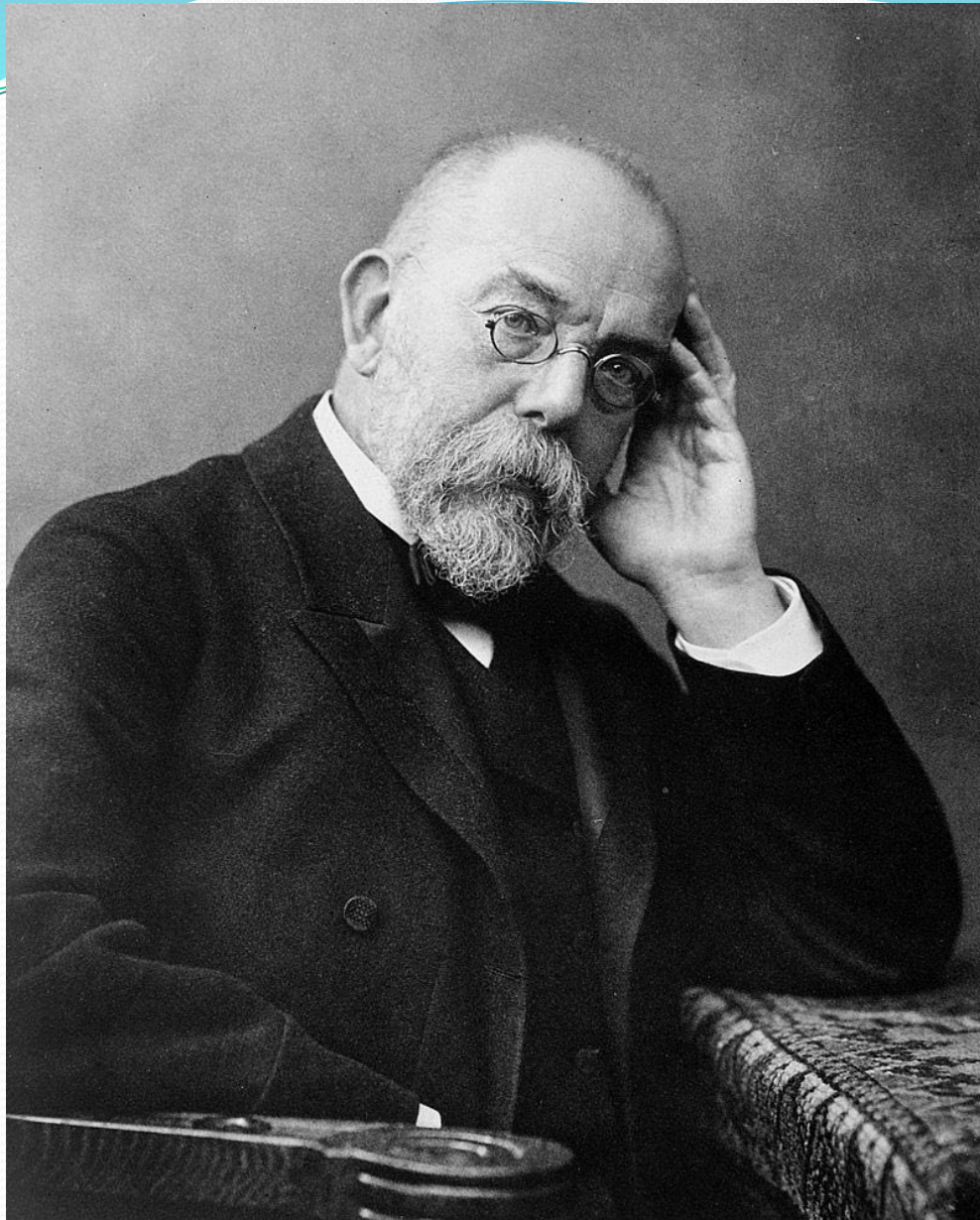


Les Bases bactériologiques et pharmacologiques du traitement anti tuberculeux:

Service de pneumologie
CHU de Sétif

Historique :

- *24 mars 1882* Le médecin et microbiologiste allemand Robert **Koch** annonce à la société physiologique de Berlin qu'il a découvert le bacille de la **tuberculose**.
- Il démontre le caractère contagieux de ce que l'on considère alors comme "la maladie du siècle".
- Des mesures de lutte vont être prises partout en Europe mais il faudra attendre 1921 pour voir la **tuberculose** reculer vraiment avec la mise au point du vaccin du bacille de **Calmette** et **Guérin** (BCG).



Robert Koch

(11 décembre 1843 à Clausthal, Allemagne/ 27 mai 1910 à Baden-Baden, Allemagne)

Médecin allemand connu pour sa découverte de la bactérie responsable de la tuberculose qui porte son nom : « bacille de Koch ». Les travaux qu'il mènera pour la découvrir lui vaudront le prix Nobel de physiologie ou médecine de 1905¹.

C'est l'un des fondateurs de la bactériologie.

**Calmette & Guerin were French bacteriologists.
They investigated attenuated Vaccines.**



**Albert Calmette
(1863-1933)**



**Camille Guérin
(1872-1961)**

Introduction :

- La tuberculose est une maladie infectieuse transmissible, liée à la présence d'une mycobactérie.
- La streptomycine a été le premier antibiotique antituberculeux découvert au début des années 40.
- Il existe aujourd'hui plusieurs drogues anti-tbc.

Diagnostic de certitude de la tbc:

- **Bactériologique:**

- Examen direct (coloration de Ziehl Nelson)
- Culture de BK (milieu spécifique de Lowenstein Jensen)

Prélèvements : crachat, tubage gastrique, fibroaspiration bronchique, urines, écouvillonnages de certaines sécrétions, le sang, pus, liquide articulaire, liquide pleural péricardique ou liquide d'ascite, LCR ...

- **Histologique** : granulome tuberculoïde + nécrose caséuse (fragment de biopsie)

Caractéristiques du bacille de Koch:

- Mycobactéries de la tuberculose humaine :
on distingue différentes espèces:
 - Mycobacterium tuberculosis : le plus fréquent (90%)
 - Mycobacterium africanum : moins fréquent
 - Mycobacterium Bovis
- M. leprae (bacille de Hensen)

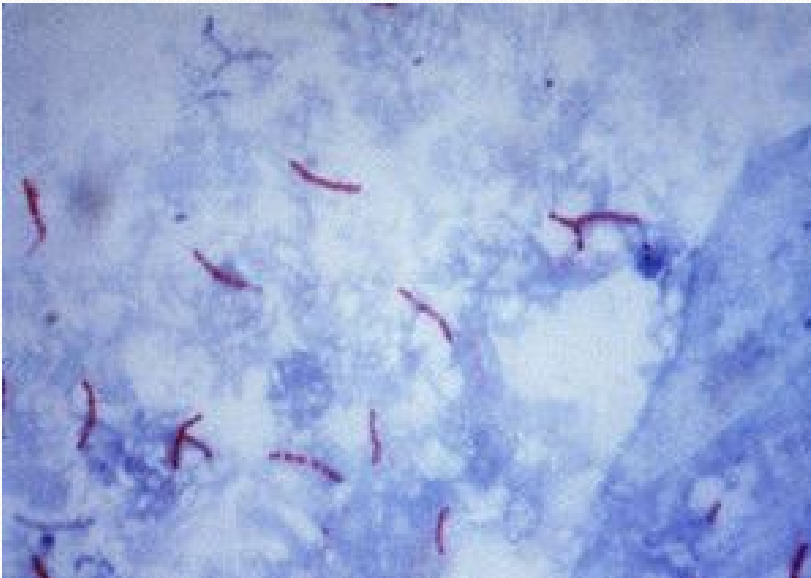
Examen microscopique :

- Les mycobactéries sont des bacilles rectilignes, à bout arrondi.
- De 2 à 5 μ de long et de 0.3 à 2 μ de largeur.
- Immobiles.
- faiblement colorées au Gram.
- Asporulées et non-capsulées.
- Elles possèdent beaucoup de lipides (Acides gras mycolique)
- Résiste au froid , sensible à la chaleur et à la lumière.

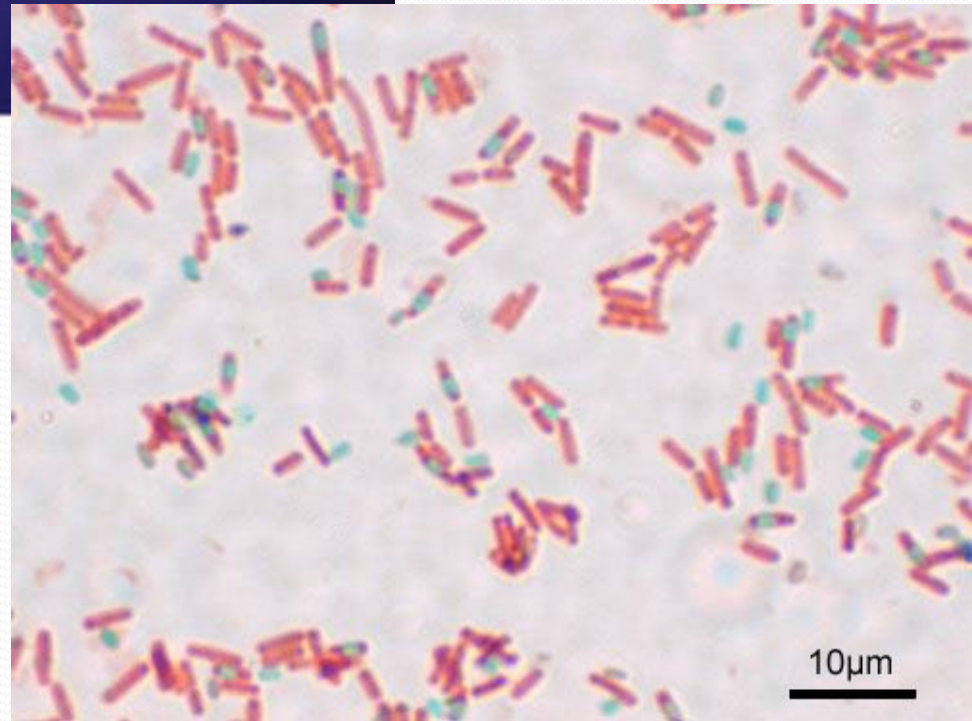
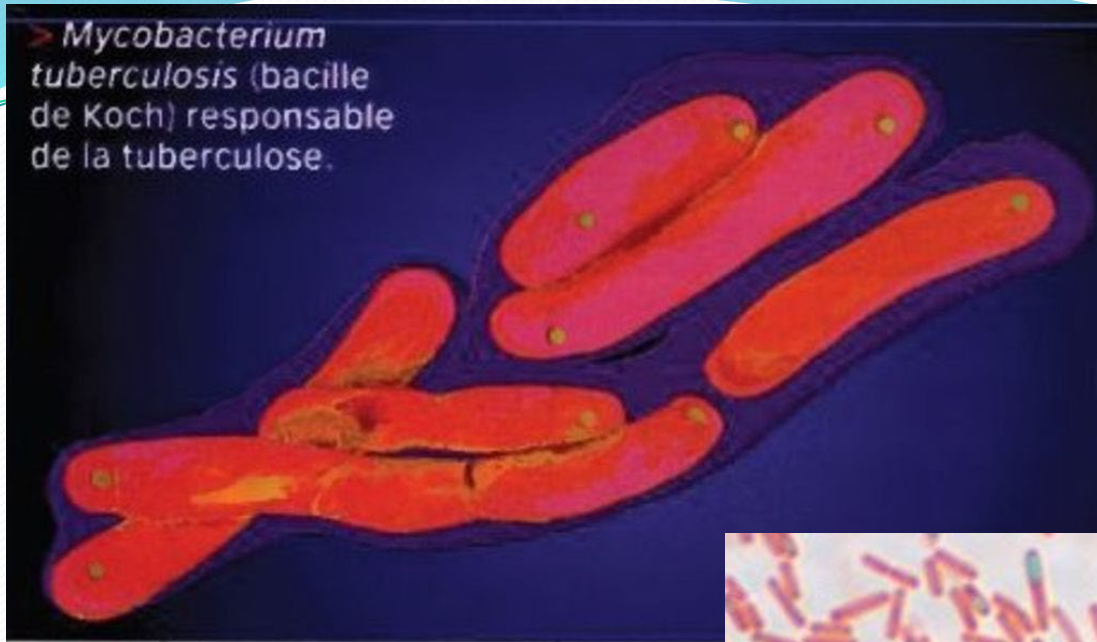
BAAR = Bacille Acido -Alcool Résistant

- La coloration spécifique se fait par le *Ziehl Nielsen* qui comporte 3 étapes, la fushine – acide et alcool – bleu de méthylène.
- Les BAAR se colorent en rouge ou en rose foncé sur un fond de bleu.
- Il existe une autre coloration à l'**Auramine** , basée sur les mêmes propriétés, très utiles dans le cadre des grands prélèvements (enquête) Les BAAR sont examinés au microscope sous fluorescence, colorés en jaune vert sur un fond noir.

Examen direct: microscopie optique après coloration de Ziehl Nelson



> *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch) responsable de la tuberculose.



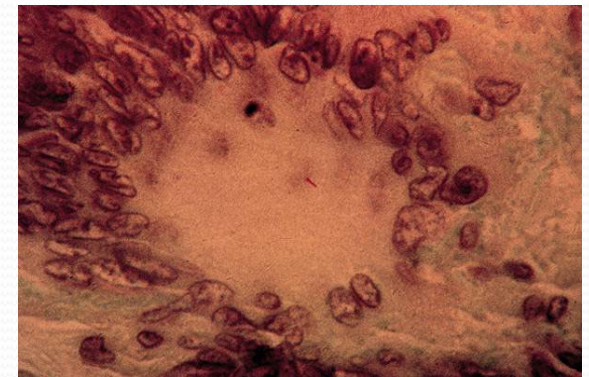
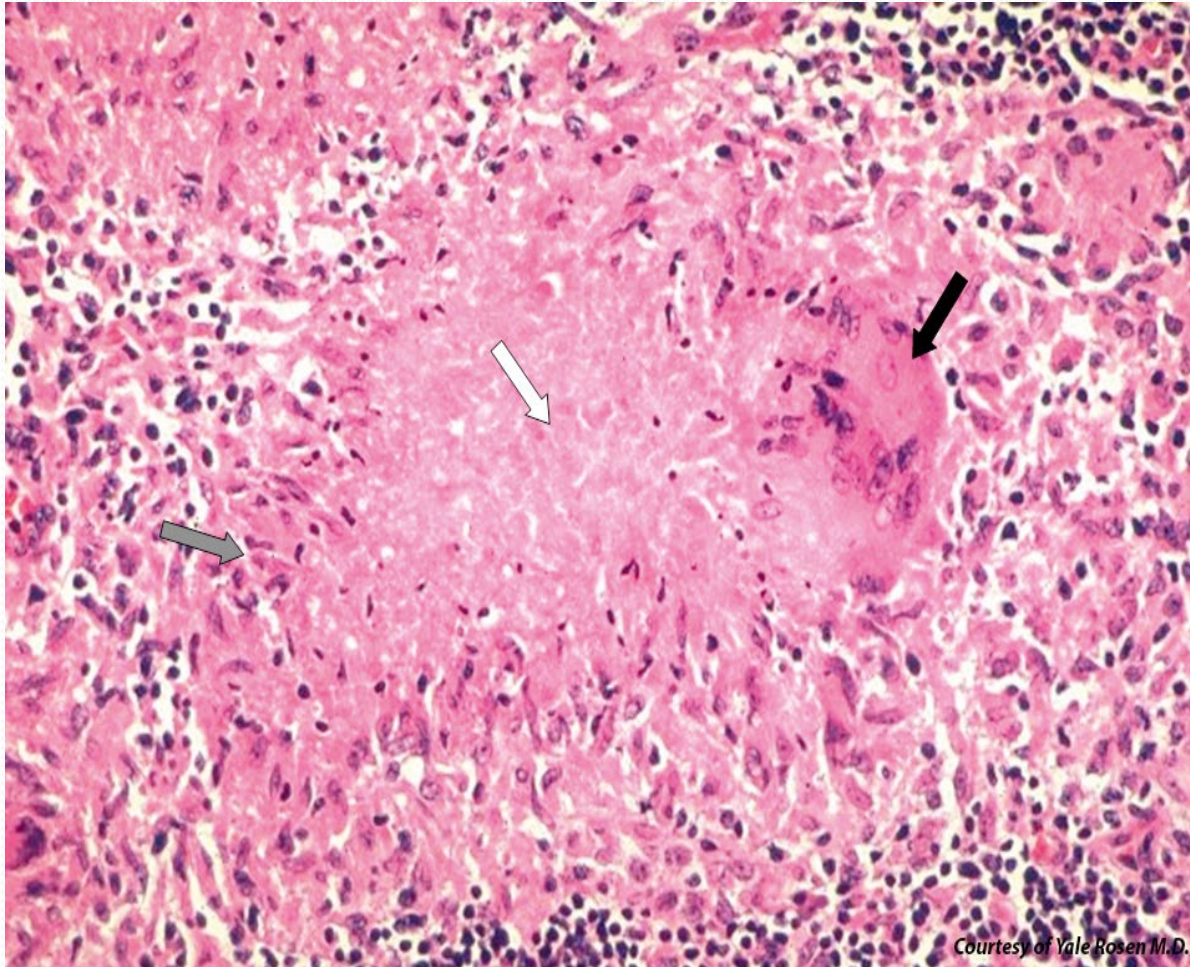
Culture du BK :

- Les mycobactéries sont des aérobies strictes.
- Leur multiplication est très lente, 3 à 6 semaines pour *M. tuberculosis* .
- Ils se divisent au bout de 20 à 24 heures.
- Exigeant: ont besoin d'éléments nutritifs spéciaux, Asparagine ou acide glutamique, sels, Albumine , Glycérol pour *M. tuberculosis* . la température de croissance est de 35-37° et le pH à 6.8 -7.
- Colonies Eugoniques , en chou-fleur de coloration crème beige.

Culture de BK sur un milieu spécifique de Lowenstein
Jensen : aspect en chou-fleur de coloration crème beige.



Examen Histologique : granulome épithelio-giganto cellulaire centré par de la nécrose caséuse.



PRINCIPES GENERAUX DU TRAITEMENT:

- Bactéries à multiplication lente = traitement long (18 mois).
- Risque d'émergence de bacilles résistants.
- Poly chimiothérapie (plusieurs drogues).
- Bacille à multiplication intra cellulaire = drogues capables de pénétrer dans la cellule.

Les médicaments essentiels:

- Rifampicine R
- Isoniazide INH
- Streptomycine S
- Pyrazinamide Z
- Ethambutol E

La Rifampicine

- Médicament majeur , Bactéricide
 - Anti tuberculeux puissant
 - Stérilisant
 - Capable de prévenir l'émergence de BK résistant lorsqu'il est associé à :E,S,Z
- Posologie quotidienne:
 - 8-12(10)mg/kg
- Forme et dosage:
 - gélule: 150mg, 300mg

ISONIAZIDE (INH)

- Médicament majeur, Bactéricide .
 - Anti tuberculeux puissant
 - Stérilisant
 - Capable de prévenir l'émergence de BK résistant lorsqu'il est associé à :E,S,Z
- Posologie quotidienne:
 - 4-6 (5)mg/kg
- Forme et dosage:
 - Comprimé: 100mg, 300mg

STREPTOMYCINE

Bactéricide .

- Anti tuberculeux puissant .
- Stérilisant .
- Agit sur les BK extra cellulaires à multiplication rapide.

- Posologie quotidienne:

- 12- 18 (15)mg/kg

- Forme et dosage:

- Ampoule (inj IM): 1g.

PYRAZINAMIDE (Z)

- Bactéricide .
 - Anti tuberculeux puissant
 - Stérilisant
 - Agit sur les BK intra cellulaires à multiplication lente.
 - Capable de prévenir l'émergence de BK résistant lorsqu'il est associé à :E,S
- Posologie quotidienne:
 - 20 - 30 (25)mg/kg
- Forme et dosage:
 - Comprimé: 400 mg.

ETHAMBUTOL (E)

- Médicament bactériostatique .
 - Stérilisant
 - Capable de prévenir l'émergence de BK résistant lorsqu'il est associé à : R, INH
-
- Posologie quotidienne:
 - 15 - 20 (15)mg/kg
-
- Forme et dosage:
 - Comprimé: 400 mg.

Formes associées :

Associations de médicaments	Dosage par comprimé
Rifampicine + Isoniazide (RH)	150mg +75mg
Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide (RHZ)	150mg +75mg +400 mg
Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide + Ethambutol (RHZE)	150mg +75mg +400 mg+ 275mg
Rifampicine + Isoniazide + Ethambutol (RHE)	150mg +75mg + 275mg

Les médicaments de réserve :

- Ces médicaments sont moins actifs et plus toxiques .
- **Indications:**
 - Tuberculose multi résistante (R, INH)
 - Tuberculose chronique

Médicament de Réserve	Posologie	Forme , Dosage
Ethionamide (ET)	10 -20 (15) mg/kg	comprimé 250mg
Ofloxacine (O)	8 – 12 (10) mg/kg	comprimé 200mg
Kanamycine (K)	12 -18 (15) mg/kg	Ampoule 1 gr
Cycloserine (C)	10 -15 (15)mg/kg	Comprimé 250mg

Régimes thérapeutiques

Régime de 1^{ère} ligne

1. **2mois RHZE/ 4mois RH = 06mois de traitement**
 - Tuberculose pulmonaire (TPM+, TPM-C+, TPM-C?)
 - Tuberculose extra pulmonaire TEP sévère (méningite, miliaire, péricardite, tbc vertébrale , rénale)

2. **2mois RHZ / 4mois RH = 06mois de traitement**
 - Primo infection patente
 - tuberculose extra pulmonaire simple

Régime de 2^{ème} ligne

- 2 RHZES / 1RHZE / 5RHE = 8 mois de traitement
- Traitement des rechutes
- Traitement de la reprise évolutive
- Traitement des échecs

Régime de 3^{ème} ligne

- ET,O,K,Z,C (4-6 mois) / ET, Z,O (18 mois)
- Traitement de la tuberculose multi résistante
- Traitement des formes chroniques.

- **Echec** : Bk + après 5 ou 6 mois de traitement.
- **Rechute** : Bk + principalement dans les 2 ans qui suivent l'arrêt d'un primo-traitement complet de 6 mois.
- **Reprise évolutive** : Bk+ après interruption prématurée du traitement de première ligne pendant deux mois consécutifs après avoir reçu un mois ou plus de traitement
- **Cas chroniques** : Bk + après trt de 2^{ème} ligne (passage au trt de 3^{ème} ligne)

La résistance:

- Les souches de *M. tuberculosis* sont en général sensibles aux anti bacillaires.
- Il existe 2 types de résistances:
 - I. la résistance acquise** (après traitement)
 - II. la résistance primaire** (sujet sain contaminé par des germes résistants d'un malade bacillifère) D'où l'intérêt de pratiquer un test de sensibilité aux antibiotiques antituberculeux afin de modifier le schéma thérapeutique.

Nb: il existe aussi la résistance naturelle (souches sauvages)

Effets secondaires du traitement :

1. effets mineurs :

- **Les troubles digestifs:**
nausées, anorexie, vomissements = trt symptomatique.
- **Les atteintes cutanées:**
érythème localisé, prurit isolé = anti histaminique.
- **Une sensation d'engourdissement ou de striction ,
de vertige** = diminuer la dose de la streptomycine.

- **Euphorie ou insomnie** = diminuer la dose d' INH.
- **Neuropathie sensitive** des mbr inferieurs = INH
- **Arthralgies** = aspirine (Pyrazinamide)
- **L' apparition ou l'aggravation d'acné:**
Surveillance (rifampicine)

2. Effets secondaires majeurs :

- **Choc anaphylactique**
- **Les accidents cutanés:**
Hypersensibilité généralisée = arrêt temporaire du trt ,
surveillance, réintroduction progressive du trt.
- **Les accidents sanguins:**
Anémie hémolytique, purpura thrombopénique =arrêt
définitif du traitement.

- **Les accidents hépatiques:** Cytolyse ,cholestase
= arrêt du trt jusqu'à normalisation du bilan biologique
puis réintroduction à doses minimales.
- **Les accidents neurologiques et sensoriels:**
(surdité, vertige sévère)=arr t de la streptomycine.
- **Accident rénal majeur:**
Anurie =arr t définitif de la rifampicine et la
streptomycine + dialyse.

