose par les macrophages qui ne peuvent pas les détruire, ils les transportent vers les ganglions lymphatiques du poumon (**ganglions satellites**) puis par voie sanguine dans tout l'organisme.
- L'ensemble : chancre d'inoculation + ganglion satellite est dénommé « **complexe primaire tuberculeux** ».

- Formation des foyers secondaires contenant un nombre limité du BK particulièrement au niveau des ganglions, séreuses, os, foie, méninges, rein et poumon.
- A partir de la 3ème semaine, survient une réaction immunitaire de défense de type cellulaire arrêtant la diffusion bacillaire (follicule tuberculeux) et la plupart de ces foyers guérissent spontanément mais certains BK peuvent rester longtemps à l'état **quiescent**.
- Cette immunité d'hyper sensibilité retardée est mesurable en pratique courante par le test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDRT).
- NB: phase anté-allergique de 03 à 12 semaines : gravité de la PI avec un risque de la survenue de la **miliaire** et **méningo-miliaire** tuberculeuse.

## **IV- Clinique :**

**2 Tableaux :    1) PI Latente    90%**  
**2) PI Patente    10%**

### **A/ PI Latente : ( l'infection)**

- **Un simple virage tuberculinique isolé sans manifestations cliniques ni radiologiques.**
- **Le patient est infecté par le BK mais il n'est pas malade.**

**En pratique : IDRT positive si le diamètre transversale de l'induration est :**

- **supérieur ou égal à 10mm chez l'enfant vacciné par le BCG**
- **supérieur ou égal à 15 mm chez l'enfant non vacciné**

## B/PIT Patente : ( la maladie)

- Suite à une inhalation massive et prolongée de BK et/ou une immunodépression.
- Le patient est infecté par le BK et il a développé la maladie tuberculeuse.

### 1. Sur le plan Clinique:

- Des signes généraux : asthénie, anorexie, amaigrissement et une fièvre.
- Des signes respiratoires : toux, douleur thoracique, dyspnée.
- Des signes digestifs : diarrhée avec fièvre élevée, AEG et une splénomégalie : **typhobacillose de Landouzy.**
- Des manifestations cutanées : **érythème noueux** qui évolue en poussées successive en 3 à 5 semaines.
- Des manifestations oculaires : **kérato-conjonctivite.**

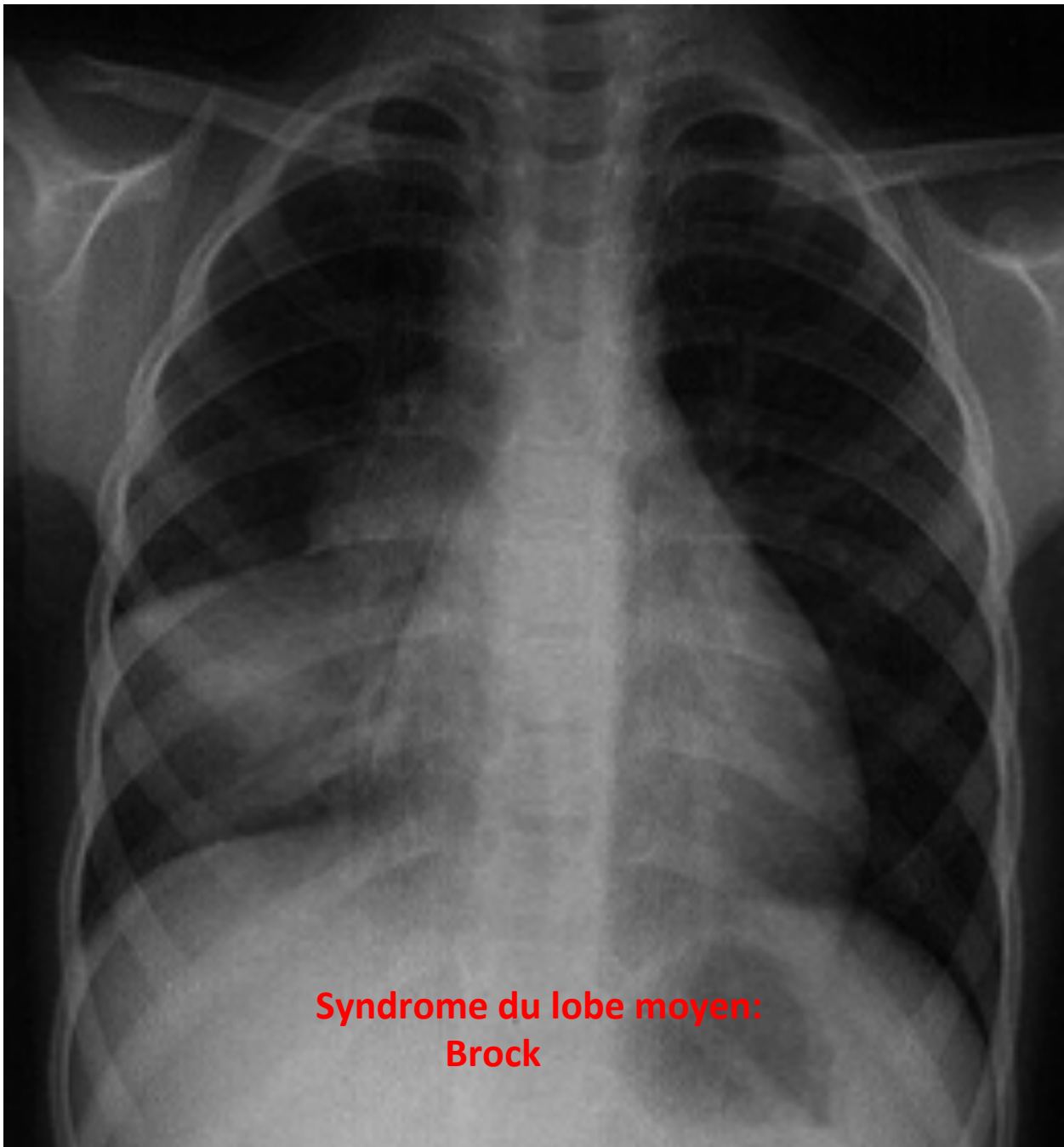
## 2. Sur le plan radiologique :

- **Anomalie radiologique typique : « complexe primaire » :**  
chancre d'inoculation avec un nodule parenchymateux de moins de 1 cm de diamètre (champ pulmonaire droit +++) et une adénopathie médiastinale satellite (hile droit +++).
  
- **Autres anomalies radiologiques :**
  - Chancres d'inoculation multiples
  - Opacités segmentaires bien systématisées (atélectasie)
  - Calcification du nodule parenchymateux et /ou de l'adénopathie satellite ultérieurement.



**Adénopathie hilare droite**





**Syndrôme du lobe moyen:  
Brock**

### **3. Sur le plan biologique :**

**Virage tuberculinique franchement positive ou phlycténulaire**

### **4. Formes cliniques :**

- **Adénite superficielle: le plus souvent cervicale avec chancre d'inoculation au niveau de la cavité buccale.**
- **Adénopathie profonde : latérotachéale : pseudo-tumorale surtout chez le nourrisson ( TABLEAU ASPHYXIQUE AIGU )**
- **Dissémination post-primaire aigu: miliaire et /ou méningite**

## **V- Diagnostic différentiel :**

### **➤ Devant les signes cliniques :**

- les viroses.
- La fièvre typhoïde.
- L'érythème noueux au cours de la sarcoïdose et la streptococcie.

### **➤ Devant les adénopathies médiastinales:**

- La sarcoïdose.
- LMH et LMNH.
- Adénopathies métastatiques.
- Corps étranger intra bronchique.

## **VI- Evolution et complications :**

### **1) Le chancre d'inoculation :**

- il régresse en 2 à 3 mois jusqu'à disparition,
- se calcifie,
- s'excave ( caverne primaire : tuberculose primaire).

### **2) L'adénopathie:**

- régresse lentement,
- se calcifie
- fistulise dans les bronches: BK positif .

### **3) L'adénopathie + trouble de la ventilation :**

rétraction de l'opacité ( atélectasie) ou régression ( bronchectasies ): le syndrome du lobe moyen: Brock.

#### **4) Pendant la phase anté allergique :**

**C'est la diffusion du BK par voie hématogène qui est à l'origine des localisations extra pulmonaires de la tuberculose:**

- **Miliaire aiguë généralisée**
- **Méningite tuberculeuse**
- **Pleurésie, péricardite tuberculeuse**
- **Tuberculose ostéo-articulaire, viscérale ( rénale, génitale )**

# VII- Traitement :

## A. Buts :

- Stérilisation des foyers de BK
- Eviter les complications

## B. Moyens :

- 1. Traitement antituberculeux standardisé
- 2. Corticothérapie systémique
- 3. kinésithérapie respiratoire

## C. Indications :

### 1. TRT antituberculeux :

- **PIT latente:** chimio prophylaxie si enfant moins de 5 ans et IDRT positive ( 06 mois d'isoniazide « H » )

➤ **PI patente :**

- **2RHZE/4RH : avec opacité pulmonaire**
- **2RHZ/4RH : sans opacité pulmonaire**

**2. Corticothérapie systémique:**

**si trouble de la ventilation à la dose de 1mg/Kg/j chez l'enfant pendant 4 à 6 semaines**

**3. Kinésithérapie respiratoire :**

**si trouble de la ventilation**

## **VIII- Prévention :**

### **1. Vaccination BCG :**

**Vaccin bactérien vivant non virulent « atténué » :**

- **Systématique à la naissance en Algérie**
- **PI artificielle**
- **Protection des formes graves**
- **Protection durable 7-10 ans**

### **2. Le Traitement précoce des malades bacillifères.**



## **IX- Conclusion:**

- **La PIT est une maladie souvent asymptomatique mais pas toujours bénigne.**
- **La dissémination du BK durant la phase antiallergique représente toute la gravité de cette affection.**
- **Le risque de passage de l'infection à la maladie exige une surveillance stricte des patients asymptomatiques.**
- **Dépister les malades cracheurs du BK et les traiter représente la meilleure mesure de prévention.**

## **X. Bibliographie**

- **Guide national algérien de lutte antituberculeuse ;  
édition 2011.**

**Merci pour  
votre attention**

---

# La tuberculose :

---

Peu de pathologies infectieuses ont causé autant de mortalité et de morbidités que la tuberculose. C'est la principale infection respiratoire due à des mycobactéries, causée par des membres du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Les infections respiratoires à mycobactéries atypiques ou mycobactérioses sont des infections moins fréquentes survenant le plus souvent chez des patients présentant une pathologie sous-jacente et pour lesquels une discussion clinico-biologique est nécessaire pour une prise en charge optimale.

Il est estimé qu'environ 1/3 de la population mondiale est infecté (Infection latente ou active). L'Algérie est actuellement un pays à prévalence modérée, et ceux grâce un programme national de lutte contre la tuberculose a été mis en œuvre dès 1966, en suivant les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, donnant la priorité à la détection des cas contagieux et au traitement ambulatoire de la maladie par une chimiothérapie standardisée.

Le diagnostic des infections à mycobactéries a bénéficié de l'apport des techniques moléculaires et des cultures en milieux liquides. Ces nouvelles techniques ont permis de rendre les identifications et les antibiogrammes (Ainsi que de comprendre les mécanismes de résistance) des mycobactéries tuberculeuses plus rapidement aux cliniciens et de simplifier l'aspect technique au laboratoire. Ces méthodes n'ont toutefois pas supplanté les étapes classiques que sont l'examen direct, la culture et l'étude de la sensibilité aux antituberculeux. Le rôle du laboratoire garde son importance pour déterminer le caractère contagieux d'une tuberculose, qui implique l'isolement du patient, et pour la surveillance de la résistance aux antituberculeux.

Actuellement la tuberculose est une maladie curable grâce à un traitement bien codifié. Mais l'émergence de souches multi-résistantes (MDR) et extra-résistantes (XDR) posent de sérieuses difficultés pour le contrôle de cette pathologie. **C'est une maladie à déclaration obligatoire.**

## **I- Introduction et généralités :**

### **1- Epidémiologie (Majoritairement en +) :**

#### **A- Définitions :**

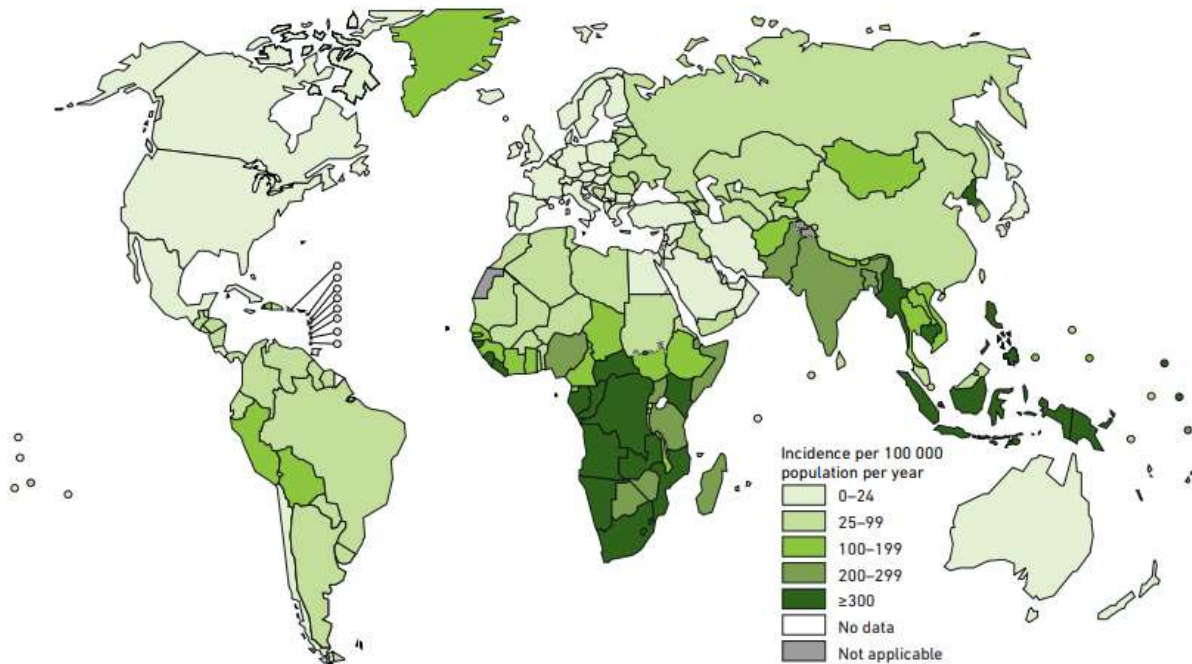
- **Incidence annuelle** : Nombre de nouveaux cas par an.
- **Prévalence** : Nombre de cas dans la population totale à un moment donné.
- **Risque annuel d'infection (Tuberculeuse) RAI** : est considéré comme le meilleur indicateur isolé, c'est-à-dire permettant d'évaluer la situation de la tuberculose et son évolution. Il représente la probabilité pour un individu d'être infecté par *Mycobacterium tuberculosis* au cours d'une année. Son intérêt réside aussi dans le fait qu'il reflète la prévalence des individus qui risquent de transmettre l'infection.
  - **TP M+** : Tuberculose à microscopie positive (Permet la contamination).
  - **TP C+** : Tuberculose à culture positive.
  - **TEP** : Tuberculose extra-pulmonaire.

#### **B- Au niveau mondial :**

La tuberculose est la principale cause de décès lié à une maladie infectieuse curable. Dans son dernier rapport, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé le nombre de nouveaux cas de tuberculose entre 9 et 10 millions, soit une incidence estimée de 133/100.000 habitants.

Les décès dus à la tuberculose sont estimés à 1,57 millions (1,2 millions chez les personnes séronégatives et 0,3 million supplémentaire chez les personnes séropositives pour le VIH).

L'Inde représente 27,4% des cas déclarés de tuberculose en 2017, et l'Afrique 24,8 %. À eux seuls, les 22 pays les plus touchés rassemblaient plus de 80 % des cas en 2010. En terme d'incidence (Rapporté à 100.000 habitants), les taux les plus élevés sont retrouvés en Afrique sub-saharienne (Angola, République centre africaine, Mozambique...), tandis que les plus bas (2,7%) sont l'Europe et l'Amérique du nord.



La tuberculose affecte majoritairement les hommes : On estimait que 36 % seulement des cas survenus en 2010 étaient des femmes. Dans les pays où les incidences sont stables ou en augmentation depuis plusieurs années, témoignant d'une transmission active, les taux d'incidence sont élevés chez les jeunes adultes, et la plupart des cas est due à des infections (ou réinfections) récentes. À mesure que l'incidence diminue et que la transmission se réduit, l'âge moyen des cas augmente et la plupart des cas est alors attribuable à la réactivation d'une infection latente acquise dans le passé. On note donc au final 2 pics, l'un du sujet jeune (25-34 ans), l'autre du sujet âgé (> 65 ans).

Concernant la résistance, l'OMS estime que 3,4 % des cas n'ayant jamais reçu de traitement antituberculeux étaient porteurs de souches à bacilles multirésistants (MDR) (Résistance à l'isoniazide et à la rifampicine), et que ce pourcentage atteint 20 % pour les cas ayant déjà été traités pour une tuberculose.

Pour finir, 3 facteurs représentent un danger au contrôle de cette pathologie :

- Les mauvaises conditions socio-économiques (Habitats et nutrition ++).
- L'HIV (Surtout en Afrique sub-saharienne).
- L'émergence de résistances.

### C- En Algérie :

Au cours de la période 1962-2010, l'Algérie, jadis pays à haute prévalence de tuberculose, a rejoint depuis le début des années 1980 le groupe des pays à prévalence modérée, où l'incidence annuelle de la tuberculose toutes formes se situe entre 20 et 99 cas pour 100.000 habitants pour un dernier RAI calculé de 0,48% (1984).

Selon l'OMS, 23.224 cas de tuberculose ont été déclarés en Algérie en 2017, dont environs 33% sont des tuberculoses pulmonaires, soit une majorité de tuberculoses extra-pulmonaires. L'incidence est estimée à 51,8

pour 100.000 habitants pour une mortalité de 7,6/100.000 habitants en moyenne chez les séronégatifs. Le nombre de TP M+ est de 14,8 cas pour 100.000 habitants.

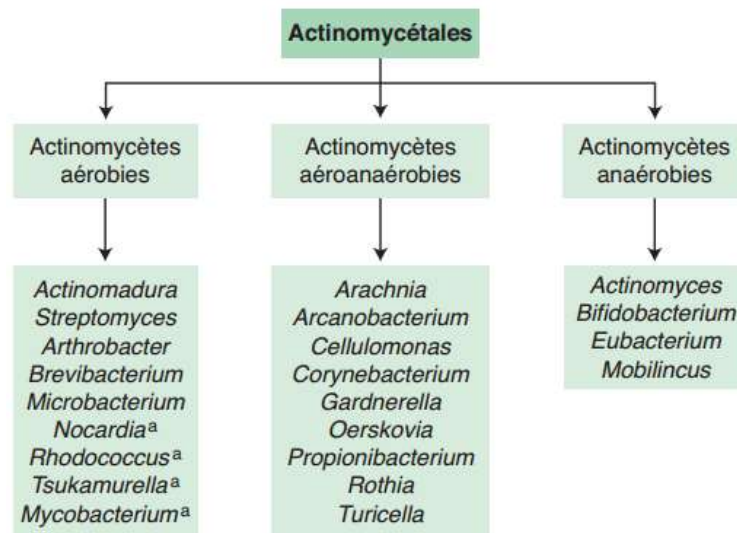
**Remarque (En +) :** Un nouveau manuel de lutte national anti-tuberculeux va sortir en 2019, il faudra donc actualiser l'épidémiologie à partir des données nationales (Et non pas celles de l'OMS).

## 2- Notions de microbiologie :

### A- Généralités sur le genre *Mycobacterium* :

Le genre *Mycobacterium* est le seul genre de la famille des *Mycobacteriaceae* de l'ordre des Actinomycétales. La définition de ce genre repose sur 3 critères :

- L'acido-alcoolo-résistance des bacilles.
- La présence d'acides mycoliques à structure particulière (++).
- La valeur élevée du contenu en guanine-cytosine de l'ADN.



Ces bactéries se présentent comme des bacilles aérobies ou microaérophiles, principalement intracellulaires, immobiles, non ramifiés et non sporulés, présentant une propriété tinctoriale essentielle : L'acido-alcoolo-résistance (BAAR), lié aux acides mycoliques. La présence de ces acides mycoliques empêche par ailleurs la coloration de Gram.

La première subdivision de ce genre est basée sur le pouvoir pathogène. On distingue ainsi les mycobactéries du complexe *tuberculosis* à croissance lente responsables de la tuberculose et les autres mycobactéries dites atypiques, classées elles-mêmes en 4 groupes (Classification de Runyon, selon la vitesse de croissance).

### B- Le complexe *Mycobacterium tuberculosis* :

Comme dit précédemment, c'est l'agent responsable de la tuberculose, mis en évidence en 1882 par Robert Koch, découverte récompensée par un prix Nobel en 1905.

En fait Robert Koch a mis en évidence *Mycobacterium tuberculosis*, mais actuellement on distingue en fait de 8 espèces de mycobactéries capables d'infecter l'homme qui ont été regroupés sous le complexe *Mycobacterium tuberculosis*. On cite :

- ***Mycobacterium tuberculosis* (Bacille de Koch)** : De très loin le plus fréquent.
- ***Mycobacterium africanum*** : Qu'on peut retrouver en Afrique de l'est.

- **Mycobacterium bovis** : Responsable de la tuberculose bovine, anciennement fréquent chez l'homme mais actuellement responsable de moins de 1% des cas de tuberculose.
- **Mycobacterium caprae, Mycobacterium microti, Mycobacterium pinnipdii et Mycobacterium canettii (Selon les auteurs)** : La plupart d'entre eux donnent des tuberculoses animales qui peuvent rarement toucher l'homme.

*Mycobacterium tuberculosis* est un bacille légèrement incurvé, strictement aérophile et pathogène obligatoire. Il est détruit par la lumière et la chaleur, mais est résistant au froid, aux acides et bases. Celui-ci est classiquement cultivé sur milieu solide (Lowenstein jensen) où des colonies pigmentées et rugueuses apparaissent après 4 à 6 semaines. Actuellement existent des milieux liquides à culture rapide (Exemple du milieu BACTEC) qui permettent la détection des colonies en 9 à 16 jours.

In vivo on distingue différentes populations bactériennes selon leur localisation. Les BK extracellulaire sont à multiplication rapide (Responsable de la contagion), tandis que les BK intracellulaire et au niveau du caséum sont à division lente voire dormant.

Le génome de *Mycobacterium tuberculosis* a été et est encore très étudié (Principalement celui de la souche H37Rv), du fait que cela peut potentiellement permettre le développement de nouveaux médicaments, vaccins et tests diagnostiques. Par exemple, on a démontré que les antigènes de *Mycobacterium tuberculosis* n'utilisait pas de variation antigénique comme moyen d'échappement à la réponse immunitaire, et que donc ses antigènes étaient étonnement conservés, ce qui permettrait de guider le développement de la vaccination.

De plus, cela a une implication en physiopathologie car il a été démontré que certaines souches étaient plus virulentes que d'autres et avaient donc plus de chance d'entraîner la tuberculose maladie.

La séquence de son génome est fréquemment révisée et actualisée dans le site <http://tuberculist.epfl.ch> dont 4173 gènes ont été recensés. Plus de la moitié des gènes codent pour des protéines à fonctions connues, 27 % des fonctions putatives et 15% des protéines à fonction inconnue qui pourraient correspondre à des protéines spécifiques des mycobactéries. Le génome de *Mycobacterium tuberculosis* est caractérisé par l'abondance de gènes codant des enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides.

Plus de 250 enzymes ont été identifiées, alors que chez *Escherichia coli* seuls 50 ont été individualisées. On retrouve les gènes du métabolisme aérobie mais aussi ceux des chaînes anaérobies de transport des électrons. L'existence de ces gènes confirme la capacité d'adaptation de *Mycobacterium tuberculosis* aux changements d'environnement comme la faible tension en oxygène prévalant dans le granulome ou les tissus pauvres en oxygène

### **3- Pathogénie et physiopathologie :**

#### **A- Transmission de la maladie :**

Depuis la quasi-éradication du bacille tuberculeux bovin, la transmission du bacille tuberculeux se produit essentiellement par voie aérienne, et l'infection concerne d'abord les poumons.

A l'occasion de la toux (++), de la parole (Crier, chanter, parler à haute voix) et de l'éternuement, le malade ayant une tuberculose pulmonaire, (Malade bacillifère ou malade contagieux) émet des micro-gouttelettes de mucus (Gouttelettes de Flügge) qui contiennent des bacilles tuberculeux (1 à 3 bacilles/gouttelette). Ces micro-gouttelettes se dessèchent très rapidement formant les noyaux de condensation (Droplets nuclei de Wells). Les droplet nuclei sont capables de rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures (Environ 6 heures) et, sont inhalés par les sujets en contact avec la source d'infection.

Les droplet-nuclei les plus petites (1-3 µm de diamètre) ne sont pas éliminées par le tapis muco-ciliaire et traversent l'appareil respiratoire, les bacilles atteignent ainsi l'alvéole pulmonaire

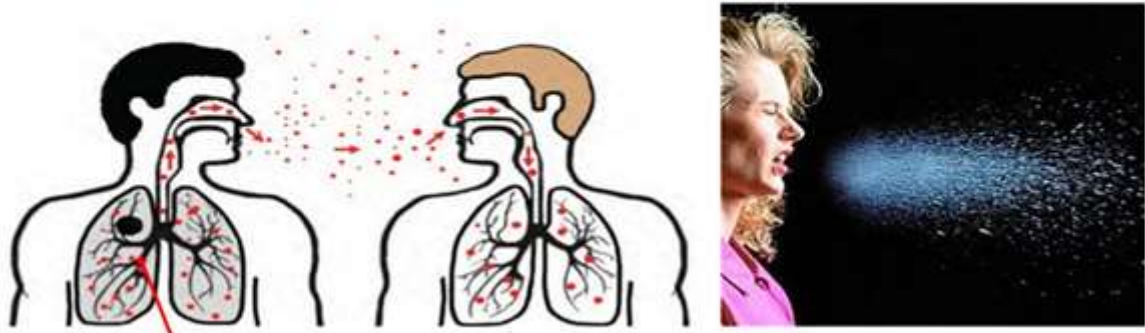
Les autres cas de transmissions sont exceptionnels (Formations de micro-particules suit à l'irrigation d'un abcès tuberculeux par exemple).



Gouttelettes de Flüge (1-5 bacilles / gouttelettes)

☐ Toux → 3500 gouttelettes

☐ Eternuement → 20 à 40 000 gouttelettes



Certains manœuvres simples comme se couvrir la bouche lors de la toux ou porter une bavette permettent de diminuer grandement la transmission des particules infectieuses.

Au contraire, de nombreux facteurs facilitent la transmission du BK d'un individu à un autre, on peut citer :

- **Facteur concernant l'individu contagieux :**

- **Le volume des sécrétions respiratoires :** Favorisé par la toux (Par exemple en cas de tuberculose laryngée). Cela s'explique que cela augmente le nombre de gouttelettes potentiellement infectieuses (Les sécrétions plus diluées sont plus facilement fragmentées en petites particules que les sécrétions plus visqueuses).
- **Le nombre de BK contenus dans les poumons :** Ce qui peut être suspecté par l'aspect radiologie de la lésion, les lésions cavitaires sont plus à risque sur les lésions nodulaires par exemple. La présence de Bk dans l'analyse des crachats (TP M+) est aussi un facteur déterminant, car ces individus sont ceux considérés comme principale source de contamination (35% de chance de contamination au contact d'un TP M+ contre seulement 10% au contact d'un TP M-).
- **Le traitement :** On considère qu'à partir du 15<sup>ème</sup> (Plus précisément 15,6) jour de traitement (Surtout chez les patients recevant de l'isoniazide), une tuberculose pulmonaire peut ne plus être considérée comme contagieuse (à 99%). Car le traitement en plus de réduire le nombre de bactérie réduit aussi la fréquence de la toux. Ces chiffres ne peuvent être appliqués à des patients recevant un schéma sans isoniazide.
- **La souche bactérienne :** Certaines souches sont plus facilement transmissibles que d'autres (Par exemple celles résistantes à l'isoniazide).

- **Facteurs environnementaux :** Ce sont des facteurs qui vont influer sur les Droplets nuclei, principalement la température, l'humidité et la ventilation du milieu. Les espaces mal ventilés et confinés facilitent la transmission. Par ailleurs, les rayons ultraviolets détruisent le BK, et donc l'utilisation de lampes à ultra-violets au niveau conduits d'aération des hôpitaux servirait à réduire la transmission.

- **Circonstances d'exposition :** Ont une influence majeure sur le nombre de particules inhalées. Bien évidemment, plus le temps d'exposition est long plus élevée sera la concentration des droplet nuclei inhalés. Et donc les individus intimement en contact avec un malade contagieux (Famille, camarades de bureaux, prisons...) sont les plus à risque d'être infectés. C'est pour cela qu'il est important de chercher le nombre d'habitants/chambre à l'interrogatoire.

- **Facteurs concernant l'hôte :** Il a été prouvé que des facteurs génétiques (Concernant l'immunité) influent sur la possibilité d'infection à Mycobacterium tuberculosis et le passage de l'infection à la maladie. De plus, les individus vaccinés ont beaucoup moins de chance de développer les formes disséminées ou graves de la tuberculose.



## B- Histoire naturelle et physiopathologie :

Après l'exposition à un individu source de BK, beaucoup ne deviendront pas infectés, cela soit car les « droplet nuclei » ne rejoignent pas les alvéoles grâce aux mécanismes de défense de l'arbre respiratoire (Tapis muco-ciliaire, toux, éternuements...) ou alors car les BK ayant réussi à atteindre les alvéoles sont instantanément détruits par l'activité bactéricide intrinsèque des macrophages alvéolaires. A noter que les gouttelettes atteignent le plus souvent les lobes moyens et inférieurs.

Mais il arrive que certains de ces BK échappent à la lyse par les macrophages et se multiplient ensuite (Durant 15-20j) dans les macrophages alvéolaires et des cellules dendritiques entraînant l'apparition d'une inflammation non spécifique réalisant le chancre d'inoculation (Lésion de Ghon). De nombreux facteurs peuvent expliquer cet échappement et de retarder la réponse immunitaire spécifique, on peut citer :

**Perturbation du trafic intracellulaire :** Comme par exemple la fusion du lysosome avec le phagosome, perturbation de la membrane du phagosome pour rejoindre le cytoplasme...

- **Protéine ESX-1 :** Celle-ci permet aux BK de sortir du phagosome, et d'entraîner une nécrose cellulaire pour pouvoir rejoindre d'autres cellules. Elle favorise aussi la migration des macrophages vers les lieux de la nécrose, permettant ainsi donc l'extension du foyer infectieux d'alvéole en alvéole.

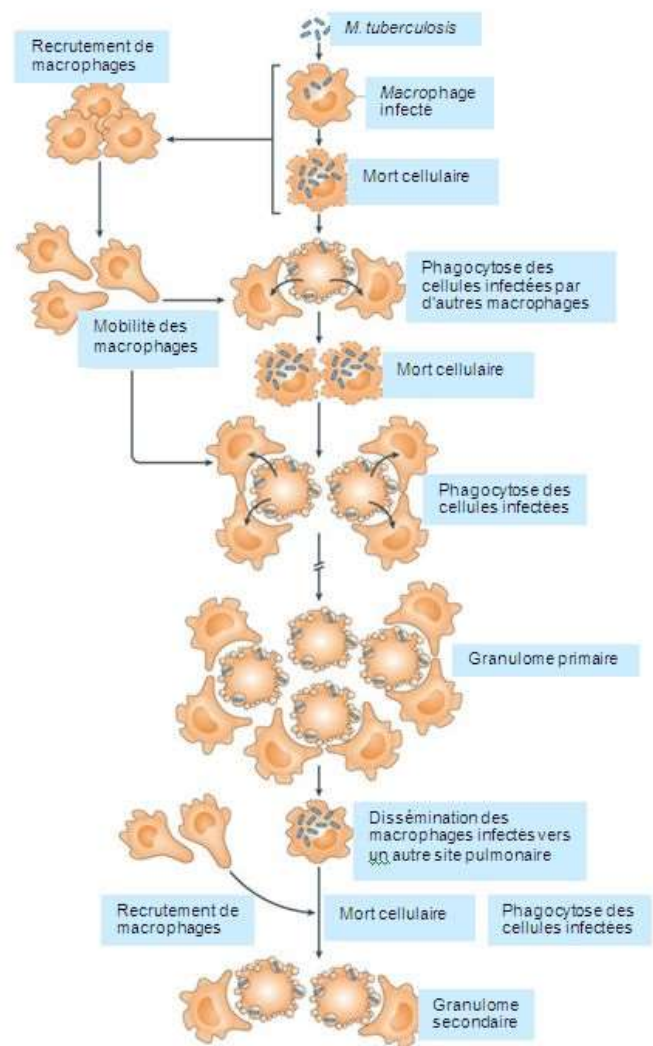
- **Induction de l'interféron type 1 :** Favorise le recrutement des cellules mononucléaires.

- **Modulation de l'apoptose :** Ce qui permet de prolonger la vie des cellules infectées et donc de permettre aux mycobactéries de se multiplier en plus grand nombre avant de rejoindre des cellules adjacentes. De plus, cela limite donc la libération des antigènes bactériens et leur présentation aux lymphocytes.

Après environ 10 jours suite à l'inoculation, ces cellules migrent vers le ganglion relais (Ganglion primaire) pour présenter les antigènes et initier une immunité adaptative retardée (Hypersensibilité de type 4) qui n'apparaîtra qu'après 3 semaines. Le complexe chancre d'inoculation + ganglion satellite réalise le complexe primaire (Complexe de Ghon).

Les lymphocytes T cytotoxiques tuent les macrophages infectés qui sont à l'origine de la nécrose caséeuse, qui est circonscrite par d'autres macrophages et lymphocytes (T helper). Ce phénomène concourt à la formation de tubercules ou granulomes dont le centre est constitué de nécrose (ou caséum), de macrophages en voie de lyse contenant des bacilles, de cellules géo-épithélioïdes (Fusion de macrophages), des cellules épithélioïdes (La aussi des macrophages) et de lymphocytes à la périphérie (Rôle des acides mycoliques dans la formation du granulome).

Les macrophages sont activés par les lymphocytes T et acquiert des propriétés traduites par une augmentation de l'activité métabolique (Lyse bactérienne). Par exemple, la production de tumor necrosis factor-



alpha (TNF-alpha) favorise la nécrose. Il est à l'origine de la caséification au centre du granulome et de la mise en place de systèmes antimicrobiens (dérivés toxiques de l'oxygène, système de captation du fer, etc.).

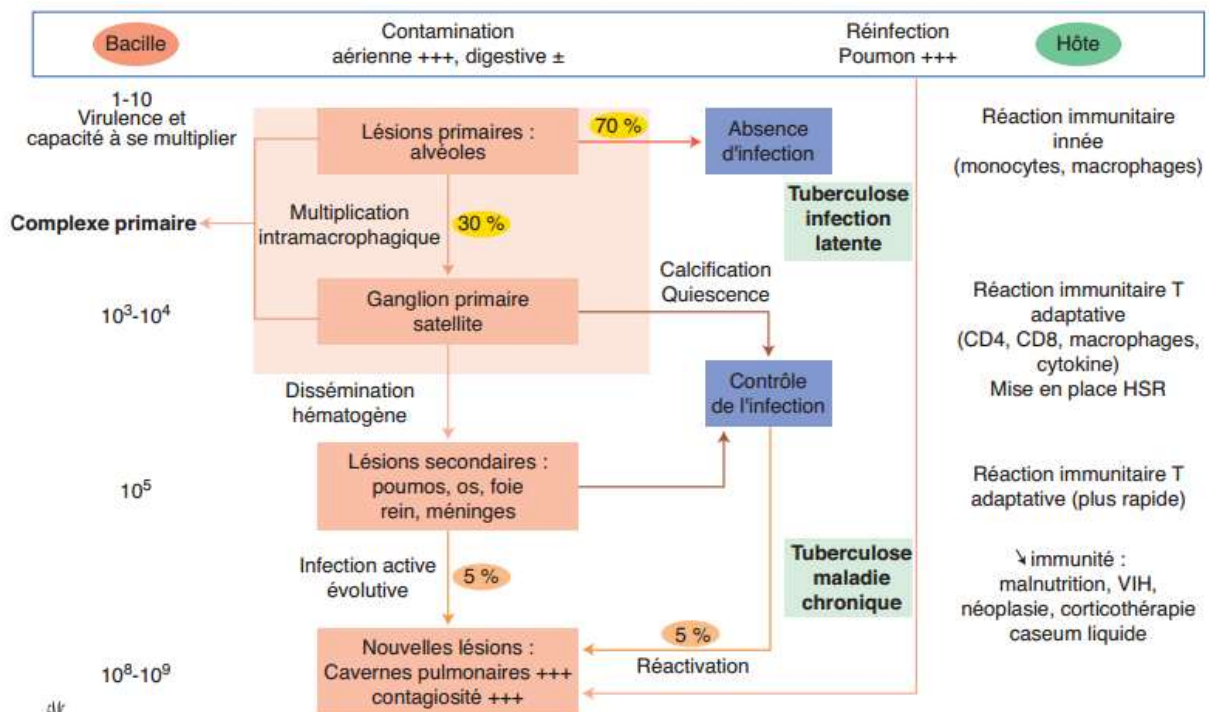
Si la mise en place de l'immunité adaptative est trop longue (Ce qui dépend principalement de l'état immunitaire de l'hôte mais aussi de la souche et du nombre de bactéries inhalées), une dissémination dans l'organisme (Qui peut être contrôlée par la suite) des macrophages infectés par voie sanguine et lymphatique va provoquer le développement de lésions secondaires. Elles peuvent être pulmonaires, au niveau des lobes supérieurs où l'oxygénation est plus importante et favorise la multiplication du BK, ou extra-pulmonaires (ganglionnaires, ostéoarticulaires, rénales, péricardiques, péritonites, méningites, organes hématopoïétiques).

On distingue donc une phase dite anté-allergique de 3 à 12 semaines le temps que la réponse immunitaire spécifique se mette en place où il y a risque de survenue de formes graves notamment la miliaire et de la méningo-miliaire tuberculeuse.

Pour la plupart des personnes, l'infection est contrôlée au site d'entrée de la bactérie, plus rarement au niveau de sites métastatiques après dissémination. La bactérie n'est cependant pas éliminée mais reste dormante dans certains macrophages, sans se multiplier activement. Le caséum devient solide puis se calcifie (Le complexe de Ghon prend alors le nom de complexe de Ranke).

L'individu est asymptomatique durant la primo-infection, réalisant la primo-infection dite latente, mais elle peut être patente, responsable de signes généraux, de symptômes respiratoires et/ou d'anomalies radiologiques. Dès lors, il ne s'agit plus d'une infection tuberculeuse latente, mais d'une maladie tuberculeuse évoluant d'emblée vers la tuberculose primaire, en raison d'une inhalation massive et prolongée de BK et/ou d'une immunodépression.

Si l'infection n'est pas contrôlée, les lésions évoluent comme par exemple au niveau pulmonaire, où le ramollissement du caséum entraîne la formation d'une lésion clé dans la dissémination de la maladie : la caverne qui contient  $10^9$  bacilles et est évacuée par les bronches.



**Figure 2.** Équilibre physiopathologique lors de la tuberculose. HSR : hypersensibilité retardée ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

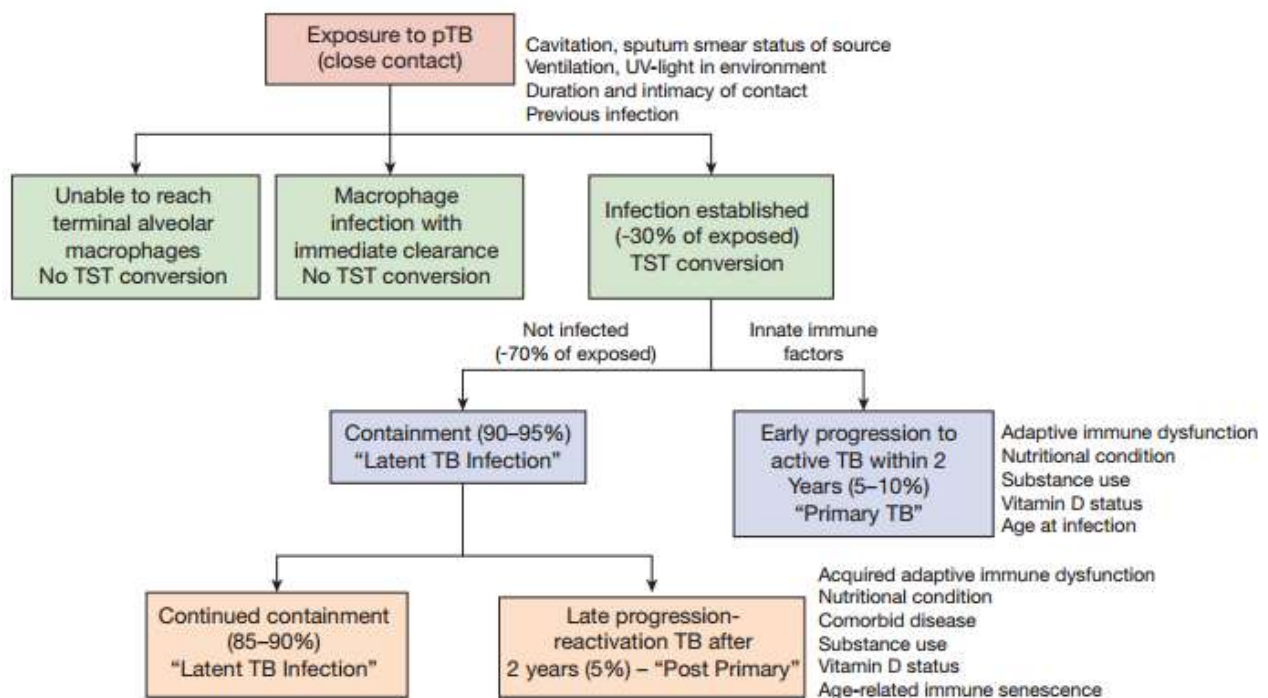
On distingue donc au final :

- **La tuberculose primaire :** Le plus souvent chez des sujets jeunes, où la tuberculose maladie fait directement suite (Dans les 2 ans) à la primo-infection, qu'on retrouve chez environ 5% de la population infectée.

- **La tuberculose exogène** : Apparition de la maladie tuberculeuse après une nouvelle infection par des bacilles pénétrant dans un organisme infecté antérieurement (Se voit surtout dans les zones d'endémie, car normalement le BK est plus facilement éliminé après le 1<sup>er</sup> contact, mais dans ces zones il y a en permanence afflux de BK).

- **La tuberculose endogène (Secondaire)** : Apparition de la maladie tuberculeuse à partir de bacilles persistants dans l'organisme (Au niveau des poumons ou dans d'autres sites), après une primo-infection naturelle, à la faveur de facteurs favorisant. Elle se voit plutôt chez le sujet âgé.

Pour finir, il faut savoir sur les symptômes au cours de la tuberculose sont localement dues au granulome inflammatoire (Toux dans la tuberculose pulmonaire, adénopathie pour la tuberculose ganglionnaire), et de façon systémique par la libération de cytokines notamment le TNF-alpha (Fièvre, sueurs nocturnes, anorexie...). A noter que c'est là aussi l'inflammation qui est responsable de la destruction tissulaire en essayant de contenir l'infection.



## **II- Primo-infection :**

### **1- Définition :**

Elle est définie comme l'ensemble des manifestations cliniques, biologiques et radiologiques due à la première pénétration du BK dans un organisme indemne de tout contact antérieur (Organisme anergique au BK). La vaccination est considérée comme une primo-infection « Artificielle ».

La primo-infection est curable spontanément mais non bénigne (L'infection est contrôlée mais le Bk subsiste dans l'organisme, comme vu dans la physiopathologie).

### **2- Clinique :**

#### **A- La primo-infection latente (90%) :**

Elle est asymptomatique sur le plan clinique et radiologique, il s'agit de patients infectés par le BK mais qui ne sont pas malades. Elle se résume à un simple virage tuberculinique (IDR devient positif) isolé.

## B- La primo-infection patente (10%) :

Fait suite à une inhalation massive et prolongée de BK et/ou une immunodépression, le patient est infecté par le BK mais a développé la maladie tuberculeuse qui va évoluer vers une tuberculose primaire (Pulmonaire ou extra-pulmonaire). Elle est symptomatique, sur le plan clinique, on note donc :

- **Des signes généraux** : Asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre...
- **Des signes respiratoires** : Toux, douleur thoracique, dyspnée.
- **Des signes digestifs (Typhobacillose de Landouzy)** : Diarrhée avec fièvre élevée, altération et l'état général, inconstamment splénomégalie.
- **Des manifestations cutanées** : L'érythème noueux est fait de nodosités de 1 à 4 cm de diamètre, enchâssées dans le derme et l'hypoderme, saillantes sous la peau, douloureuses, siégeant à la face antéro-interne des jambes, s'étendant aux cuisses et au bord cubital des avant-bras. L'éruption fait suite à des arthralgies, voire à un énanthème, et évolue par poussées successives en 3 à 5 semaines
- **Des manifestations oculaires** : Kérato-conjonctivite phlycténulaire. Elle est caractérisée par une rougeur conjonctivale et de petites phlyctènes (cloques) de la taille d'une tête d'épingle.

Sur le plan biologique, le virage tuberculinique est franchement positif ou phlycténulaire.

Sur le plan radiologique, typiquement on remarque la présence du complexe primaire avec un chancre d'inoculation sous forme d'un nodule parenchymateux de moins de 1cm de diamètre (Champ pulmonaire droit ++) et une adénopathie médiastinale satellite (Hile droit ++). Parfois seules les adénopathies sont visibles.



D'autres anomalies radiologiques peuvent cependant être notées :

- Chancres d'inoculations multiples.
- Opacités segmentaires bien systématisées (Atélectasie) par compression bronchique par l'adénopathie.
- Calcification du nodule parenchymateux et/ou de l'adénopathie satellite ultérieurement.
- Un épanchement pleural réactionnel.

D'autres formes cliniques peuvent cependant être notées :

- **Adénite superficielle** : Le plus souvent cervicale avec chancre d'inoculation au niveau de la cavité buccale (Forme rare où chancre d'inoculation n'est pas pulmonaire).
- **Adénopathie profonde latéro-trachéale pseudo-tumorale** : Surtout chez le nourrisson avec tableau asphyxique aiguë (Compression trachéale).
- **Dissémination post-primaire aiguë** : Avec miliaire et/ou méningite tuberculeuse.
- **Primo-infection patente extra-thoracique** : Les manifestations cliniques locales dépendant du site corporel affecté.



### 3- Diagnostic d'une primo-infection :

Il repose sur la positivité de la réaction cutanée à la tuberculine (RCT), témoin de l'allergie tuberculinique, ou la libération in vitro d'interféron  $\gamma$  par les lymphocytes sensibilisés par *M. tuberculosis* : interferon gamma release assay (IGRA).

Une endoscopie bronchique peut être utile en cas de primo-infection avec trouble de la ventilation, pour prouver la compression bronchique ou pour prélever le pus caséux issu d'une éventuelle fistulisation d'un ganglion médiastinal dans l'arbre bronchique

#### A- L'IDR à la tuberculine :

Aussi appelé RCT ou test de Mantoux est une réaction d'hypersensibilité de type retardé, la lecture s'effectue 72 heures après l'injection intradermique de 5 unités de tuberculine purifiée (soit 0,1ml), injection qui doit être réalisée dans le derme de l'avant-bras (La peau doit être saine de toute lésion, y compris la cicatrice du BCG), au tiers moyen de sa ligne médiane, à l'aide d'une aiguille courte et fine à biseau très court. Il existe des ampoules de 2ml qui permettent donc de faire 20 injections.

L'injection crée une papule où la distension des pores provoque le phénomène de « peau d'orange » caractéristique d'une injection intradermique. Les RCT doivent être interprétées de la façon suivante chez le sujet non immunodéprimé (**Mesure de l'induration transversale** et non pas de la rougeur) :

- L'infection tuberculeuse est considérée positive si l'induration est supérieure à 10mm chez l'individu non vacciné et 15mm chez l'enfant vacciné (Du moins chez nous, l'interprétation varie dans d'autres pays, voir tableau pour les USA).
- La RCT peut être faussement positive en raison de réactions croisées avec des mycobactéries non tuberculeuses (dont le BCG) responsables habituellement d'une induration de taille inférieure à 10 mm, toujours inférieure à 14 mm.
- La RCT peut être faussement négative en raison d'une pratique fautive/tuberculine périmée ou de facteurs liés à l'individu (Miliaire tuberculeuse, sujet âgé, immunodépression, infection virale, vaccination par virus vivant, insuffisance rénale, dénutrition).
- Une RCT pratiquée 1 semaine à 1 an auparavant peut induire une induration plus importante (boosted reaction).

Le test de Mantoux est donc peu spécifique et peu sensible. **S'il est négatif il n'élimine pas le diagnostic.**

**TABLE 131-11 Interpretation of Tuberculin Skin Test**

TST—Reaction Size (mm)	Situation Where This Reaction is Considered Positive (i.e., Indication for Treatment of LTBI)
0–4	LTBI treatment not generally indicated Children <5 y who are recent close contacts should start INH pending repeat TST performed 8 wk from last contact
≥5	HIV infection Recent close contact of infectious case Fibrotic changes on chest X-ray consistent with old TB (but not previously treated) Organ transplantation Other immunosuppressed patients (TNF- $\alpha$ , chemotherapy, glucocorticoids <sup>a</sup> )
≥10	Other high-risk conditions—silicosis, diabetes, malignancy, <sup>b</sup> underweight, CKD requiring dialysis Children less than 4 y of age Recent immigrants from TB endemic countries (> 125 per 100,000 incident TB cases per year) within past 5 y
≥15	Healthy, low-risk reactor <sup>c</sup>

#### B- l'IGRA :

Une solution alternative plus sensible et plus spécifique que la RCT est basée sur la libération in vitro d'interféron gamma par les lymphocytes sensibilisés à *M. tuberculosis* (IGRA).

En cas d'infection ou de maladie tuberculeuse, au contact d'antigènes spécifiques, les lymphocytes sanguins prélevés libèrent de l'interféron qui peut être quantifié sur les lymphocytes sensibilisés ou dans le milieu dans lequel ils ont été incubés. La vaccination par le bacille de Calmette et Guérin (BCG) ou une infection par mycobactérie atypique (Sauf *Mycobacterium kansasii*, *marinum* et *szulgaï*) ne positive pas ces tests, contrairement au test de Mantoux.

La spécificité des IGRA est de 98 % à 100 %. Chez les sujets immunocompétents, la valeur prédictive négative était de 97,8 % à 99,8 % à 2 ans pour la progression vers la tuberculose, à l'inverse, la tuberculose survenait dans les 19 à 24 mois chez 8 % à 15 % des sujets IGRA positifs.

Ces tests in vitro sont recommandés dans les circonstances suivantes pour le seul diagnostic de l'infection tuberculeuse latente et uniquement dans l'objectif de la traiter :

- Les enquêtes autour des cas dont l'objectif est le dépistage d'infections récentes.
- Avant mise sous traitement par anti-tumor necrosis factor alpha (TNF alpha).
- Chez des patients infectés par le VIH, afin de rechercher des infections anciennes qui pourraient être réactivées du fait de l'immunodépression.
- Les actions de dépistage et de surveillance réglementaires (Personnel de santé par exemple).
- Les tests IGRA peuvent être utilisés pour contribuer au diagnostic de la tuberculose active chez l'enfant sans limite d'âge et des formes extra-pulmonaires de tuberculose.

### C- Diagnostic :

Chez l'enfant, le diagnostic de tuberculose se fonde sur un faisceau d'arguments :

- La notion de contagé.
- La positivité du test tuberculinique.
- Les symptômes cliniques et/ou la présence d'images radiologiques compatibles.

La présence d'une cicatrice vaccinale ou d'une intradermoréaction à la tuberculine négative ne doit pas éliminer le diagnostic de tuberculose et ce, quelle que soit sa localisation. L'avis d'un pédiatre et/ou d'un pneumo-phtisiologue est souhaitable avant de déclarer un cas de tuberculose de l'enfant, de l'enregistrer comme tel et d'instituer le traitement.

L'identification d'un cas de tuberculose chez l'enfant impose une enquête familiale pour détecter une source d'infection ignorée.

### 4- Diagnostics différentiels :

Devant les signes cliniques :

- Viroses.
- Fièvre typhoïde.
- Sarcoïdose ou streptococcie ou on note la présence de l'érythème noueux.
- Corps étranger intra-bronchique en cas de troubles de la ventilation.

Devant les adénopathies médiastinales :

- Sarcoïdose.
- Maladie de Hodgkin et lymphome malin non hodgkinien.
- Adénopathies métastatiques.
- Corps étranger intra-bronchique.

## **6- Evolution et complication :**

- **Le chancre d'inoculation** : Il peut
  - Régresse en 2 à 3 mois jusqu'à disparition.
  - Se calcifier.
  - S'excaver (Caverne primaire de la tuberculose primaire).
- **L'adénopathie** : Elle peut :
  - Régresser lentement.
  - Se calcifier.
  - Fistuliser dans les bronches (Recherche de BK positif) avec fièvre, dyspnée aiguë, expectoration sanglante ou purulente.
  - **Entraîner des troubles de la ventilation** : Syndrome du lobe moyen de Brock où il y a atélectasie chronique du lobe moyen qui peut régresser au prix de bronchectasies (Dilatation de bronche). On peut noter des hémoptysies et des douleurs thoraciques, dyspnée, toux...
- **Pendant la phase anté-allergique** : C'est la diffusion du BK par voie hématogène qui est à l'origine des localisations extra-pulmonaire de la tuberculose :
  - Miliaire aiguë généralisée.
  - Méningite tuberculeuse.
  - Pleurésie, péricardite tuberculeuse.
  - Tuberculose ostéo-articulaire, viscérale (Rénale, génitale, hépatique...).

## **7- Traitement :**

Le but du traitement est la stérilisation des foyers de BK et d'éviter les complications. On aura recours :

- **Au traitement antituberculeux** : Du fait que l'Algérie soit un pays endémique, le bénéfice de traiter une infection latente n'est pas démontré (La personne a de forte chance d'être réinfectée juste après la fin du traitement), ce qui n'est pas le cas dans les pays à faible prévalence où le traitement des formes latentes est plus généralisée (Généralement l'isoniazide +/- rifampicine, généralement une durée de 9 mois).
  - **Pour la primo-infection latente** : Chimio-prophylaxie (6 mois d'isoniazide) si l'enfant a moins de 5 ans avec IDR positive.
  - **Pour la primo-infection patente** : Vu que c'est une maladie tuberculeuse, elle est traitée comme telle :
    - **2RHZE/4RH (Comme la tuberculose pulmonaire)** : Si présence d'opacités pulmonaires.
    - **2RHZ/4RH (Comme la tuberculose extra-pulmonaire)** : Sans opacités pulmonaires.
- **Corticothérapie systémique** : Si trouble de la ventilation à la dose de 1mg/kg/j chez l'enfant pendant 4 à 6 semaines. Ils sont aussi indiqués (Pas à la même durée) en cas de miliaire (Eviter la détresse respiratoire), de péricardite (Evite l'apparition d'une péricardite constrictive) et de méningite (Diminue l'œdème cérébral).
- **Kinésithérapie respiratoire** : Si troubles de la ventilation.

**Remarque (En +)** : Les corticoïdes ont pour but de freiner la réponse immunitaire et de diminuer donc les phénomènes inflammatoires. Selon certaines études, ils n'ont pas d'effet sur l'éradication du BK en cas d'un traitement antituberculeux bien conduit (Absence de résistances).

## **8- Prévention (BCG, lire 1<sup>er</sup> paragraphe uniquement) :**

En plus de traiter précocement les cas bacillifère (Et donc éviter qu'ils ne contaminent d'autres personnes), la prévention est aussi basée sur la prévention.

Le vaccin B.C.G. (Bacille de Calmette et Guérin) est un vaccin vivant atténué (Non virulent) de bacille tuberculeux bovin (*Mycobacterium bovis*), qui joue le rôle d'une primo-infection, dite « Artificielle ». Il ne protège pas de la maladie tuberculeuse (Il n'a pas pour but de diminuer l'incidence de la maladie) mais uniquement des formes graves (Méningite et miliaire ++), pour une durée de 7 à 10 ans. Il est systématique à la naissance en Algérie.

Il se présente sous forme de poudre lyophilisée, en ampoules ou flacons de 10 ou 20 doses. Chacune de ces ampoules est accompagnée d'une ampoule de solvant permettant la reconstitution du vaccin.

Sous forme lyophilisée, le vaccin B.C.G. se conserve pendant douze mois à l'abri de la lumière et au froid, à 4 degrés, dans un réfrigérateur. Lorsqu'il a été reconstitué par dissolution dans le solvant, il doit être utilisé dans les deux heures qui suivent et il doit être détruit au-delà de deux heures.

Le vaccin B.C.G. doit être administré avant la sortie de la maternité à tous les nouveau-nés viables, quels que soient leurs poids de naissance, même si celui-ci est inférieur à 2.500 grammes, ainsi qu'aux prématurés. Les contre-indications à la vaccination sont exceptionnelles. Seuls les enfants atteints de déficits immunitaires congénitaux ou acquis doivent être soustraits à la vaccination.

La vaccination par le B.C.G. se fait par voie intradermique stricte, au niveau de la face antérieure de l'avant-bras gauche. La papule provoquée par la vaccination disparaît en moins d'une demi-heure. Dans la majorité des cas il se forme localement, à la fin de la troisième semaine, un nodule rouge qui s'ulcère vers la sixième semaine. Il faut s'abstenir de traiter cette ulcération qui doit être maintenue à l'air et qui se cicatrise spontanément entre la huitième et la douzième semaine. Si un enfant est déjà immunisé (Par une primo-infection ou une vaccination antérieure), l'évolution de la lésion vaccinale est plus précoce et plus rapide.

En cas d'absence de cicatrice après une vaccination BCG, on peut revacciner une seule fois, sans test tuberculinique. Par la suite, même s'il n'apparaît pas de cicatrice après la deuxième vaccination, il est inutile de revacciner.

Dans 1 à 3% des cas, on peut observer chez le nouveau-né, des incidents (Locaux ++) de la vaccination BCG :

- **Le retard de cicatrisation (au-delà de douze semaines) :** Nécessite, après nettoyage et désinfection de la plaie, l'application d'un pansement stérile avec pommade à la néomycine.
- **L'abcès sous-cutané ou l'adénite axillaire suppurée au BCG :** Résultent d'une erreur d'injection (injection profonde, sous-cutanée) nécessitent des ponctions évacuatrices du caseum, à l'aide d'une grosse aiguille, suivies d'injections locales de 0,25 mg d'isoniazide ou de streptomycine que l'on répète selon l'évolution.
- **La BCGite généralisée :** Exceptionnelle et mortelle, il s'agit de la diffusion du bacille à tout l'organisme.

**Remarque :** Dans les pays où la prévalence de la tuberculose est très faible, le BCG est recommandé à certains cas uniquement (Enfants qui risquent d'être en contact avec des tuberculeux), car le coût et les effets indésirables potentiels dépassaient nettement les bénéfices. Le BCG serait aux USA plus souvent utilisé dans le traitement du carcinome transitionnel de la vessie (La réaction immunitaire entraînée détruit les cellules cancéreuses) que lors de la vaccination.

**Remarque<sup>2</sup> :** Les nouveaux vaccins développés ont pour but non pas de remplacer le BCG mais d'agir de façon synergique pour induire une immunité durable protégeant l'adulte de la tuberculose pulmonaire.



### III- Tuberculose maladie :

Comme vu précédemment, l'individu peut contracter la tuberculose maladie par 3 mécanismes :

- **Par la primo-infection patente :** Suite à l'inhalation massive du BK et/ou un état d'immunodéficience.
- **La réinfection (Activation) endogène :** Le BK quiescent, lors d'un état d'immunodéficience, va se multiplier et passe donc de l'infection à la maladie (Souvent dans les 3 à 5 ans suivant la primo-infection).
- **L'infection exogène :** Par les bacilles d'une nouvelle contamination.

#### 1- Facteurs favorisant (En +) :

Quelles que soient les circonstances, la maladie tuberculeuse est le résultat d'un déséquilibre entre la charge bactérienne tuberculeuse et les défenses de l'organisme incapables pour diverses raisons de s'opposer à la multiplication des bacilles. Cela explique que seule une minorité de personnes infectées développent la maladie, généralement dans l'année suivant l'infection (Généralement après 1 an la réponse immunitaire s'est assez développé pour que la population bactérienne soit très réduite et à un état dormant).

Les facteurs de risque pour la tuberculose maladie qui découlent de ces notions peuvent être cumulés. On distingue :

- **L'âge :** Les personnes les plus à risque sont les enfants (++) et adolescents.
- **L'infection au HIV :** Facteur de risque le plus important au niveau mondial. Le traitement anti-rétroviral et la chimioprophylaxie à l'isoniazide (Pas en Algérie) a cependant diminué l'incidence de la tuberculose dans cette catégorie.
- **La prise d'anti-TNF :** Le TNF contribue grandement dans l'immunité anti-tuberculeuse, celui-ci augmentant la bactéricidie des macrophages comme dit plus haut. Les personnes sous anti-TNF ont 25 fois plus de chance de développer la tuberculose, il faudra donc toujours rechercher une tuberculose latente chez les patients devant recevoir ce traitement.
- **La silicose :** Entrave l'action des macrophages alvéolaires.
- **La dénutrition :** En plus des dénutritions sévères affectant les mécanismes cellulaires, le déficit en vitamine D a été prouvé par de nombreuses études comme favorisant la maladie. Cela s'explique du fait que la vitamine D joue un rôle dans la régulation l'expression des antigènes par les macrophages.

**TABLE 131-5 Risk Factors for Progression to Active TB in Those Latently Infected. Low-Risk Reactor—TST Positive with no Known Risk Factor, Normal Chest Radiograph**

Risk Factor	Annual Risk of Infection	Relative Risk	Reference
Human immunodeficiency infection	5.0–10	50–100	Wood (2000), Selwyn (1989)
Transplantation, immunosuppressant therapy	7.4	20–74	Torre (2009), Aguado (1997), Singh (2002)
Silicosis	3.0	30	Cowie (1994)
End-stage renal disease on hemodialysis	2.5	10–25	Christanopoulos (2007)
Solid-organ cancer	1.4	3–12	Kamboj (2006)
Hematological malignancy	—	40	Kamboj (2006)
Recent TB infection, within 2 y	1.5	15	Sutherland (1976)
Fibronodular changes on chest radiography	0.6	6–19	Grzybowski (1975), Cain (2008), Menzies (2008)
Tumor necrosis factor antagonists	0.4	2–4	Keane (2001), Brassard (2006), Gomez (2007)
Diabetes mellitus	0.4	2–8	Dooley (2009)
Corticosteroid therapy	—	5	Jick (2005), Brassard (2009)
Heavy alcohol use (>40 g/d)	—	3–4	Lonnroth (2008), Olin (1966)
Malnutrition, underweight (BMI <20 kg/m <sup>2</sup> )	0.3	2–3	Cigielski (2004)
Cigarette smoker (1 pack/d)	0.3	2	Bates (2007), Lin (2007)
Calcified granulomata on chest radiograph	0.2	2	Menzies (2008)
Indoor air pollution	—	2	Lonnroth (2009)
Refugee from TB endemic country, recent arrival	3.0	30	Greenway (2008)
Vitamin D deficiency	—	1.5	Wilkinson (2000), Nnoham (2008)
Age <5	0.2–0.4	2–4	Horsburgh (2004), Comstock (1974)
Low-risk reactor	0.1	1	Menzies (2008)

Source: Data from Long R, Hoepfner V, Orr P, et al. Marked disparity in the epidemiology of tuberculosis among Aboriginal peoples on the Canadian prairies: the challenges and opportunities. *Can Respir J*. 2013;20(4):223–230.

- **Autres facteurs affectant l'immunité** : Les hémopathies malignes, la chimiothérapie, le diabète sucré...
- **Facteurs génétiques** : Il est probable qu'il existe une contribution génétique à une augmentation du risque de développement de la tuberculose, plusieurs études ont identifié des gènes pouvant expliquer une susceptibilité accrue au bacille tuberculeux. Par exemple les eskimos sont plus à risque que le reste des ethnies.

## **2- Tuberculose pulmonaire commune :**

### **A- Clinique :**

On recherchera à l'anamnèse :

- Notion de contagé tuberculeux.
- Antécédents de tuberculose.
- Notion de vaccination par le BCG.
- **Les signes fonctionnels** : Toux et expectoration chroniques (Muqueuse puis purulente) pendant plus de 15 jours, parfois hémoptysies de petite abondance.
- **Signes généraux** : Fébricule à 38°C voir fièvre persistante, amaigrissement, anorexie, asthénie et sueurs nocturnes.

Les signes généraux et fonctionnels de la tuberculose classés par fréquences décroissantes sont l'asthénie (85 %), la toux (76 %), l'amaigrissement (68 %), la fièvre (59 %), l'expectoration (53 %), l'anorexie (44 %), la dyspnée (31 %), la douleur thoracique (26 %), la sueur (24 %), l'hémoptysie (22 %), la pleurésie (16 %).

**Remarque (En +)** : Dans certains cas, le tableau clinique est celui d'une maladie respiratoire aiguë avec hémoptysie, épanchement pleural, pneumothorax, infection bronchopulmonaire aiguë ne régressant pas de façon satisfaisante sous antibiothérapie usuelle, syndrome pseudo-grippal, bronchites récidivantes...

L'examen pulmonaire est souvent pauvre, parfois présence d'un syndrome cavitairé ou des signes d'épanchement si présent. Tous les autres appareils doivent être examinés à la recherche de localisations associées. Il n'y a pas de tachypnée ou d'hypoxie (Sauf dans les cas de destruction étendues) car la destruction concerne autant les alvéoles que les vaisseaux (Pas d'effets shunt).

### **B- Radiologique :**

Les anomalies évocatrices de tuberculose pulmonaire sont quasi toujours présentes (Sauf HIV) :

- Siège au niveau des sommets (Segments apicaux et dorsaux).
- Bilatéralité des anomalies.
- Association de plusieurs types d'anomalies qui peuvent être associées ou se succéder :
  - Nodules/micro-nodules.
  - Caverne avec parfois un bas fond liquidien et bronche de drainage visible.
  - Excavations ou clartés.
  - Opacités en plaque (Infiltrat).



Opacité micronodulaire et nodulaire siégeant dans la région hillo-axilaire droite circonscrivant de multiples clarté de tailles variable.



Image radiologique bilatérale a type d'opacité nodulaire occupant les 2/3 sup du poumon droit et la 1/2 sup du poumon gauche confluentes par endroit pour former de grosses opacités



Clarté sous claviculaire gauche arrondie de 4cm de diam entouré d'une paroi épaisse de 1 cm. Par ailleurs la 1/2 sup du poumon gauche est le siège d'opacité micronodulaire et nodulaire prédominante dans la région sus hilaire associées a des clartés de tailles variable. Le tout donne l'image en raquette typique de la tuberculose pulmonaire cavitaire et évolutive.

### C- Bactériologique et biologique :

Le bilan biologique est souvent sans particularités. la NFS peut montrer une anémie inflammatoire et /ou hyperplaquetose. On peut noter une hypercalcémie (Activation de la vitamine D par les macrophages).

Le diagnostic de certitude de la tuberculose pulmonaire repose sur l'examen bactériologique d'au moins deux échantillons (Généralement 3) d'expectoration dont l'un recueilli obligatoirement le matin à jeun au réveil. Si le malade ne peut cracher/toux sèche, on aura recours au tubage gastrique à jeun, qui nécessite une hospitalisation. Si la première série de 3 crachats est négative on fera une 2ème voire une 3ème série.

L'examen microscopique permet de faire rapidement le diagnostic des formes les plus contagieuses. Il est fait sur des échantillons d'expectoration (3) recueillis :

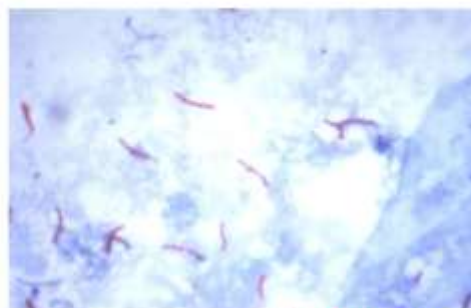
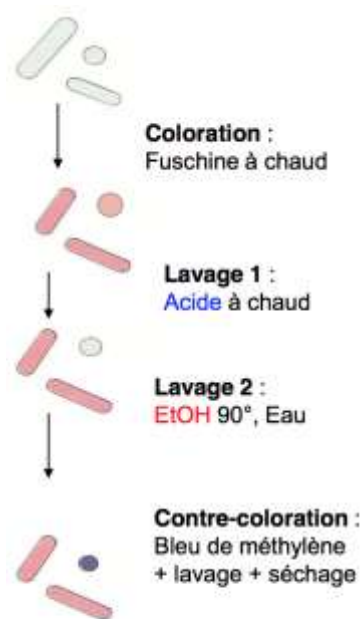
- Après la consultation, le premier échantillon (Appelé " échantillon sur place ") est recueilli sous la supervision de l'infirmier. Celui-ci doit lui expliquer que l'expectoration doit se faire après un effort de toux profond et vigoureux afin de ramener des mucosités bronchiques.
- Un deuxième prélèvement (Appelé échantillon matinal) recueilli par le malade lui-même à domicile le matin à jeun, au réveil, et ramené dans la journée par le malade dans le service où il a consulté le plus tôt possible. Le prélèvement doit être fait dans un endroit aéré et isolé.
- Un troisième prélèvement est fait sur place à la consultation quand le malade rapporte le 2<sup>ème</sup> échantillon (Selon le guide national, le 3<sup>ème</sup> prélèvement est réalisé si les deux échantillons recueillis sont jugés insuffisants : volume inférieur à 2 cc, absence de parcelles purulentes).

**Remarque :** Dans certains pays, si la personne ne peut expectorer, on a recours au lavage broncho-alvéolaire ou surtout à l'induction des crachats (Inhalation d'une solution hypertonique), qui est mieux toléré.

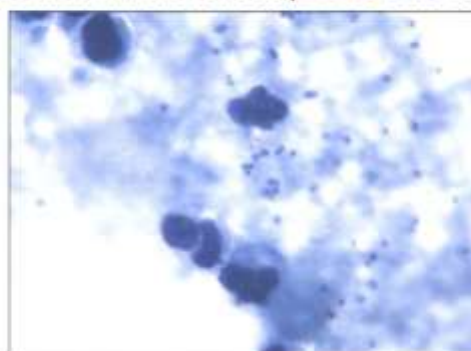
Les espèces du genre Mycobacterium sont très difficilement colorées par la coloration de Gram. Le principe des colorations des mycobactéries (Ziehl-Neelsen, auramine) est basé sur la propriété d'acido-alcoolo-

résistance. Les solutions de coloration doivent être préparées avec de l'eau stérile (des mycobactéries sont parfois présentes dans l'eau du robinet).

Par la technique de référence de Ziehl-Neelsen à chaud, le frottis est coloré par une solution de fuch sine phéniquée. Après décoloration par un mélange acide-alcool, la lame est rincée à l'eau distillée stérile puis contre-colorée par une solution de bleu de méthylène. Les frottis sont ensuite rincés à l'eau distillée puis séchés à l'étuve.



*Mycobacterium tuberculosis* (alcoolo-acido-résistante)



*Neisseria meningitidis* (non acido-résistante)

L'observation est effectuée à l'objectifx 100 à l'immersion. Les mycobactéries colorées par la fuch sine phéniquée apparaissent en rouge vif sur le fond bleu de la préparation (débris cellulaires, mucus, bactéries commensales).

L'examen se fait d'une manière systématique en observant successivement les champs microscopiques de trois longueurs de frottis (La lame est divisée en un tiers supérieur, un tiers moyen et un tiers inférieur, chaque tiers contenant 100 champs). L'ensemble des trois longueurs correspond à 300 champs microscopiques environ. Le nombre total de bacilles alcoolo-acido résistants visibles est reporté sur le registre soit par nombre de champs examinés (100 champs ou 300 champs) soit par champ quand leur nombre est important et plus ou moins le même dans tous les champs examinés.

Statut du frottis	Nombre de bacilles observés par nombre de champs microscopiques	Résultat de la microscopie
Frottis négatif	0 bacille sur 300 champs	(0)
Frottis douteux	1 à 9 bacilles sur 300 champs	Douteux, Refaire l'examen
Frottis positif faible	10 à 99 bacilles sur 100 champs	(1+) ou (+)
Frottis positif moyen	1 à 10 bacilles par champ, (moyenne sur 10 champs)	(2+), ou (++)
Frottis positif riche	>10 bacilles par champ, (moyenne sur 10 champs)	(3+), ou (+++)

**Remarque :** La PCR (Polymerase Chain Reaction) peut apporter un élément au diagnostic grâce à l'amplification de fragments de gènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*. Dans l'état actuel des méthodes disponibles et de leur coût, les méthodes dérivées de la PCR n'ont pas leur place dans le cadre du Programme National de lutte contre la Tuberculose.



- **Place de la culture :** La mise en culture des échantillons d'expectoration sur milieu de Loewenstein Jensen permet de poser le diagnostic de tuberculose lorsque les premiers examens microscopiques sont négatifs. Mais les laboratoires qualifiés pour faire des cultures ne sont pas toujours accessibles en Algérie.

Le milieu solide le plus utilisé pour l'ensemencement des produits pathologiques est le milieu de Loewenstein-Jensen à base d'œuf et qui contient un antiseptique, incubé à 37°C. Les milieux sont observés une fois par semaine pendant au moins 8 semaines. L'observation des cultures durant la première semaine permet de mettre en évidence une contamination par des bactéries commensales. Dès l'apparition de colonies, un frottis coloré par la méthode de Ziehl-Neelsen est effectué pour vérifier la présence de BAAR avant de déclarer la culture positive. Le nombre de colonies est rapporté ainsi que le délai d'apparition de la culture.

Sur milieu de Loewenstein-Jensen, les colonies des mycobactéries de la tuberculose apparaissent après 3 à 6 semaines d'incubation en fonction de la densité microbienne de l'échantillon. Les colonies, lisses et couleur crème sur les cultures jeunes, deviennent beiges, rugueuses, à bords irréguliers en « chou-fleur », dites eugoniques. **La culture permet de réaliser l'antibiogramme, surtout chez les malades déjà traités.**

Au 28<sup>ème</sup> jour, une réponse au médecin traitant est établie, les tubes de culture sont remis à l'étuve pendant encore 15 jours, certains bacilles se multiplient lentement. La 2<sup>ème</sup> lecture s'effectue après 42 jours d'incubation, si la culture devient positive, la réponse au médecin est faite comme précédemment. Par contre, si elle est toujours négative, les tubes sont remis à l'étuve pour 1 mois supplémentaire. La 3<sup>ème</sup> lecture s'effectue Au 70<sup>ème</sup> jour, si aucune pousse n'est notée, la culture est déclarée définitivement négative et les tubes sont jetés.

**Remarque :** Dans les pays non endémique, il est nécessaire de différencier les mycobactéries atypiques de ceux du complexe tuberculosis. Cette étape n'est réalisée qu'après contrôle microscopique de la présence de BAAR sur les milieux de culture. Deux techniques sont actuellement disponibles : hybridation en milieu liquide et immunochromatographie. Par la suite il s'agit d'identifier quelle espèce du complexe tuberculosis est en cause, grâce en première intention à des épreuves phénotypiques (moins coûteuses) ou moléculaires.

Les cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif, qui sont les plus nombreux, représentent 75 à 85% des cas de tuberculose pulmonaire. Les cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif, qui ne représentent que 15 à 25% des cas de de tuberculose pulmonaire, ont pour la plupart une culture positive au moins.

Si les premiers examens microscopiques sont négatifs et qu'un laboratoire de culture n'est pas aisément accessible, il est recommandé devant la persistance des symptômes respiratoires et des signes radiologiques compatibles avec le diagnostic de tuberculose de prescrire une antibiothérapie non spécifique pendant 10 jours au moins et de recueillir à nouveau deux échantillons d'expectoration après deux semaines, puis à nouveau après quatre semaines.

## **D- Poser le diagnostic :**

Les critères de diagnostic des cas de tuberculose pulmonaire selon leur statut bactériologique initial à appliquer selon le manuel de lutte contre la tuberculose 2011 sont :

- **Les cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif (75-85% des cas) :** Ils répondent à l'un des trois critères suivants :

- Au moins deux frottis positifs.
- Un seul frottis positif associé une image radiologique compatible avec le diagnostic de tuberculose pulmonaire active.
- Un frottis positif associé à une culture positive.

- **Les cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif (15-25% des cas) :** Leur diagnostic implique l'analyse des anomalies observées sur la radiographie du thorax :

- Si les lésions non cavitaires sont peu étendues et d'évolutivité douteuse : Ce qui est le cas le plus fréquent, les critères de diagnostic dépendent de la disponibilité de la culture.
  - Si la culture est disponible : Au moins une culture positive sur les échantillons initiaux (En attendant les résultats de la culture, répéter toutes les 2 semaines l'examen de deux frottis d'expectoration).
  - Si la culture n'est pas disponible : Deux séries de deux échantillons d'expectoration recueillis à 2 semaines d'intervalle avec des frottis négatifs (Et donc en tout au minimum 6 crachats analysés), associées à deux radiographies thoraciques (L'une initiale, la seconde prise après 2 à 4 semaines) suggérant l'évolutivité ou l'extension des lésions. La décision revient à 3 médecins spécialistes pneumo-phtisiologues.
- Si les lésions non cavitaires sont étendues, évolutives, menaçant parfois la vie du malade : Les critères de diagnostic dépendent du contexte clinique :
  - Contexte de miliaire aiguë fébrile, associée ou non à des signes méningés : Le diagnostic est retenu et décision du début du traitement.
  - Contexte de déficit immunitaire (diabète sucré, corticothérapie au long cours, traitement immunosuppresseur, co-infection par le VIH) : Deux frottis négatifs suffisent pour commencer le traitement, après avoir éliminé une infection pulmonaire non tuberculeuse.

### E- Diagnostic différentiel :

- Pathologies infectieuses :
  - Pneumonies bactériennes surtout les nécrosantes.
  - Infections fongiques (Aspergillome par exemple).
- Pathologies tumorales :
  - Cancer bronchique.
  - Métastases pulmonaires.
- Pathologies inflammatoires :
  - Polyangéite granulomateuse « Maladie de Wegener ».
  - Polyarthrite Rhumatoïde (PR).

### F- Evolution/complications :

Sous traitement, on peut assister :

- A une évolution favorable : Guérison avec peu ou pas de séquelles.
- A une évolution défavorable :
  - Dans l'immédiat :
    - Hémoptysie : Qui peut être cataclysmique.
    - Pneumothorax, hydro-pneumothorax voir pyo-pneumothorax.
  - A long terme :
    - Greffe aspergillaire sur une anomalie cavitaire séquellaire.
    - Insuffisance respiratoire chronique par séquelles étendues.
    - Dilatation des bronches séquellaires.
    - Rechute.

**Remarque :** L'hémoptysie peut aussi être notée après guérison, par une dilatation de bronche séquellaire, rupture d'un vaisseau de la paroi d'une ancienne cavité tuberculeuse, par une infection fongique ou bactérienne (Aspergillome ++) d'une ancienne cavité, d'une broncho-lithiase...

### 3- Miliaire tuberculeuse :

Le terme « Miliaire » (Dérive des « grains de mil », des céréales) est un terme radiologique, se définissant par des opacités punctiformes, micro-nodulaires ou nodulaires disséminés au niveau des deux champs pulmonaires. Elle peut être tuberculeuse, mais aussi carcinomateuse, staphylococcique...

La miliaire tuberculeuse ou miliaire aiguë fébrile est une tuberculose aiguë sévère disséminée qui atteint tous les organes et ne se limite pas aux poumons. Elle est souvent associée à une localisation méningée qu'on doit rechercher systématiquement. Elle est classée avec les miliaires extra-pulmonaires (10%).

Elle s'observe surtout chez l'enfant et met en jeu le pronostic vital. C'est donc une urgence diagnostique et thérapeutique, sans nécessité de preuve bactériologique (La recherche de BK est souvent négative et ne doit en aucun cas retarder le traitement). La vaccination par le BCG est le meilleur moyen de prévention.

**Remarque :** La miliaire peut apparaître durant la phase anté-allergique, c'est-à-dire 3 à 12 semaines après l'infection, suite à une inhalation massive de BK et/ou une immunodéficience. C'est ce qui se voit le plus couramment dans les zones d'endémie. Dans les zones à faible prévalence c'est plutôt le sujet âgé ou lors d'une co-infection au HIV, par réactivation. Le bacille atteint la circulation à partir d'une lésion tuberculeuse qui érode progressivement un vaisseau sanguin et s'y répand.

#### A- Tableau clinique :

Le diagnostic de la miliaire tuberculeuse est avant tout radio-clinique. Elle revêt un tableau à début aiguë, le plus souvent chez l'enfant. Les signes généraux apparaissent en 1<sup>er</sup> puis les autres symptômes selon la dissémination dans les différents organes. A l'interrogatoire on note :

- Présence de notion de contagé.
- Absence de vaccination par le BCG.
- **Signes généraux :** Fièvre élevée, asthénie profonde.
- **Signes respiratoires :** Dans les formes hypoxémiantes, on note une dyspnée avec tirage et cyanose.
- **Signes extra-respiratoires :** Troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhées... Céphalées, signes d'irritation méningée (Confusion, photophobie, paralysie du III et du VI, atteinte des nerfs crâniens...).

L'examen physique pleuropulmonaire est pauvre, on retrouve une polypnée et une désaturation dans les formes hypoxémiantes.

Parfois on retrouve un syndrome d'épanchement pleural liquidien. Une hépatomégalie, une splénomégalie et un syndrome méningé (Raideur de la nuque, convulsions) peuvent être retrouvés.

**Remarque (En +) :** La miliaire froide : Il s'agit d'une tuberculose hépatique, splénique et hématopoïétique qui réalise un tableau bien particulier survenant principalement chez les sujets âgés dont l'immunodépression modérée favorise le développement d'une tuberculose ou d'une infection tuberculeuse chez des sujets ayant un antécédent de tuberculose quiescente après une prise en charge qui n'a pas éradiqué les bacilles de leur organisme, ou ayant été récemment infectés au contact de malades tuberculeux dans des centres de long séjour.

La symptomatologie est très lentement progressive, consomptive et prolongée, peu fébrile et paucisymptomatique, d'où l'appellation de « miliaire froide ». La radiographie du thorax peut sembler normale. La méningite et le tubercule de Bouchut sont généralement absents. Une discrète hépatosplénomégalie est souvent la seule anomalie constatée à l'examen clinique.

Une pancytopenie, des réactions leucémoïdes et des anomalies de la lignée granulocytaire peuvent être constatées. L'examen de la moelle osseuse peut montrer des lésions granulomateuses et l'examen

microscopique la présence de bacilles tuberculeux à l'examen direct et en culture. La biopsie du foie met en évidence des lésions granulomateuses dans 75 % des cas.

Globalement, le diagnostic de cette entité est difficile et il n'est trop souvent porté qu'à l'autopsie.

## B- Radiologie :

On retrouve dans 85% des cas la forme typique, c'est-à-dire de multiples opacités denses punctiformes et/ou micronodulaires et/ou nodulaires diffuses uniformément réparties sur les 2 champs pulmonaires de façon bilatérale et symétrique, donnant un aspect de grains de mil. Une réaction pleurale peut être associée (Emoussement du cul de sac costo-diaphragmatique).

Parfois, une cardiomégalie (Augmentation de l'indice cardio-thoracique), peut être notée si un épanchement péricardique est associé (Atteinte péricardique)

**Remarque :** Le terme « miliaire » est le plus souvent utilisé pour désigner la miliaire hématogène, c'est-à-dire la dissémination par le sang. Parfois, la diffusion est bronchogène (Dissémination par les bronches) par rupture intra-bronchique d'une caverne riche en BK, les lésions sont le plus souvent localisées. L'aspect à la radiographie dans ce cas est plutôt asymétrique (Voire unilatéral) avec présence d'une caverne tuberculeuse.



## C- Bilan systématique :

A la recherche des autres localisations :

- **Fond de l'œil :** Qui a pour but :
  - De rechercher des signes d'hypertension intracrânienne (Œdème papillaire) : Contre-indiquant la ponction lombaire.
  - De rechercher des lésions caractéristiques : Les tubercules de Bouchut. Ce sont des taches jaunâtres pouvant devenir blanchâtres de 1 à 3 mm de diamètre, arrondies légèrement en relief, à bords flous. Ils signent une atteinte rétinienne (Confirment le diagnostic).
- **Ponction lombaire :** Réalisée même en dehors de signes d'appel méningés.

Si méningite tuberculeuse le liquide sera :

- **Macroscopie :** Clair.
- **Biochimie :** Hyper-albuminorachie (>1g/l), hypoglucorachie et pauvre en chlorures.
- **Cytologie :** Richesse en lymphocytes, 30 à 300 éléments.
- **Bactériologie :** Recherche de BK à l'examen direct et en culture.





- **Recherche de BK dans les urines (Positif dans 25% des cas) :** Examen direct et culture.
- **Si autres localisations évidentes :**
  - **Ponction biopsie pleurale avec étude anatomopathologique :** Si épanchement à la radiographie.
  - **Ponction biopsie du foie :** Si hépatomégalie. L'étude anatomopathologique met en évidence un granulome dans 70 à 80% des cas mais le BK n'est mis en évidence que dans 25 à 40% des cas.

**Remarque :** Des hémocultures peuvent être réalisées mais elles ont pour but d'éliminer une infection à germe banal (Staphylococcus par exemple), et non pas de mettre en évidence les BK.

**Remarque<sup>2</sup> :** Les organes les plus touchés durant la miliaire sont le foie, les poumons, la moelle osseuse, les reins, les surrénales et la rate.

## D- Autres examens complémentaires :

Ils ne doivent en aucun cas faire retarder le traitement :

- **L'IDR à la tuberculine :** Positive dans 50 à 75% des cas.
- **Recherche de BK dans les crachats ou tubage gastrique :** A l'examen direct (Positif dans 20 à 25% des cas) + culture (Positif dans 30 à 65% des cas), c'est une forme pauci-bacillaire.
- **Biologie :** Leucopénie ou leucocytose, anémie, hyponatrémie, augmentation de la concentration sérique des phosphatases alcalines, de la bilirubine et des transaminases...

## E- Diagnostics différentiels :

- **Devant une miliaire fébrile :** Elle peut avoir une origine virale, staphylococcique ou carcinomateuse. Il existe d'autres miliaires (Parasitoses, mécaniques, miliaire des pneumoconioses...).
- **Devant une méningite à liquide clair :** Elle peut être d'origine :
  - Virale.
  - Bactérienne décapitée.
  - Méningite cryptococcique (Sujet HIV).

## F- Evolution :

L'évolution est favorable en cas de traitement adéquat non retardé (Quoi que décès dans 29 à 64% des cas selon les études). Cependant, elle est défavorable en absence de traitement avec risque de décès ou de séquelles méningées.

## G- Traitement :

Le traitement a pour but de sauver le malade, de stériliser tous les foyers infectieux ainsi que d'éviter les séquelles.

- **Moyens :**
  - **Mesures de réanimation spécifique :**
    - Voies d'abord.
    - Oxygénothérapie à fort débit (3-6L/mn) en position demi-assise de sécurité.
  - **Corticothérapie :** A 0,5mg/kg/j pendant 4 semaines à dose dégressive.

- **Traitement antituberculeux** : Même en l'absence de preuves bactériologiques, on applique le régime 2RHZE/4RH. Chez l'enfant, en cas de méningite tuberculeuse associée ou non à une miliaire, l'éthambutol est remplacé par la streptomycine. On applique le régime 2SRHZ/4RH.
- **Indications** :
  - **Forme simple** : Traitement antituberculeux seul.
  - **Forme asphyxiante** : Oxygénothérapie + Corticothérapie + traitement antituberculeux.
- **Surveillance** :
  - **Clinique** : Dyspnée et constantes vitales : Température, tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, saturation en oxygène (> 90% à l'air ambiant pour être acceptable).
  - **Signes d'intolérance** : Effets secondaires du traitement.

## 4- Autres tuberculoses extra-pulmonaire :

La tuberculose extra-pulmonaire se définit comme une maladie infectieuse non contagieuse due à la multiplication et au développement du BK en dehors des poumons (Mais peut être associée à une tuberculose pulmonaire). Leur fréquence sont en augmentation constante (Au dépens de la tuberculose pulmonaire comme vu précédemment), les plus fréquentes sont la tuberculose ganglionnaire (> 50%) et pleurale (>20%), puis dans un ordre décroissant l'ostéo-articulaire, l'uro-génitale, la méningée...

Les localisations extra pulmonaires ont un pronostic vital ou fonctionnel différent selon les sites atteints. Cette classification est importante pour choisir le régime thérapeutique approprié. On distingue :

- **Les formes sévères** : Les formes aiguës disséminées (miliaire, méningite, et méningo-miliaire), péricardite, tuberculose vertébrale (mal de Pott), et tuberculose rénale.
- **Les formes communes** : Pleurale (Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse), ganglionnaire, tuberculose osseuse et ostéo-articulaire (rachis exclu), péritonite à forme ascitique, tuberculose intestinale, autres localisations viscérales, tuberculose de la peau et des muqueuses.

Elles réalisent un problème diagnostique (Souvent présomptif) et thérapeutique, certaines localisant nécessitant beaucoup plus qu'un traitement médical. La vaccination par le BCG reste la pierre angulaire pour protéger contre les formes graves de la tuberculose extra-pulmonaire.

### A- Diagnostic de certitude et présomptif :

En matière de tuberculose cependant, il faut distinguer :

- **Le diagnostic de certitude (Cas prouvés)** : Repose sur des critères de certitude (bactériologiques ou anatomo-pathologiques) :
  - **Preuve bactériologique** : Il s'agit de mettre en évidence le BK :
    - **A l'examen direct** : Notamment pour le frottis du culot de centrifugation urinaire et le LCR.
    - **Par la culture** : Sur prélèvement :
      - Liquides : Epanchement des séreuses, suc ganglionnaire, pus d'une adénite ou d'un abcès froid, urines.
      - Solides : Biopsie tissulaire.
  - **Preuve anatomopathologique** :
    - **Follicules caséux** : Granulome centra d'une nécrose caséuse à l'examen histologique d'une biopsie tissulaire (Selon d'autres sources, il n'est pas spécifique à 100%).
    - **Caséum** : Sur un prélèvement de pus, confirmé par la coloration hématoxyline-éosine.

- **Le diagnostic de présomption** : Fondé sur des critères de présomption cliniques, radiologiques ou biologiques, en l'absence de critères de certitude.

- **Tableau radio-clinique compatible** :

- **Signes généraux chroniques** : Asthénie, amaigrissement, anorexie, sueurs nocturnes, fièvre vespérale...
- **Imagerie évocatrice** : Radiographie du thorax, échographie, UVI (Urographie intraveineuse), TOGD (Transit œso-gastro-œsophagien), TDM, IRM...

- **Cytologie et/ou histologie en faveur** : Granulome tuberculoïde sans nécrose caséuse, lymphocytose...

- **Positivité de l'IDR à la tuberculine.**

- **Éliminer les diagnostics différentiels.**

- **Le diagnostic de suspicion** : Qui n'est qu'un élément d'orientation anamnestique ou clinique, et qui doit entraîner la mise en œuvre des moyens du diagnostic de certitude.

## B- Examens complémentaires :

Ils dépendent de la localisation suspectée :

- **Adénopathie périphérique** : Ponction aspiration à l'aiguille, biopsie ganglionnaire...
- **Plèvre** : Ponction et biopsie pleurale.
- **Péritoine** : Ponction d'ascite, biopsie péritonéale.
- **Péricarde** : Ponction, biopsie péricardique.
- **Méninges** : Ponction lombaire.
- **Rein** : Recueil de trois culots urinaires.
- **Appareil Uro-génital** : Recueil du flux menstruel, biopsie de l'endomètre, biopsie de l'épididyme, UIV...
- **Os et articulations** : Biopsie osseuse, biopsie synoviale.
- **Autres** : Ponction-aspiration d'un abcès froid, biopsie cutanée et muqueuse, biopsie hépatique...

## C- Evolution :

- **Evolution favorable** : Guérison sans ou avec séquelles minimales (Cicatrice rétractile, chéloïde, épaississement pleural avec une fonction respiratoire conservée...).

- **Evolution défavorable** :

- **Pronostic vital engagé** : Il se pose surtout devant les formes sévères : Miliare asphyxiante, méningo-encéphalite, et tamponnade cardiaque (Adiastolie aiguë).
- **Pronostic fonctionnel engagé** : Toutes les atteintes de TEP peuvent garder des séquelles, compromettant la fonction de l'organe atteint : Insuffisance rénale, stérilité, péricardite constrictive, pachypleurite, insuffisance respiratoire...

## D- Forme ganglionnaire (Adénite tuberculeuse) :

C'est la forme la plus fréquente. Cliniquement, elle se présente par des signes généraux (Amaigrissement, asthénie, anorexie, sueurs nocturnes...) d'évolution chronique chez un enfant ou un adulte jeune. Elle est plus fréquente chez les femmes.

A l'examen clinique, l'atteinte est le plus souvent localisée aux chaînes ganglionnaires cervicales ou en supra-claviculaire, mais toutes les chaînes peuvent être atteintes. L'adénopathie tuberculeuse (Ou les adénopathies) se caractérise par :

- Un aspect érythémateux de la peau en regard, avec parfois fistulisation.
  - Elle est douloureuse à la palpation.
  - Elle est fluctuante, de consistance molle.
- **Le diagnostic de présomption :**
    - IDR à la tuberculine positive.
    - Présence de lymphocytes à la cytoponction.
    - Granulome tuberculoïde sans nécrose caséuse à l'étude de la biopsie ganglionnaire.
    - Elimination des diagnostics différentiels.
  - **Diagnostic de certitude :**
    - Caséum à la cytoponction.
    - Granulome tuberculeux à la biopsie exérèse.
    - Culture de BK positive à partir du suc ganglionnaire et/ou d'un fragment de biopsie.

**Remarque (En +) :** Elle peut concerner les ganglions profonds et être asymptomatique ou entraîner des troubles ventilatoires (Atélectasie) par compression des bronches voire de la trachée chez l'enfant, ou fistuliser dans un ganglion et être responsable d'une miliaire bronchogène. Elles peuvent aussi, chez l'enfant, être responsable d'une compression veineuse (Syndrome cave) ou lymphatique (Compression du canal thoracique avec épanchements chyleux).

## E- Forme pleurale (Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse) :

2<sup>ème</sup> forme la plus fréquente, se voit plutôt chez l'homme jeune. Elle peut être due à une invasion primitive de la plèvre par le BK (Qui peut être associée à une tuberculose pulmonaire) suite à une infection ou par rupture d'une tuberculose pulmonaire au niveau pleural. Dans le 1<sup>er</sup> cas on parle de pleurésie séro-fibrineuse, dans le second cas, on parle d'empyème.

Cliniquement, elle se présente par des signes généraux (Amaigrissement, asthénie, anorexie, fièvre vespérale...) d'évolution chronique avec douleur basi-thoracique de type pleural.

A l'examen clinique on retrouve un syndrome d'épanchement pleural liquidien (Triade de trousseau).

- **Diagnostic de présomption :**
  - IDR à la tuberculine positive.
  - **Ponction pleurale :** Liquide clair, jaune citrin, exsudatif et lymphocytaire. L'adénosine désaminase (ADA) ainsi que l'interféron gamma sont élevés (Tests spécifiques et sensibles, surtout pour l'INF).
  - **Biopsie pleurale :** Granulome tuberculoïde sans nécrose caséuse.
- **Diagnostic de certitude :**
  - **Biopsie pleurale :** Granulome tuberculoïde avec nécrose caséuse (Fait le diagnostic dans 80% des cas).
  - **Bactériologie :** Culture positive du liquide pleural et/ou des fragments de biopsie pleurale (Uniquement dans 25-40% des cas). Le BK n'est qu'exceptionnellement mis en évidence à l'examen direct (L'utilisation de la PCR permet de mieux mettre en évidence les BK).

**Remarque :** Avant de réaliser une biopsie pleurale, il faudra veiller à réaliser un bilan d'hémostase (Geste invasif). Celle-ci se réalise sous anesthésie locale. Après réalisation de la biopsie, un fragment doit être fixé dans du formol pour l'étude anatomopathologie et un autre fragment doit être prélevé sans fixation pour l'étude bactériologique.

La biopsie pleurale se fait à l'aveugle et on peut donc prélever des fragments de plèvre saine, ce qui ne doit pas éliminer le diagnostic. On devra avoir recours à d'autres biopsies voire à la thoracoscopie pour permettre une biopsie sous contrôle de la vue.

## F- Autres formes (En +) :

- **La tuberculose uro-génitale :** L'atteinte du système génito-urinaire provient d'une propagation bacillaire à partir des reins, bien qu'une dissémination hématogène soit possible. La tuberculose urogénitale peut atteindre les reins, les uretères, la vessie et l'urètre, et les organes génitaux chez l'homme en raison des rapports étroits entre les appareils urinaire et génital. En revanche, chez la femme, il n'y a pas de rapport entre tuberculose urinaire et génitale, et l'atteinte génitale sans atteinte rénale est beaucoup plus fréquente que chez l'homme.

- **Urinaire :** Les symptômes urinaires sont habituellement discrets (Pollakiurie, brûlures mictionnelles, pyurie rarement hématurie), ce qui explique les lésions importantes constatées lors du diagnostic. Une pyurie aseptique doit faire suspecter le diagnostic.
- **Génital (Homme) :** Masse scrotale plus ou moins douloureuse le plus souvent.
- **Génital (Femme) :** Douleurs pelviennes, des irrégularités menstruelles, une infertilité.

- **Abcès froid :** Forme rare de tuberculose extra-pulmonaire, c'est une collection purulente se formant lentement, sans douleur dans le tissu cellulaire. La réaction inflammatoire est faible ce qui explique que l'abcès n'est pas « chaud ». Il peut être secondaire à une tuberculose ostéo-articulaire extériorisée.

- **Tuberculose surrénalienne :** La tuberculose des surrénales est responsable d'une destruction partielle ou complète de la surrénale qui entraîne une diminution de sécrétion des gluco- et minéralocorticoïdes. C'est la seconde cause de maladie d'Addison après l'étiologie auto-immune.

- **Les tuberculomes intra-crâniens :** Lésion focale augmentant progressivement de volume et responsable de signes neurologiques en foyer, bien qu'une hypertension intracrânienne sans atteinte focale soit possible.

## F- Traitement :

- **Buts :**

- Sauvegarder le pronostic vital.
- Eradiquer l'infection.
- Eviter les séquelles (Préserver le pronostic vital).

- **Moyens :**

- **Traitement anti-tuberculeux (Voir plus loin).**
- **Traitements adjuvants :**
  - **Corticoïdes (3-6 semaines) :**
    - Séreuses très inflammatoires (Péricardite, ascite, pleurésie).
    - Méningo-miliaire hypoxémiant.
    - Adénopathie périphérique volumineuse pseudolymphomateuse.
    - Formes urétérales (Sténosantes).

- **Ponction-évacuation :**
  - Abscesses froides, adénites, suivies d'une injection de streptomycine in-situ.
  - Séreuses.
- **Kinésithérapie :** Respiratoire ou articulaire.
- **Chirurgie :** Pour des raisons esthétiques et/ou fonctionnelles :
  - Abscesses froides.
  - Adénopathie persistante à la fin d'un traitement.
  - Décortication pleurale, péricardectomie.
  - Formes ostéo-articulaires, uro-génitales, intestinales...
  - De façon exceptionnelle, on peut être amené à poser l'indication d'une exérèse dans un cas de tuberculose pulmonaire localisée, à bacilles résistants.

## **5- Tuberculose de l'immunodéprimé (En +) :**

La symptomatologie de tuberculose de l'immunodéprimé dépend de l'importance et de la nature de l'immunodépression. Par exemple, chez le sujet HIV positif avec un taux de CD4 > 200/mm<sup>3</sup>, l'expression clinique et radiologique est comparable à celle qui est observée chez le sujet sain.

Si l'immunodépression est sévère, les lésions granulomateuses et nécrotiques ne se forment pas, et ne sont donc pas retrouvées par l'étude anatomopathologique. Au plan radiologique, les lésions nécrotiques responsables d'infiltrats excavés ne sont pas vues, les lésions sont atypiques et d'évolution rapide ce qui rend le diagnostic très difficile (Diagnostic différentiel avec d'autres infections bactériennes). On note par ailleurs une négativité de l'IDR (Logique).

La fièvre et les signes généraux sont quasi-constants (Sauf si prise de corticothérapie qui peut masquer la fièvre), mais on note une plus grande fréquence des formes extra-pulmonaires (Miliaire compris).

## **IV- Chimiothérapie anti-tuberculeuse :**

Le traitement de la tuberculose, fondé sur une chimiothérapie spécifique, a un double objectif, individuel et collectif :

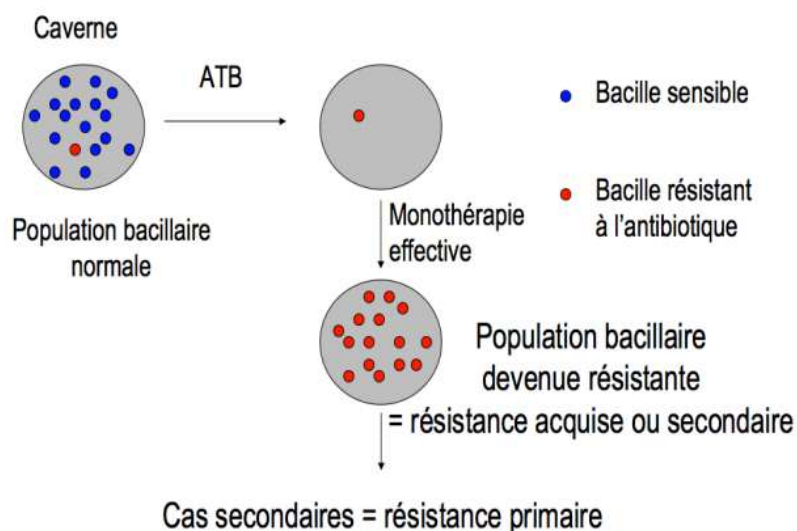
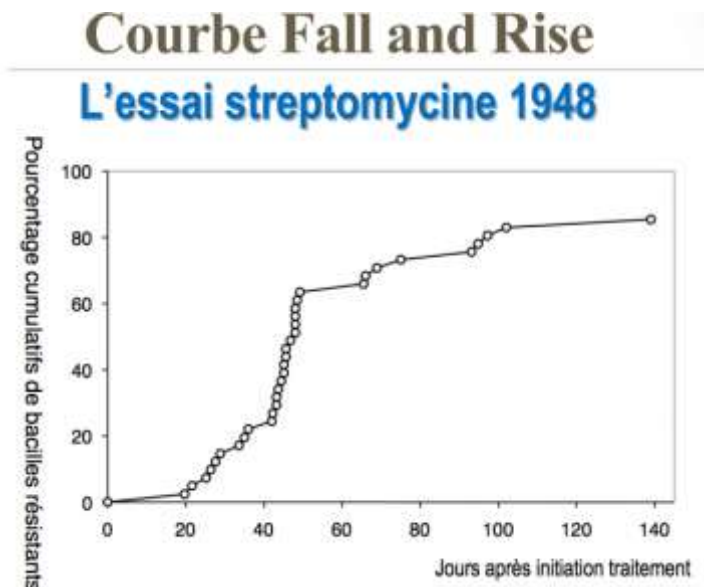
- **Au plan individuel :** Il guérit les malades atteints de tuberculose.
- **Au plan collectif :** Il empêche la transmission de la maladie dans la collectivité et la contamination de sujets sains, en stérilisant les sources d'infection. Il prévient aussi l'émergence ou l'amplification de la résistance du bacille aux antibiotiques.

A ce titre, la chimiothérapie spécifique représente la meilleure des mesures de prévention de la tuberculose. Celle-ci se base sur :

- **Un traitement prolongé :** S'explique par la notion du temps de latence. Après 6 à 24 H de contact in vitro et in vivo avec des antibiotiques, la plupart des bacilles tuberculeux ne reprenaient leur croissance que 2 à 10 jours après la disparition de la drogue du milieu de culture ou de la lésion. Il s'agit d'un mécanisme de défense où certaines populations bactériennes diminuent voire arrêtent leur multiplication par la présence d'un environnement défavorable pour la reprendre une fois l'environnement plus favorable (C'est un peu le même principe que le passage à l'état dormant lors de l'activation de la réponse immunitaire). L'utilisation d'une antibiothérapie au long cours éradique ces populations lorsqu'elles sortent périodiquement de cet état.
- **La prise unique par jour :** Du fait de la lenteur de croissance (20h).

- **L'association de plusieurs antituberculeux :** S'explique par les résistances acquises, illustrée par la courbe de « Fall and Rise ». On dénombre des mutants résistants à tel ou tel antibiotique sans jamais avoir été en contact avec lui. L'utilisation d'un seul antibiotique entraîne la sélection de ces mutants résistants qui vont transmettre ce caractère à tous les bacilles issus de leur multiplication.

De plus, l'utilisation de multiples antibiotiques aide à éliminer les bactéries contenues dans les macrophages et le caséum qui sont à multiplication plus lente.



Par ailleurs, l'association des antibiotiques joue un rôle préventif sur la résistance primaire ou initiale, c'est-à-dire la contamination d'un sujet sain, jamais traité, par un tuberculeux incorrectement traité infecté par des bacilles résistants.

## 1- Historique :

Dès l'antiquité et pendant le moyen âge d'innombrables médications ont été essayées d'origine végétale, animale ou minérale, le régime lacté, les diurétiques, les opiacés... Le changement d'air a toujours été considéré comme une condition nécessaire à l'amélioration de l'état des tuberculeux. La cure de repos était le traitement le plus courant contre la tuberculose jusqu'à ce que les traitements antibiotiques soient mis au point dans les années 1950. Au 19<sup>ème</sup> siècle, la preuve selon laquelle la tuberculose était contagieuse a conduit à des initiatives coordonnées pour isoler les personnes atteintes dans des sanatoriums, des hôpitaux spécialisés où les patients pouvaient se reposer, prendre l'air et suivre un bon régime alimentaire.

La collapsothérapie était une autre forme de traitement. Il consistait à réaliser un affaissement du poumon (Pneumothorax thérapeutique), maintenu par la mise en place de billes de lucite. Le recours à la collapsothérapie a été enregistré pour la première fois à Ingersoll en Ontario en 1898 et a été utilisé avec le repos comme traitement jusqu'en 1947.

La streptomycine a été découverte en 1944 par Selman Waksman. Il s'agissait du premier antibiotique ciblé qui pouvait tuer la bactérie responsable de la tuberculose. Cet antibiotique et d'autres ont été utilisés par la suite (Isoniazide en 1952) de façon généralisée afin de lutter contre la tuberculose dans les années 1950. Le traitement entre 1955-1965 était médico-chirurgical pour devenir purement médical après 1965.





## 2- Définitions :

- **Bacille multi-résistant (MDR) :** Résistance du bacille de la tuberculose aux deux antibiotiques majeurs que sont l'Isoniazide et la Rifampicine au moins.
- **Bacille ultrarésistant (XDR) :** Multi résistance bactérienne définis par la résistance à l'Isoniazide et à la rifampicine associée à une résistance à deux antibiotiques de réserve : une quinolone, et un antibiotique injectable : Kanamycine, Amikacine ou capréomycine.
- **Abandon :** Malade arrêtant spontanément la prise de ses médicaments avant la fin du traitement.
- **Reprise évolutive :** Marquées par la réapparition des bacilles dans l'expectoration des malades qui ont prématurément interrompu leur traitement de première ligne pendant une durée de deux mois consécutifs ou plus après avoir reçu un mois de traitement ou plus.
- **Echec :** Malade dont les frottis redeviennent ou sont encore positifs au 5<sup>ème</sup> mois de traitement ou plus.
- **Rechute :** Il s'agit, pour les cas de tuberculose pulmonaire, de cas déjà traités par le régime de première ligne, déclarés guéris et qui présentent à nouveau une tuberculose pulmonaire évolutive prouvée par deux examens bactériologiques positifs (Microscopie ou culture) ou par une détérioration radiologique avec un seul examen bactériologique positif.
- **Tuberculose chronique :** Cas où il y a échecs ou rechutes d'un traitement de deuxième ligne.
- **EHS :** Etablissement Hospitalier Spécialisé.
- **EPH :** Etablissement Public Hospitalier.
- **EPSP :** Etablissement Public de Santé de Proximité regroupant polycliniques, centres de santé et salles de soins situés dans un territoire donné (Daira).

## 3- Médicaments utilisés :

Les médicaments antituberculeux se divisent en deux groupes : Les médicaments essentiels et les médicaments de réserve.

### A- Les médicaments essentiels :

Les médicaments essentiels utilisés en Algérie sont au nombre de cinq, les quatre premiers possèdent, à des degrés divers, trois propriétés principales : ils sont bactéricides, stérilisants et capables de prévenir l'émergence de bacilles résistants lorsqu'ils sont associés :

- **L'isoniazide (H) et la rifampicine (R) :** Sont les plus puissants et représentent des médicaments majeurs, hautement bactéricides et stérilisants.
  - **L'isoniazide :** Actif sur les BK intra et extracellulaire.
  - **La rifampicine :** Seul antituberculeux actif sur toutes les populations de BK notamment ceux contenus dans le caséum.
- **La streptomycine (S) :** Est très active sur les bacilles extracellulaires qui se multiplient très rapidement.
- **Le pyrazinamide (Z) :** Est essentiellement actif sur les bacilles intracellulaires (+/- en extracellulaire) qui se multiplient lentement et possède de ce fait une activité stérilisante importante. Il a permis de réduire la durée du traitement de 9 à 6 mois. Il agit en présence d'un pH acide.
- **L'éthambutol (E) :** Est un bactériostatique dont le rôle est de prévenir l'émergence de bacilles résistants lorsqu'il est associé à l'isoniazide et à la rifampicine. Il agit sur les BK présents dans le caséum et à l'intérieur des phagocytes (Contradiction avec le cours mais je préfère suivre les livres).



Médicaments essentiels	Abréviation	Posologie quotidienne (mg/kg)	Forme et dosage	Voie d'administration
Isoniazide	H	5 (4-6)	Cp 100 mg, 300 mg	Orale
Rifampicine	R	10 (8-12)	Cp gélule, 150 mg, 300 mg	Orale
Pyrazinamide	Z	25 (20-30)	Cp 400 mg	Orale
Ethambutol	E	15 (15-20)	Cp 400 mg	Orale
Streptomycine	S	15 (12-18)	Amp. 1g	Injectable

Aucun de ces médicaments, pris isolément, ne peut détruire tous les bacilles de la tuberculose active. C'est pourquoi ils sont toujours prescrits en association.

Pour faciliter l'administration orale des médicaments et éviter l'utilisation accidentelle d'une monothérapie ou d'une posologie incorrecte, on utilise actuellement des associations en proportions fixes de médicaments antituberculeux essentiels.

Association de médicaments (Abréviation)	Dosage par comprimé	
	Adulte	Enfant (moins de 30 kg).
Isoniazide + Rifampicine (HR)	75mg + 150mg	30mg + 60mg
Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide (HRZ)	75mg + 150mg + 400mg	30mg + 60mg + 150mg
Isoniazide + Rifampicine + Ethambutol (HRE)	75mg + 150mg + 275mg	----
Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide + Ethambutol (HRZE)	75mg + 150mg + 400mg + 275mg	----

**Remarque :** Il existe d'autres molécules de rifamycines autres que la rifampicine, comme la rifabutine, la rifapentine, qui ont le même mode d'action. Celles-ci ne sont pas utilisées dans tous les pays du monde, et se caractérisent par une pharmacologie différente et donc des effets différents et une administration différente. La rifabutine par exemple est mieux tolérée et peut être utilisée comme substitue à la rifampicine en cas d'intolérance... Qui plus, les résistances croisées entre ces molécules sont incomplète (Une souche résistance à la rifampicine ne le sera pas forcément contre la rifapentine etc...).

## B- Les médicaments de réserve :

Ces médicaments sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels. Les médicaments de réserve en Algérie sont au nombre de quatre. Ils sont réservés au traitement des cas chroniques, qui sont souvent des cas de tuberculose à bacilles ou présumés tels sans preuve bactériologique.

Ces médicaments de réserve ne sont prescrits et délivrés que sous le contrôle de pneumo-phtisiologues hospitalo-universitaires. Ils sont commandés exclusivement par les médecins des services de pneumo-phtisiologie des CHU et ne peuvent donc pas être commandés par les médecins des EPH et des EPSP.

Médicaments de réserve	Abréviation	Posologie quotidienne mg/kg	Forme, dosages	Voie d'administration
Ethionamide	ET	15 (10-20)	Cp 250 mg	Orale
Ofloxacin	O	10 (8-12)	Cp 200mg	Orale
Kanamycine	K	15 (12-18)	Amp. 1g	Injectable
Cyclosérine	C	15 (10-15)	Cp 250 mg	orale

**Remarque (En +) :** Dans d'autres pays du monde, d'autres molécules peuvent être utilisées. Par exemple aux USA, les médicaments de seconde ligne sont l'éthionamide, la cycloserine, la capréomycine et la bedaquiline, mais d'autres antibiotiques sont utilisés en cas de résistances, notamment les fluoroquinolones. On peut citer :

- **D'autres aminosides :** Comme l'amikacine.
- **D'autres quinolones :** Comme la levofloxacin, la moxifloxacin...
- **D'autres isoxazolidones (Famille de la cyclosérine) :** Comme la terizidone.
- **L'acide para-aminosalicylique (PAS) :** Très spécifique contre *Mycobacterium tuberculosis*, mais les effets indésirables sont fréquents (10% des cas) et sa demi-vie très courte.
- **La thiacétazone (TH) :** Bactériostatique, il a de nombreux effets indésirables potentiellement mortels.
- **Les peptides :** Comme la viomycine et la capréomycine, leur pharmacologie est semblable à celle des aminosides mais avec des effets indésirables plus fréquents.
- **La clofazimine :** Anti-lépreux semblant efficace contre les BK, mais l'OMS est réservée quant à sa prescription comme antituberculeux.
- **Oxazolidinone :** Comme le linézolide, il est actif sur les Grams négatifs et potentiellement sur le BK.
- **Les diarylquinoléines :** Comme la bedaquiline, nouvelle molécule active sur le BK.

## **2- Les régimes standardisés :**

Les régimes de chimiothérapie ont été standardisés dans le but :

- D'uniformiser le traitement de la tuberculose en fonction de la gravité et de la localisation de la maladie.
- D'éviter les traitements « anarchiques » générateurs de résistance bactérienne.
- De faciliter les prévisions de la consommation médicamenteuse par les personnels de santé concernés, et la gestion des stocks

La standardisation des régimes thérapeutiques obéit aux règles impératives d'administration de la chimiothérapie antituberculeuse, qui sont les suivantes :

- Administration des médicaments en association, de préférence sous la forme d'associations en proportions fixes.
- Doses optimales calculées en fonction du poids des malades.
- Ingestion des médicaments oraux à jeun sans manger 2h après la prise, ou alors ingestion deux heures après un petit déjeuner léger.
- Régularité de la prise quotidienne des médicaments qui doit être directement supervisée par une tierce personne, au moins durant la phase initiale du traitement.

Les régimes standardisés se caractérisent par 2 phases :

- **Une phase initiale ou intensive ou d'attaque du traitement :** Période initiale d'administration d'un régime de chimiothérapie d'une durée de deux à trois mois qui a pour but de réduire massivement la population bacillaire hébergée par le malade.
- **Phase de continuation ou d'entretien du traitement :** Période d'administration d'un régime de chimiothérapie qui fait suite à la phase initiale, d'une durée de quatre ou six mois (Exceptionnellement 18 mois), dont le but est d'éliminer totalement la population bacillaire résiduelle.

**Tableau 4 : Les catégories de traitement et les régimes de chimiothérapie correspondants**

Catégorie de traitement	Groupes de malades	Régimes de chimiothérapie	
		Phase initiale	Phase d'entretien
<b>Catégorie 1</b> <b>TP</b> <b>TB sévères</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Nouveaux cas de TP à frottis positif</li> <li>. Nouveaux cas de TP à culture positive seulement</li> <li>. Nouveaux cas de TP à frottis négatif mais à lésions parenchymateuses évolutives (non cavitaires)</li> <li>. Primo infection avec opacité pulmonaire</li> <li>. Formes sévères de TP et de TEP</li> </ul>	2 HRZE	4 HR
<b>Catégorie 2</b> <b>TP, DT</b>	Cas de TP déjà traités par un primo traitement <ul style="list-style-type: none"> <li>. Rechute</li> <li>. Reprise évolutive après interruption prématurée</li> <li>. Echec</li> </ul>	2 SHRZE/ 1 HRZE	5 HRE
<b>Catégorie 3</b> <b>TEP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Primo infection symptomatique sans opacité pulmonaire</li> <li>. Formes communes de TEP (Adénopathies périphériques, Pleurésies, ascite, tuberculose osseuse)</li> </ul>	2HRZ	4 HR
<b>Catégorie 4</b> <b>TPC</b> <b>TP MDR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Cas chroniques (après échec ou rechute du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne).</li> <li>. Cas de TP à bacilles multirésistants</li> </ul>	Régimes standardisés ou individualisés de 3 <sup>ème</sup> ligne	

### A- Régime de 1<sup>ère</sup> ligne :

Les régimes standardisés de première ligne sont au nombre de deux qui ne diffèrent que par le nombre de médicaments associés durant la phase initiale. Ils s'appliquent à la grande majorité des malades, en première intention.

- **Le régime 2 EHRZ / 4 HR** : Il comporte une phase initiale intensive de deux mois avec administration quotidienne d'éthambutol (E), d'isoniazide (H), rifampicine (R) et pyrazinamide (Z), suivie d'une phase de continuation de quatre mois avec administration quotidienne d'isoniazide et de rifampicine (HR). Ce régime s'applique aux malades de catégorie 1, c'est-à-dire :

- Les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive.
- Les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative et culture positive.
- Les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative après au moins 6 examens microscopiques négatifs mais avec extension des lésions radiologiques. Ces malades ne doivent être soumis au traitement qu'après avis du médecin pneumo-phtisiologue de wilaya.
- Les primo infections symptomatiques avec adénopathies médiastinales et opacités pulmonaires.
- **Les nouveaux cas de formes sévères de tuberculose** : méningite, miliaire aiguë, tuberculose vertébrale, rénale et péricardique.

- **Le régime 2 HRZ / 4 HR** : Ce régime ne diffère du premier que par l'absence d'éthambutol durant la phase intensive des deux premiers mois. Il s'applique aux malades tuberculeux porteurs de lésions paucibacillaires, non contagieux, ne risquant pas de développer de résistance bactérienne, c'est-à-dire les malades de catégorie 3, qui sont :

- Les cas de primo-infection symptomatique avec adénopathie hilare ou médiastinale, sans lésion pulmonaire visible.
- Les cas de tuberculose extra-pulmonaire courants et simples : Tuberculose pleurale, ganglionnaire périphérique, péritonéale à forme ascitique, osseuse et ostéo-articulaire des membres, hépatique, génitale ou cutanéomuqueuse.

## B- Régime de 2<sup>ème</sup> ligne :

Le régime 2SHRZE/1HRZE/5HRE est un régime de 8 mois qui associe streptomycine (S), isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E), administrés quotidiennement pendant les deux premiers mois, suivis de l'administration quotidienne de H, R, Z et E, durant le troisième mois, et de l'administration quotidienne de HR et E pendant les cinq derniers mois.

Ce régime a vu son efficacité prouvée chez des malades déjà traités par une chimiothérapie de première ligne, et qui sont porteurs soit de bacilles encore sensibles aux antituberculeux, soit de bacilles résistants à l'isoniazide seul ou associé à la streptomycine. Par contre, ce régime a un taux d'échec élevé chez les malades porteurs de bacilles multi-résistants, à l'isoniazide et à la rifampicine au moins.

Ce traitement de deuxième ligne ne s'applique donc qu'aux malades de catégorie 2, qui ont reçu un traitement de première ligne (complet ou incomplet) et qui expectorent à nouveau des bacilles, décelés par l'examen microscopique ou la culture. Cela ne représente que 10% des malades atteints de tuberculose pulmonaire à bactériologie positive.

Ces malades déjà traités par une première cure de chimiothérapie sont classés en 3 sous-groupes, d'importance inégale, qui diffèrent entre eux selon le risque d'héberger des bacilles multirésistants :

- Les rechutes de tuberculose pulmonaire déjà traitée par le régime de première ligne.
- Les reprises évolutives.
- Les échecs du traitement de première ligne, c'est à dire :
  - Les malades dont les frottis d'expectoration demeurent ou redeviennent positifs à l'examen microscopique direct cinq mois ou plus après le début du traitement.
  - Les malades dont les frottis d'expectoration, négatifs avant le traitement, sont devenus positifs au cours du traitement, entre le deuxième et le cinquième mois, en dépit d'une administration correcte des médicaments.

Ce dernier sous-groupe est le moins fréquent des trois sous-groupes, mais il comporte la majorité des cas de tuberculose à bacilles multi résistants. C'est pourquoi il est recommandé en cas d'échec constaté au cinquième mois d'un traitement bien conduit, de demander une culture en vue d'un test de sensibilité pour assurer la détection précoce de la multirésistance tout en continuant le traitement standardisé de deuxième ligne jusqu'au résultat du test de sensibilité.

## C- Régime de 3<sup>ème</sup> ligne :

Ce régime s'adresse aux malades de catégorie 4 :

- Principalement aux malades qui ont reçu un régime de deuxième ligne standardisé, sous stricte supervision et qui, au cinquième mois de traitement ou plus tard, demeurent des « cracheurs chroniques persistants » de bacilles, c'est-à-dire qu'ils présentent trois examens microscopiques successifs positifs sur des échantillons d'expectoration recueillis à une semaine d'intervalle.
- Tout malade identifié comme porteur d'une souche bacillaire multi-résistante.

Ces malades, peu nombreux, représentent moins de 3% de l'ensemble des cas de tuberculose pulmonaire à bactériologie positive. Ils sont généralement porteurs de bacilles résistants et dans plus des deux tiers des cas, de bacilles multi-résistants. Ce régime peut être standardisé ou individualisé :

- **Standardisé** : Le traitement de 3ème ligne standardisé comporte :
  - **Une phase initiale** : Durant au moins 4 mois (Jusqu'à la négativation bactériologique obtenue pendant 2 mois consécutifs), comportant cinq médicaments de réserve, dont quatre jamais utilisés : éthionamide, ofloxacine, kanamycine, cyclosérine, associés au pyrazinamide. La Kanamycine doit être arrêtée à la fin du 3ème mois en raison de sa toxicité cumulative avec la streptomycine reçue précédemment.
  - **Une phase d'entretien** : De 18 à 20 mois comportant l'administration quotidienne des trois médicaments les mieux tolérés, habituellement : éthionamide, ofloxacine, pyrazinamide.
- **Individualisé** : Si l'on dispose des résultats du test de sensibilité aux antituberculeux, faits au début de traitement de 2ème ou de 3ème ligne, c'est à dire vers les 3ème - 4ème mois d'un « re-traitement » standardisé, on peut modifier le traitement standardisé (Décision du médecin spécialiste).

## **4- Situations particulières :**

### **A- Malades sous contraceptifs oraux :**

L'interférence médicamenteuse entre la rifampicine et le contraceptif oral se traduit par un effet compétitif de leur métabolisme au niveau du foie. Leur élimination par voie biliaire se trouve accélérée ce qui a pour conséquence une diminution de l'efficacité du contraceptif oral et de celle de la rifampicine.

C'est pourquoi il est recommandé de changer de méthode contraceptive, en adressant la malade à la P.M.I (Protection médicale infantile) de son EPSP. La sage-femme optera pour le dispositif-intra-utérin et, en attendant la période menstruelle, elle conseillera l'utilisation de préservatif associé au spermicide afin d'éviter la survenue d'une grossesse non désirée.

### **B- Malades enceintes :**

**Au cours de la grossesse, la chimiothérapie antituberculeuse ne fait courir aucun risque à la femme enceinte ni à l'enfant.** Cependant, la streptomycine et la kanamycine sont à éviter chez la femme enceinte à cause de leurs effets tératogènes potentiels.

Après l'accouchement, il faut adapter la posologie au nouveau poids de la malade.

### **C- Cas du nouveau-né issu de mère atteinte de tuberculose :**

**Pas de séparation du Nouveau-né/Nourrisson et sa maman, l'allaitement se fait normalement.**

- **Mère traitée pour tuberculose pulmonaire plus de 2 mois avant l'accouchement :**
  - Vaccination par le BCG.
  - Pas de chimioprophylaxie pour le nouveau-né.
- **Mère traitée pour TP moins de 02 mois avant l'accouchement ou plus tard après l'accouchement :**
  - Chimioprophylaxie par l'isoniazide seul pendant six mois.
  - Vaccination par le BCG à la fin de la chimioprophylaxie (Quel que soit le statut vaccinal antérieur).
- S'il existe des signes cliniques et/ou radiologiques évocateurs de tuberculose chez le nouveau-né ou le nourrisson, le traitement doit être administré à l'enfant.



## D- Malades présentant une insuffisance hépatique :

Pour les malades qui présentent une insuffisance hépatique prouvée biologiquement ou pour ceux qui ont eu un ictère régressif dans les premières semaines du traitement, on réduira les doses d'isoniazide à 4mg/kg et les doses de rifampicine à 8 mg/kg, en surveillant le taux des transaminases sériques.

En cas d'aggravation ou de réapparition des signes d'insuffisance hépato-cellulaire ou de cytolyse (Transaminases > 3N), on suspendra l'administration d'isoniazide et on poursuivra le traitement par la rifampicine, à une dose inférieure à 8 mg/kg, l'ethambutol, à une dose de 15 mg/kg, et le pyrazinamide, à la dose normale, en appliquant un régime de 9 mois sans isoniazide : 2 REZ / 7RE.

## E- Malades présentant une insuffisance rénale chronique :

- Cas du malade non dialysé :** Le régime thérapeutique est le même que celui utilisé chez le sujet à fonction rénale normale, mais les doses doivent être adaptées en fonction de la clairance de la créatinine (voir formule de calcul de la clairance de la créatinine). En cas d'hypoalbuminémie inférieure à 30g/L (syndrome néphrotique), la dose de tous les antituberculeux doit être réduite de moitié y compris pour la rifampicine.

Médicaments	Clairance ml /mn 50-30	Clairance ml /mn 30-10	Clairance ml /mn Inférieure 10
Isoniazide	Dose normale	Réduction du tiers	Réduction de moitié
Rifampicine	Dose normale	Dose normale	Dose normale
pyrazinamide	Dose normale	Réduction du tiers	Réduction de moitié
Ethambutol	Dose normale	Réduction du tiers	Réduction de moitié

En plus de la surveillance clinique, une réévaluation du poids et un contrôle biologique sanguin comportant au moins le bilan rénal (urée et créatinine), le bilan hépatique (transaminases, gamma GT), l'acide urique et les protides totaux doivent être faits une fois par mois pendant les deux premiers mois du traitement afin de réajuster les doses en fonction du poids, de la clairance de la créatinine et éventuellement de la protidémie, et de dépister une éventuelle toxicité.

- Chez le malade dialysé :** Tous les insuffisants rénaux chroniques sous hémodialyse ou dialyse péritonéale doivent être traités le plus tôt possible pour la tuberculose quelle que soit sa localisation. Le régime thérapeutique comprend la rifampicine, l'isoniazide et le pyrazinamide (**Pas d'ethambutol**). Cette association semble être la moins toxique et de surveillance plus aisée.

En dehors de la rifampicine, tous les médicaments antituberculeux sont dialysables et doivent être donnés les jours de dialyse en fin de séance, au moins une heure à distance d'un repas.

La même surveillance que celle décrite précédemment s'impose.

## E- Malades diabétiques :

Chez un malade diabétique connu et traité, tout déséquilibre de la glycémie et toute poussée acido-cétose doivent faire suspecter une infection intercurrente en particulier la tuberculose. Si le malade était traité par les sulfamides hypoglycémiantes, on doit passer à l'insulinothérapie jusqu'à la guérison au moins.

La glycémie doit être surveillée quotidiennement jusqu'à stabilisation puis une fois par semaine.

## F- Malades co-infectés par le HIV :

Le traitement par les anti-retroviraux doit commencer dès la 3ème semaine du traitement antituberculeux, et en tout cas avant la 8ème semaine de ce traitement. Le traitement par antirétroviraux et antituberculeux est à l'origine d'interactions médicamenteuses et de toxicités combinées, et les inhibiteurs de protéase sont contre-indiqués.

Pour limiter les infections intercurrentes, on ajoute du Cotrimoxazole (2 comprimés à 400mg + 80mg ou 1 comprimé à 800 mg+160 mg par jour) en une prise

**Remarque (En +) :** Certaines études suggèrent un traitement intermittent (Chaque 3 jours par exemple) durant la phase d'entretien, mais son efficacité est moindre.

**Remarque<sup>2</sup> (En +) :** Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire est dû à la récupération d'un système immunitaire sous l'effet du traitement antirétroviral, qui va agir alors contre les micro-organismes responsables d'infections opportunistes et leurs antigènes chez un sujet immunodéprimé, et ainsi à l'origine d'une inflammation jusqu'alors non exprimée.

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire peut survenir dans deux circonstances :

- Soit chez un tuberculeux traité pour tuberculose dont le traitement antirétroviral aggrave les symptômes de la tuberculose (Exacerbation de la réponse inflammatoire), ce qui peut être létal.
- Soit chez un malade dont le traitement antirétroviral révèle la tuberculose méconnue qui évolue très rapidement et est associée à une mortalité élevée.

## G- Malades mentaux :

Pour les malades atteints d'une maladie mentale ou présentant des antécédents psychiatriques, une collaboration étroite est établie entre un membre de la famille et le médecin pour surveiller la compliance du malade au traitement et l'apparition éventuelle d'effets secondaires du traitement.

De même le psychiatre est sollicité par écrit pour réévaluer l'état psychiatrique du malade, réajuster la posologie des médicaments prescrits par le psychiatre afin d'obtenir une bonne stabilité psychique du malade et éviter donc une interruption prématurée du traitement antituberculeux.

## H- Malades devant recevoir des anti-TNF alpha :

Leur utilisation diminue les réactions immunitaires des patients, ce qui entraîne un risque potentiel de développer une tuberculose maladie, généralement 12 semaines après le début du traitement par les anti-TNF  $\alpha$ . Ainsi, compte tenu des risques graves encourus par les patients, il est impératif, avant de prescrire un traitement par les anti-TNF  $\alpha$ , de procéder de façon systématique à :

- La recherche minutieuse des antécédents personnels et familiaux de tuberculose.
- L'examen clinique complet et minutieux.
- La pratique et à la lecture attentive de la radiographie standard du thorax.
- La pratique d'une intradermo-réaction à la tuberculine.

Tout patient ayant des antécédents de tuberculose déjà traitée, et/ou une radiographie thoracique anormale doit être confié à un médecin spécialiste en pneumo-phtisiologie. Une collaboration étroite en le médecin prescripteur des anti-TNF  $\alpha$  et le pneumo-phtisiologue est indispensable dans tous les cas et notamment en cas de suspicion de tuberculose latente.

**En cas de tuberculose active, il est formellement contre-indiqué de prescrire un traitement par les anti-TNF  $\alpha$ .**

## V- Prise en charge :

Le traitement de la tuberculose est principalement ambulatoire et se déroule en majeure partie et pour la majorité des malades dans une unité sanitaire extra-hospitalière : le service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires (SCTMR).

La prise en charge initiale du malade atteint de tuberculose est assurée par le médecin responsable du SCTMR qui doit accomplir les 06 opérations suivantes :

- Faire un bilan pré thérapeutique.
- Enregistrer le malade et choisir le régime thérapeutique adéquat.
- Expliquer au malade, en présence de l'un de ses proches, la maladie, son caractère contagieux et curable.
- Ouvrir le dossier individuel du malade (Et ses trois fiches).
- Organiser avec le malade et l'un de ses proches le plan de traitement et les échéances du suivi, ainsi que la consultation de dépistage des personnes (adultes et enfants) vivant au contact du malade
- Informer le malade sur ses droits sociaux.

## 1- Décision d'hospitalisation ou non :

Dans un petit nombre de cas, les malades tuberculeux sont hospitalisés :

- **Diagnostic :** De la tuberculose pulmonaire par tubage gastrique et de certaines localisations extrapulmonaires nécessitant une biopsie (plèvre, péritoine, os et articulation, foie) ou des explorations particulières (ponction lombaire, laparoscopie, coelioscopie).
- **Complications de la tuberculose :** Cachexie, tuberculose aiguë, mal de Pott avec paraplégie, coxalgie, hémoptysie abondante, pyo-pneumothorax, pleurésie abondante...
- **Complications du traitement antituberculeux (Accidents majeurs) :** Voir plus bas.
- **Co-morbidité décompensée (à prendre en charge conjointement avec un autre spécialiste) :** Diabète sucré, insuffisance rénale ou hépatique, psychopathie, toxicomanie...
- **Co-infection VIH.**
- **Cas chroniques et cas de TP à bacilles multi-résistants :** A à isoler dans un service spécialisé hospitalo-universitaire au début du traitement.

A la sortie de l'hôpital, le médecin chef de service doit remplir une fiche de transfert destinée au médecin responsable de l'SCTMR du l'établissement de résidence du malade pour lui permettre d'assurer la continuité du traitement.

## 2- Bilan pré-thérapeutique :

Ce bilan a surtout pour but de prévenir les phénomènes d'intolérance ou d'interférence des médicaments. Il comporte :

- Un interrogatoire méthodique permettant d'identifier les malades à risque :
  - Malades ayant des antécédents allergiques, neuropsychiques, hépatiques ou rénaux.
  - Malades suspects d'être co-infectés par le VIH.
  - Malades pour lesquels un traitement par les anti-TNF alfa est indiqué.



- Les malades traités par d'autres médicaments (Contraceptifs, hypoglycémisants oraux, anticoagulants, digitaliques, anti rétroviraux), susceptibles d'avoir leurs métabolismes modifiés par le traitement antituberculeux
- La chimie des urines (Recherche de sucre et de protéines dans les urines).
- La pesée du malade en vue d'adapter strictement la posologie des médicaments à son poids.

Le bilan biologique des fonctions hépatiques ou rénales sera réservé aux malades à risque, identifiés par l'interrogatoire, l'examen physique et l'examen chimique des urines. La sérologie VIH sera demandée systématiquement pour les malades ayant un comportement à risque ou des symptômes évocateurs de l'infection par le VIH (amaigrissement important, adénopathies et diarrhée).

### **3- Le choix du traitement et la prescription :**

Dès le premier contact, il est important d'informer le malade sur la tuberculose, de lui expliquer qu'elle est contagieuse, et qu'elle guérit si le traitement est bien suivi. Il ne faudra par ailleurs pas oublier d'avertir le malade sur l'éventualité des effets indésirables (Colorations rouges/orangées des sécrétions ++).

Il faudra aussi lui expliquer la nécessité de la prise des médicaments le matin à jeun (Et rester à jeun 2h après) ou alors 2h après un petit déjeuner léger, et ce quotidiennement et d'une façon régulière.

En effet, la majorité des échecs thérapeutiques observés dans la maladie tuberculeuse est liée à une interruption des prises médicamenteuses par mauvaise observance. La durée du traitement paraît notamment injustifiée à certains malades quand les symptômes régressent en quelques semaines. Exposer les raisons d'un traitement prolongé, les dangers de son interruption ou de prises partielles, est de bonne pratique.

C'est pour cela que durant la phase initiale de 2 mois, la prise des médicaments par les malades doit être directement supervisée tous les jours soit par un agent de santé à l'hôpital ou dans un centre de santé, soit par un membre de la famille ou par un proche formé et contrôlé par un agent de santé : C'est la stratégie DOTS (directly observed treatment short-course) de l'OMS, à la base réservé aux patients à risque d'inobservance mais en Algérie appliquée à tous les TP M+. Dans les autres cas, une surveillance indirecte hebdomadaire peut être assurée (Voir prochain paragraphe).

Durant la phase d'entretien, la surveillance est indirecte, pour assurer la compliance du malade au traitement. C'est à dire qu'on attendra passivement que le malade se présente au SCTMR toute les 2 à 4 semaines pour s'approvisionner en médicaments. Dans ce cas, il est indispensable d'expliquer et de réexpliquer, à chaque délivrance de médicaments au malade et si possible à un membre de sa famille, l'importance de la prise régulière quotidienne de tous les médicaments prescrits.

Le choix du régime thérapeutique adéquat est fait par le médecin responsable du SCTMR en fonction des indications des régimes standardisés. Le nombre de comprimés à prendre chaque jour est fixé selon le poids du malade mesuré au début de la phase initiale.

Durant la phase d'entretien le nombre de comprimés à prendre chaque jour est déterminé par le poids du malade mesuré au début de cette phase parce que le malade a souvent augmenté de poids.

Poids des malades (kg)	Phase initiale (2 mois)		Phase d'entretien (4 mois)
	TP et TB sévères	TEP	TP ET TEP
	RHZE 150/75/400/275mg	RHZ 150/75/400 mg	RH 150/75 mg
30 – 39	2	2	2
40 – 54	3	3	3
55 – 70	4	4	4
71 et plus	5	5	5

### 3- Ouvrir le dossier du malade :

Ce dossier comporte trois fiches :

- **La fiche médicale :** Sur laquelle sont indiqués le diagnostic initial et le traitement prescrit.
- **La fiche sociale :** Qui permet de relever les adresses du malade et la liste des personnes vivant sous son toit, dans un but de dépistage des sujets- contact.
- **La fiche de traitement :** Qui doit être soigneusement remplie par le médecin (en particulier la catégorie de traitement et le poids du malade) avant d'être remise à l'infirmier chargé du traitement.

### 4- Surveillance au cours du traitement :

#### A- Clinique :

Il s'agit de détecter d'éventuels effets indésirables et d'évaluer l'efficacité de la chimiothérapie (Amélioration ou disparition des symptômes, gain pondéral...).

#### B- Bactériologique :

Elle concerne uniquement les cas de tuberculose pulmonaire, qu'ils soient à microscopie positive ou négative. L'efficacité est mesurée par l'analyse bactériologique des expectorations au 2<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois pour le régime de 1<sup>ère</sup> ligne, et le 3<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> mois pour le régime de 2<sup>ème</sup> ligne. A chacune de ces échéances on recueillera deux échantillons d'expectoration émis à 24 heures d'intervalle.

	Régime de première ligne	Régime de deuxième ligne
Fin de la phase initiale	Fin du 2 <sup>ème</sup> mois	Fin du 3 <sup>ème</sup> mois
Détection précoce du risque d'échec	Durant le 5 <sup>ème</sup> mois	Durant le 5 <sup>ème</sup> mois
Fin de la phase d'entretien	Au cours du 6 <sup>ème</sup> mois	Au cours du 8 <sup>ème</sup> mois

#### C- Radiologique :

Au début et fin de traitement ou en cas de non amélioration sous traitement (Suspicion de complications).

J1

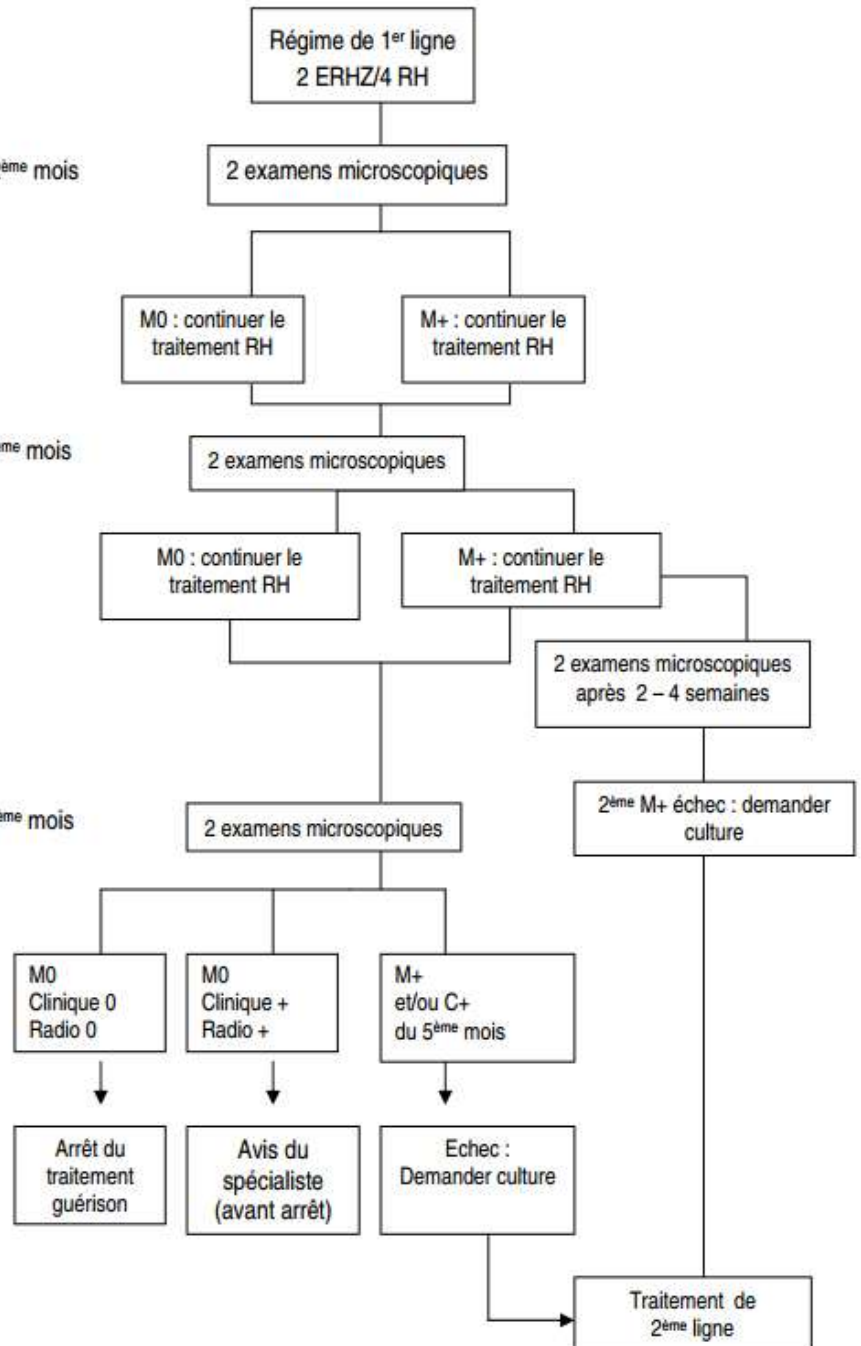
J60

2<sup>ème</sup> mois

5<sup>ème</sup> mois

6<sup>ème</sup> mois

L'existence d'un seul frottis positif au 5<sup>ème</sup> ou au 6<sup>ème</sup> mois sans détérioration radiologique n'est pas synonyme d'échec : elle peut être due à une émission isolée de bacilles morts. Dans ce cas, on ne doit pas prescrire un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne mais on doit poursuivre pendant 2 mois la surveillance des frottis et demander si possible une culture.



## 5- Conduite à tenir face aux effets indésirables (Médicaments de 1<sup>ère</sup> ligne) :

La chimiothérapie de la tuberculose est susceptible de provoquer un certain nombre d'effets secondaires qui surviennent en général au cours de la phase initiale du traitement.

Ces effets secondaires sont le plus souvent mineurs, mais dans 1 à 3% des cas, des effets secondaires majeurs peuvent apparaître, imposant l'arrêt temporaire ou définitif du traitement ou du médicament incriminé.

### A- Les effets secondaires mineurs chez l'adulte :

Les effets secondaires mineurs n'indiquent pas l'arrêt du traitement ni même du médicament en cause. Ils sont transitoires et régressent soit spontanément, soit à l'aide d'un traitement symptomatique, soit après une diminution temporaire des doses.

- **Coloration rouge orangée des urines ou des larmes** : Sans conséquences, elle est consécutive à l'absorption de la rifampicine. Il est cependant très important de prévenir le patient de cette éventualité.

- **Des troubles digestifs (Anorexie, nausées, vomissements)** : Peuvent apparaître après l'absorption de n'importe lequel des médicaments oraux. La prise des médicaments au cours des repas entraîne généralement leur sédation, mais ils nécessitent parfois un traitement symptomatique.

S'ils persistent pendant plus d'un mois, on recherchera l'existence d'une maladie digestive associée (Ou d'une hépatite médicamenteuse) avant d'envisager l'interruption du traitement.

- **Des troubles cutanés** : A type d'érythème localisé à la face et aux membres ou un prurit isolé, ne doivent pas entraîner l'interruption du traitement et nécessitent seulement une surveillance clinique et l'administration d'un antihistaminique.

- **Une sensation de striction ou d'engourdissement** : Autour de la bouche sur toute ou sur une partie de la face ou une sensation de vertige peuvent apparaître après une injection de streptomycine. Ces phénomènes sont transitoires et disparaissent souvent après diminution pendant quelques jours de la dose injectée (0.75 gramme au lieu de 1 gramme).

- **La sensation d'euphorie ou l'insomnie** : Provoquée parfois par l'isoniazide sont corrigées par l'administration d'une dose inférieure à 4 mg/kg/jour (3,5 à 4 mg/kg/j).

- **Des troubles sensitifs superficiels des membres inférieurs** : Peuvent être observés après l'administration d'isoniazide. Vérifier qu'il ne s'agit pas d'un surdosage accidentel ou d'une polynévrite liée à une autre cause (diabète, intoxication alcoolique). Ajouter de la pyridoxine (Vitamine B6) à la dose de 10 mg par jour ses troubles régressent sans arrêt du traitement à condition de respecter la dose d'isoniazide de 4mg/Kg par jour.

- **Les arthralgies** : Observées après l'administration de pyrazinamide sont liées à l'élévation du taux sanguin d'acide urique. Elles ne présentent aucune gravité et cèdent facilement à l'aspirine. Elles disparaissent après la phase intensive. Si elles persistent, l'avis d'un rhumatologue est indiqué.

- **L'apparition ou l'aggravation d'acné** : une acné du visage peut apparaître chez les sujets jeunes, liée à la prise de rifampicine et d'isoniazide, qui disparaîtra plus tard après la fin du traitement.

Une acné préexistante peut-être aggravée, en ce cas, l'avis d'un dermatologue est indiqué.

## A- Les effets secondaires majeurs chez l'adulte :

Les effets secondaires majeurs sont rares, mais ils imposent toutefois nécessairement l'arrêt du traitement et l'hospitalisation du patient.

- **Les accidents cutanés** : Surviennent dans les premières semaines de traitement et se manifestent le plus fréquemment par une réaction d'hypersensibilité généralisée, caractérisée par :

- Un début brutal avec fièvre, céphalée et vomissement.
- Une éruption cutanée rouge, prurigineuse, urticarienne ou scarlatiniforme, siégeant de préférence au niveau de la face et des membres et parfois généralisée.
- Un œdème de la face ou un œdème laryngé qui peuvent parfois être associés.

Devant un tel tableau clinique, il faut arrêter tous les médicaments jusqu'à disparition de la réaction, car tous les médicaments antituberculeux peuvent en être la cause. Pour soulager le malade, on prescrit un antihistaminique jusqu'à régression de la réaction voire des corticoïdes si œdème laryngé.

Il faut alors identifier le médicament responsable en ayant recours à la méthode clinique simple qui consiste à administrer tour à tour chacun des médicaments à une dose quotidienne très basse et progressive jusqu'à la reprise des troubles On commencera par l'isoniazide ou la rifampicine qui sont les plus actifs et donc

les plus importants pour le malade. Si on commence par l'isoniazide par exemple et qu'aucune réaction ne se produit, on poursuivra l'administration d'isoniazide et on procédera de la même façon, selon pour les autres médicaments.

Si l'hypersensibilité est due à la streptomycine, au pyrazinamide ou à l'éthambutol, on supprimera le médicament responsable.

Si l'hypersensibilité est due à l'isoniazide ou à la rifampicine, on composera un régime efficace en associant l'un de ces deux médicaments aux autres médicaments essentiels. On pourra aussi tenter une désensibilisation progressive à l'isoniazide ou à la rifampicine sous couvert d'un corticoïde, tout en administrant deux ou trois médicaments antituberculeux bien tolérés.

- **Les accidents sanguins (anémie, granulopénie) :** Peuvent survenir au cours de l'administration de streptomycine et de rifampicine, surtout au cours des traitements intermittents qui peuvent induire deux accidents aigus graves : purpura thrombocytopénique ou anémie hémolytique, qui imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

- **Les accidents hépatiques :** Une hépatite iatrogène peut être provoquée par l'isoniazide, la rifampicine ou le pyrazinamide, ou par l'association isoniazide rifampicine, particulièrement chez des sujets dont le foie est lésé par une cirrhose ou une hépatite infectieuse ou toxique.

L'hépatite est annoncée par des prodromes : asthénie, anorexie, nausées, vomissement, arthralgies, qui précèdent l'apparition d'un ictère franc, colorant les conjonctives et la peau. Biologiquement on retrouve des signes de cholestase et de cytolyse avec des taux de bilirubine et des transaminases sériques très élevées (Au-dessus de trois fois le taux normal).

Devant ce tableau, il faut interrompre immédiatement le traitement, demander l'avis d'un pneumophysiologue qui hospitalisera le malade pour surveiller l'évolution clinique et biologique de l'ictère en l'absence de traitement antituberculeux.

Si l'ictère régresse, avec retour à la normale du taux de bilirubine et des transaminases (< 3 fois la normale), il est possible de reprendre le traitement par la rifampicine et l'isoniazide en diminuant légèrement les doses (6 à 8 mg/kg pour la rifampicine et 4 mg/kg pour l'isoniazide).

Cette éventualité est la plus fréquente et se produit dans 80 % des cas. Mais en cas de persistance de l'ictère pendant plus de 15 jours et d'aggravation des signes biologiques de cytolyse, le traitement doit être définitivement interrompu et modifié, en même temps qu'une exploration approfondie des fonctions hépatiques sera entreprise en collaboration avec le gastro-entérologue. Le traitement anti tuberculeux sera poursuivi en administrant le régime 2 REZ/7RE.

- **Des accidents neurologiques et sensoriels :** Peuvent être provoqués par plusieurs médicaments antituberculeux.

- **La streptomycine :** Peut être responsable d'une chute de l'acuité auditive pouvant aller jusqu'à la surdité, d'un vertige sévère et permanent ou d'une ataxie. Dans ce cas l'administration de streptomycine ou de tout autre aminoside (kanamycine) doit être interrompue.
- **L'éthambutol :** Surtout s'il est absorbé à des doses supérieures à 25 mg/kg de poids, peut être à l'origine d'une névrite rétro-bulbaire axiale (Avec baisse de l'acuité visuelle et dyschromatopsie : confusion de la couleur rouge par celle du vert) ou péri-axiale (avec réduction du champ visuel). Cette névrite optique régresse après arrêt définitif de l'éthambutol. Chez l'enfant, cet effet peut apparaître à dose plus faible d'où la recommandation d'une surveillance ophtalmologique.
- **L'isoniazide :** Peut être responsable d'épilepsie. Dans ce cas, il est nécessaire de contrôler la posologie du médicament.

- **Un accident rénal majeur** : L'anurie consécutive à une tubulo-néphrite toxique est exceptionnelle et peut s'observer lors de l'administration intermittente de streptomycine et de rifampicine. Cet accident impose l'arrêt définitif du traitement et la mise sous dialyse péritonéale.

### C- Interférences médicamenteuses de la rifampicine :

La rifampicine retentit sur le métabolisme de certains autres médicaments en accélérant leur élimination. C'est le cas des :

- Contraceptifs oraux.
- Glycosides (Digitaliques par exemple).
- Anticoagulants.
- Hypoglycémiants oraux.
- Corticoïdes.
- Certains anti-rétroviraux.

En dehors des contraceptifs oraux auxquels il faut substituer une autre méthode contraceptive, il est important de recueillir l'avis des médecins traitant pour ajuster les doses de ces médicaments en fonction de leurs taux sériques ou de l'évolution des constantes biologiques qu'ils doivent réguler, sans que le traitement antituberculeux ne soit interrompu (Voir situation particulières).

## 6- Conduite à tenir face à un arrêt du traitement :

Dès qu'un retard est constaté par rapport à la date du rendez-vous indiqué sur l'échéancier (l'agenda du lieu où se, déroule le traitement ambulatoire : SCTMR, polyclinique ou centre de santé), le malade doit être contacté aux différentes adresses mentionnées sur sa fiche sociale, soit par courrier, soit par téléphone, soit par une visite à domicile lorsque c'est possible.

### A- Si l'interruption a été d'une durée inférieure à un mois :

- Identifier les causes du retard (Information insuffisante, négligence, accident, événement social...
- Leur trouver une solution.
- Continuer le traitement, au besoin en le prolongeant pour compenser les doses quotidiennes omises surtout pendant la phase initiale. Si l'interruption a eu lieu au cours du premier mois, recommencer le traitement.

### B- Si l'interruption a été d'une durée supérieure à 1 mois mais inférieure à 2 mois :

- Identifier les causes du retard (information insuffisante, négligence, accident, événement social imprévu).
- Leur trouver une solution.
- Recueillir 3 échantillons d'expectoration pour examen microscopique.
- Continuer le même traitement en attendant les résultats :
  - **Examens négatifs ou TEP** : Continuer le même traitement et le prolonger éventuellement pour compenser les doses omises.

- Si au moins un examen bactériologique est positif :
  - Si le traitement reçu a duré moins de 5 mois : Continuer le même traitement et le prolonger éventuellement pour compenser les doses omises.
  - Si le traitement a duré plus de 5 mois :
    - Si le malade recevait un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne : Commencer le traitement de 2<sup>nd</sup> ligne.
    - Si le malade recevait un traitement de 2<sup>nd</sup> ligne : A référer (Cas chronique ?).

### C- Si l'interruption a été supérieure à 2 mois (Malade perdu de vue) :

La décision thérapeutique dépend de la cause de l'interruption prolongée et du statut bactériologique du malade au moment où il revient. Le médecin doit comprendre que les causes sociales et économiques qui ont conduit à cette interruption prolongée ne sont probablement pas modifiées, et qu'elles risquent de provoquer une nouvelle interruption du traitement si le traitement prescrit n'est pas accompagné des mesures de soutien psychologique et social appropriées.

La conduite à tenir est donc de :

- Identifier si possible les cas de l'interruption prolongée.
- Recueillir 3 échantillons d'expectoration pour examen microscopique.
- Ne rien prescrire en attendant les résultats bactériologiques :
  - Résultats négatifs ou TEP : Décision au cas par cas, pour continuer le traitement, le reprendre, ou ne rien prescrire.
  - Au moins un résultat positif :
    - Ancien malade sous régime de 1<sup>ère</sup> ligne : Commencer le régime de 2<sup>ème</sup> ligne.
    - Ancien malade sous régime de 2<sup>nd</sup> ligne : A référer (Cas chronique ?).

## 7- Résultats du traitement :

- **Guérison** : Malade à frottis négatif au cours du 5<sup>ème</sup> mois et du dernier mois de traitement.
- **Traitement achevé** : Malade ayant reçu un traitement complet mais qui n'a pas eu de contrôles bactériologiques au 5<sup>ème</sup> mois et au dernier mois de traitement (Tuberculose extra-pulmonaire).
- **Echec** : Malade ayant **des (Pas 1 seul)** frottis positifs au cours du 5<sup>ème</sup> mois de traitement ou plus tard durant le traitement.
- **Perdu de vu.**
- **Décès** : Malade décédé au cours du traitement, quelle que soit la cause du décès.
- **Transféré vers un autre secteur** : Malade ayant été transféré vers un autre l'établissement (ou un autre SCTMR) et pour lequel le résultat du traitement est inconnu.

Pour les cas de tuberculose pulmonaire à bactériologie négative initialement, comme pour les cas de primo infection symptomatique et les cas de TEP, les résultats du traitement sont classés dans les 5 dernières catégories (La guérison ne pouvant pas être prouvée par la négativation bactériologique).

L'absence de tout signe d'évolutivité clinique et/ou, radiologique est le critère le plus commun de « succès » du traitement, quelle que soit la localisation extra pulmonaire.

**La surveillance post-thérapeutique est inutile.**



## **8- Mesures préventives pour les sujets contact :**

Les sujets-contact se définissent comme des personnes (adultes ou enfants) vivant de façon permanente ou occasionnelle au contact d'un malade contagieux et risquant de ce fait de contracter l'infection ou de développer la maladie. En fonction de la permanence et de la proximité du contact, on distingue :

- **Le contact familial** : Le plus étroit, constitué de personnes vivant sous le même toit et qui ont le plus de risque d'être contaminés.
- **Le contact rapproché** : Constitué de personnes vivant quotidiennement à proximité du malade mais ne partageant pas la même maison.
- **Le contact occasionnel** : Constitué de collègues de travail, d'amis ou de parents qui ne sont pas quotidiennement ou régulièrement au contact du malade.

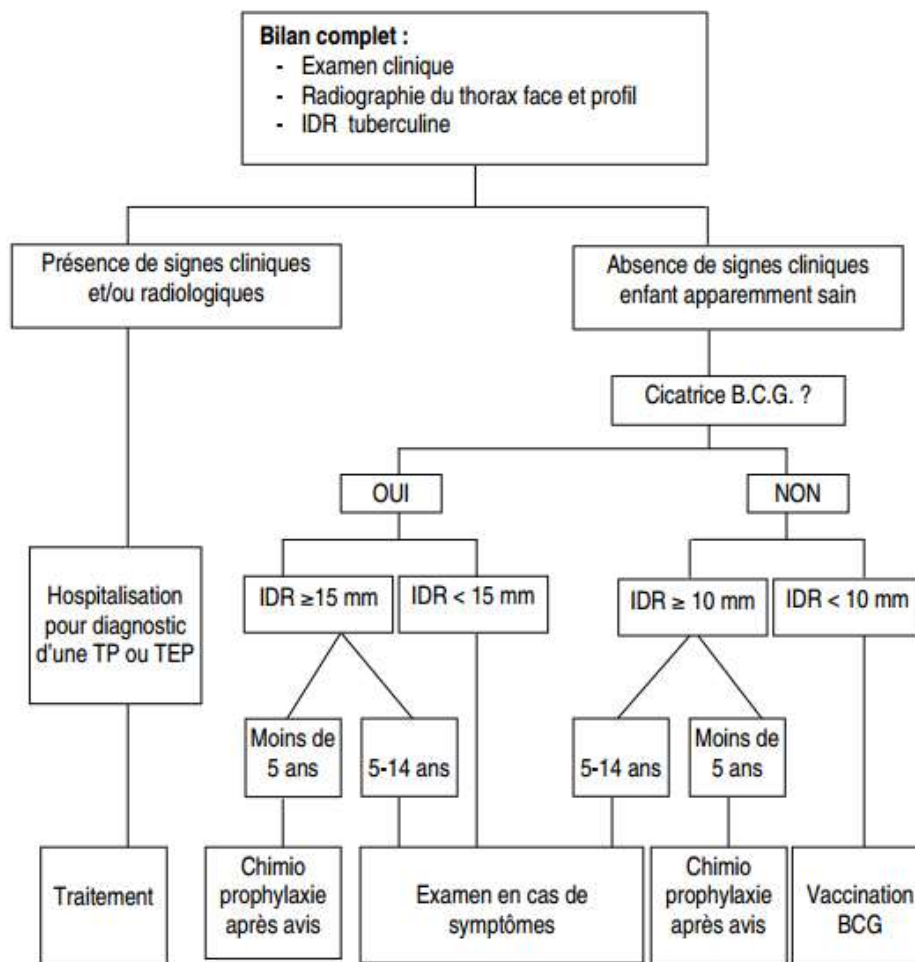
Le principal groupe à risque est celui des personnes vivant sous le même toit qu'un tuberculeux pulmonaire. Leur examen devra être fait dès que possible, après l'identification du "cas index".

### **A- Enfants de moins de 14 ans :**

La conduite à tenir sera déterminée par les résultats des trois principaux examens suivants :

- L'examen clinique complet.
  - L'examen radiologique.
  - Le test tuberculinique.
- 
- **Il existe des signes cliniques et/ou radiologiques** : L'existence de ces signes doit entraîner la pratique d'un bilan précis, si possible dans un service hospitalier de pédiatrie. La décision de traiter interviendra au vu des résultats de ces investigations :
    - Examens microscopiques directs et/ou cultures des crachats ou du liquide de tubage gastrique.
    - Examens cytologiques, anatomo-pathologiques ou bactériologiques des liquides pathologiques ou des prélèvements biopsiques.
  - **Il n'existe pas de signes cliniques ou radiologiques** : La conduite à tenir est alors fonction du statut vaccinal et du résultat du test tuberculinique.
    - **La cicatrice vaccinale est absente** :
      - **Si la réaction tuberculinique est inférieure à 10 mm** : L'enfant devra être vacciné par le B.C.G, quel que soit son âge.
      - **Si la réaction à la tuberculine est égale ou supérieure à 10 millimètres** :
        - Un enfant âgé de moins de 5 ans doit être soumis à une chimioprophylaxie à l'isoniazide (5 mg/kg/j) pendant 6 mois.
        - Un enfant âgé de 5 à 14 ans doit être revu et examiné en cas d'apparition de symptômes respiratoires.
    - **La cicatrice vaccinale est présente** :
      - **Si la réaction tuberculinique est inférieure à 15 mm** : L'enfant ne devra faire l'objet d'aucune prescription et sera revu et examiné en cas d'apparition de symptômes respiratoires.
      - **Si la réaction tuberculinique est égale ou supérieure à 15 mm** :
        - Un enfant de moins de 5 ans doit être soumis à une chimioprophylaxie à l'isoniazide (5 mg/kg/j) pendant 6 mois.
        - Un enfant âgé de 5 à 14 ans doit être revu en cas d'apparition de symptômes respiratoires.





### B- Adultes de plus de 14 ans :

La conduite à tenir est déterminée par l'existence des éléments suivants :

- Antécédents de tuberculose pulmonaire déjà traitée ou en cours de traitement.
- Symptômes respiratoires persistants (Plus de deux ou trois semaines) ou autres signes d'atteinte extra-pulmonaire.
- Images radiologiques évocatrices.

- **Il existe des signes cliniques et/ou radiologiques d'atteinte pulmonaire :** L'existence de ces signes doit entraîner la mise en œuvre de trois à six examens microscopiques de l'expectoration effectués à plusieurs jours d'intervalle :

- Si un ou plusieurs examens microscopiques s'avèrent positifs, le traitement antituberculeux doit être prescrit (Catégorie de traitement 1).
- Si les examens directs sont négatifs, les prélèvements devront être mis en culture et la radiographie pulmonaire devra être pratiquée à nouveau après un mois et le résultat de ces examens soumis au médecin pneumo-phtisiologue de la wilaya ou de la région.

- **Il n'existe pas de signes cliniques ou radiologiques d'atteinte pulmonaire :** Le sujet devra être revu après un ou deux mois ou en cas d'apparition de signes fonctionnels respiratoires que l'on prendra soin de lui décrire dans le détail.

- **Il existe des signes cliniques et/ou radiologiques évoquant une tuberculose extra-pulmonaire :** Le sujet devra être soumis à des examens complémentaires (Bactériologiques, cytologiques ou anatomo-pathologiques), en fonction de la localisation, examens à l'issue desquels un avis du spécialiste concerné sera demandé en vue de la décision thérapeutique qui sera prise en commun avec le médecin de la lutte contre la tuberculose.

## **V- Notions sur le programme national de lutte antituberculeux (PNLAT) :**

L'objectif global est de réduire la mortalité et la morbidité de la tuberculose, en diminuant sa transmission. Plus spécifiquement, l'objectif est de :

- Guérir 85% des cas, à microscopie positive.
- Dépister au moins 70% des cas existant dans la collectivité.

La priorité absolue est d'assurer à tout malade, à frottis positif, un traitement complet. Guérir les cas contagieux permet d'éviter la transmission, c'est la meilleure prévention de la maladie. La vaccination BCG n'a pas d'effet sur la transmission, mais efficacité à prévenir les formes graves de tuberculose de l'enfant.

Les 3 mesures de lutte efficace contre la TBC sont :

- **Ressources budgétaires durables et suffisantes** : Permet une équipe permanente.
- **Détection des cas par le dépistage passif** : C'est-à-dire les personnes se présentant pour des symptômes évocateurs.
- **Approvisionnement régulier en médicaments** : Basé Sur le nombre de cas enregistrés chaque année.

Les activités assurant le succès de la mise en œuvre du programme sont :

- Un manuel du programme.
- Un laboratoire de référence (Former les microscopistes).
- Un réseau de microscopie (Couvrir le territoire).
- Des services (Dépistage, traitement, et l'éducation).
- Un plan de formation des personnels de santé.
- Un plan pour la supervision des activités du programme (Les visites).

**La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire.**

## **1- Organisation du centre de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires (SCTMR) :**

Il est composé de :

- **Un laboratoire de microscopie** : Enregistre les résultats.
- **Des supports d'informations** :
  - Dossiers individuels des malades.
  - Registre de déclaration des cas de tuberculose.
  - Rapports réguliers des cas notifiés.
  - Devenir des malades.
  - Commande des médicaments.
- **Une équipe** :
  - **Microscopiste** : Examine les échantillons.
  - **Infirmier** : Supervise les agents chargés du traitement directement observé (DOT).
  - **Médecin** : Coordinateur du centre, il applique les activités du programme :
    - Planification des activités (Dépistage, traitement).
    - Commande des médicaments.

- Rapports réguliers des activités.

## **2- Conditions pour améliorer la compliance au traitement :**

- Faciliter l'accessibilité des malades aux structures.
- Améliorer l'organisation des structures de traitement qui seront ouvertes tous les jours.
- Communiquer avec le malade :
  - Education sanitaire (malade + sa famille) en continu.
  - Informer sur la maladie, le traitement et répondre à toutes les questions posées.

## **3- Evaluation des résultats de lutte antituberculeuse :**

Ses objectifs :

- Mesurer quantitativement les résultats obtenus au cours d'une période donnée (Et les comparer avec les objectifs fixés).
- Apporter des mesures correctrices (En vue d'améliorer les performances du programme dans ses principales activités = dépistage et traitement).

Tous les indicateurs sont recueillis tous les ans. Après validation, ils servent de base à la présentation des résultats de la lutte antituberculeuse au niveau national.

### **A- Evaluation du dépistage :**

Faite chaque année, en comptant du taux des nouveaux cas de TP M+ notifiés pour 100.000 habitants et le taux attendu. D'autres indicateurs mesurent la qualité du dépistage de TBC, comme la proportion des nouveaux cas de TP à frottis positifs (Parmi l'ensemble des nouveaux cas de TP notifiés) qui doit être supérieure ou égale à 85%.

### **B- Evaluation du traitement :**

Tous les malades enregistrés, doivent être évalués en [Guérison, Traitement terminé, Echec (ou reprise évolutive), Décès, Perdu de vue, Transféré].

- Le taux de guérison doit être de 85% pour les cas TP M+.
- Le taux de succès (Guérison + Traitement terminé) doit être 90% des cas enregistrés.

D'autres indicateurs mesurent la qualité de gestion du traitement :

- Proportion des cas négatifs au 2<sup>ème</sup> – 3<sup>ème</sup> mois parmi l'ensemble des cas de TP à frottis positifs enregistrés, doit être > 85%.
- Proportion des rechutes et des cas de retraitement parmi tous les cas de TP à frottis positifs mis sous traitement doit être respectivement < 5% et < 15%.