

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الشعبية الجمهورية الجزائرية الديمقراطية

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

INSTITUT NATIONALE DE LA MEDCINE VETERINAIRE – TIARET

المعهد الوطني للطب البيطري-تيارت

PROJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION

DU DIPLÔME DE *DOCTEUR VETERINAIRE*

THEME

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE HUMAINE

Présenté par

CHEREF KHADIDJA

GUASSAB KHALED

Encadré par Mahouz. F

Année Universitaire 2018/2019

Remerciement

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à ma directrice de mémoire, Madame F. Mahouz. Je la remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions et ont accepté de me rencontrer et de répondre à mes questions durant mes recherches.

Je remercie mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi. Je remercie mes sœurs, et mes frères, pour leurs encouragements.

Enfin, je remercie mes amis qui ont toujours été là pour moi. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

| | |
|--|----|
| - Introduction | 01 |
| - Chapitre I: | |
| • Définition | 02 |
| • Epidémiologie | 02 |
| • Histoire naturelle de la maladie | 03 |
| - Chapitre II : | |
| • Primo-infection tuberculeuse | 07 |
| • Tuberculose pulmonaire | 10 |
| • Evolution et pronostic | 14 |
| • Tuberculose extra-pulmonaire | 16 |
| - Chapitre III: DIAGNOSTIC | 21 |
| • La vaccination BCG | 21 |
| • Bactériologie De La Tuberculose | 23 |
| • Conclusion | 33 |
| - Chapitre IV: TRAITEMENT | 34 |
| • Médicaments antituberculeux essentiels | 34 |
| • Le choix des régimes thérapeutiques | 36 |
| • Prévenir l'émergence de souches résistantes | 36 |
| • Déterminer les catégories de traitement | 38 |
| • Etablir un bilan pré thérapeutique | 41 |
| • Prescrire et surveiller la chimiothérapie | 42 |
| • Identifier et prendre en charge les effets indésirables des médicaments antituberculeux | 44 |
| • Décider éventuellement d'autres mesures thérapeutiques | 46 |
| • Dépister et prendre en charge les sujets-contacts | 47 |
| • Conclusion | 47 |
| - Chapitre V: PREVENTION | 48 |
| • Principaux « groupes à risque » | 48 |

SOMMAIRE

- **Les groupes les plus exposés à des sources de contamination48**
- **Les groupes ayant une baisse de l'immunité48**
- **Les démunis et les marginaux49**
- **Les migrants et les réfugiés venant des pays à haute prévalence de tuberculose49**
- **Les sujets ayant des séquelles étendues de tuberculose non traitée49**
- **Les mesures de prévention49**
- **La vaccination BCG50**
- **Conclusion54**

Introduction

La tuberculose est une urgence mondiale selon l'O.M.S. ; en effet c'est la première cause de mortalité par maladie bactérienne dans le monde, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Actuellement 2 milliards de personnes, soit un tiers de la population mondiale est contaminé par le bacille de la tuberculose.

Dans les années 1950-1960, l'espoir était fort d'une totale éradication mondiale de ce fléau, du fait de l'efficacité des nouvelles molécules antituberculeuses comme la rifampicine. L'incidence de la tuberculose a chuté régulièrement de 5% par an de 1953 à 1985 et l'éradication semblait possible tangentiellement pour 2015 ou 2020. Or depuis 1986 la courbe s'est inversée.

Les pays les plus touchés sont ceux de l'Asie et de l'Afrique. Dans ces dits pays, l'augmentation de l'incidence de la maladie est due à plusieurs facteurs, entre autre: la précarité, les nombreux conflits entraînant des déplacements et l'expatriation en masse des populations venant des pays à forte endémie, l'émergence et la diffusion de souches multi résistants au traitement antituberculeux de première intention.

Au l'Algérie, la tuberculose reste un problème de santé publique de part sa gravité et sa fréquence.

Après une brève revue de littérature, l'objectif principal de notre étude sera la détermination de la tuberculose, sa répartition en fonction de l'âge, du sexe, la localisation, et le suivit du traitement pour cette année.

1. DEFINITION :

La tuberculose est une maladie microbienne contagieuse due à Mycobactérium Tuberculosis ou bacille de Kock. C'est un fléau de l'humanité depuis ses origines (peste blanche) en progression dans les pays en développement en raison de la poussée démographique et de l'épidémie de SIDA ; stationnaire, voire progressant dans certains pays industrialisés. La tuberculose atteint les poumons dans 70 à 80 % des cas, parfois en association avec d'autres localisations. Celles-ci peuvent évoluer isolément (tuberculose ganglionnaire, uro-génitale, ostéoarticulaire, Cérébro-méningée...). (OMS, 2017)

2. Epidémiologie :

* dans le monde :

- un tiers de la population de la planète est infectée par le BK (environ **2 milliards** D'individus)

- l'incidence (c'est-à-dire le nombre annuel de nouveau cas) est évaluée à **08 Millions.**

- la prévalence (c'est-à-dire le nombre total de patients atteints) est évaluée entre **16 et 20 millions** de cas

- la mortalité est de l'ordre de **3 millions** (la tuberculose est la cinquième cause de décès après les maladies cardio-vasculaires, les infections respiratoires aiguës, le cancer et les maladies diarrhéiques).

2- D'après les estimations de l'OMS, le nombre de nouveaux cas atteindra 11,9millions en 2005. A la progression attendue de la maladie s'ajoute une diffusion croissante de bacilles multi résistants aux antibiotiques. (OMS, 2015)

* les pays en développement

Plus de 90 % des cas de tuberculose s'observent dans ces pays. Cette très forte Prévalence dans les pays les plus pauvres s'explique par la conjonction d'un ensemble de facteurs: précarité, promiscuité, dénutrition, analphabétisme,

infrastructure médicale insuffisante, Épidémie d'infection par le VIH. La prévalence s'accroît en cas de guerre ou de famine. A titre comparatif, la morbidité qui est en moyenne de 23 pour 100 000 habitants dans les pays industrialisés, est de 191 en Afrique et 237 en Asie du Sud-est. (**Global tuberculosis control 2008**)

***En Algérie**

Plus de 22.000 cas de tuberculose, dont la plupart extra pulmonaires, ont été déclarés en Algérie en 2014. Sur les 22.153 cas de tuberculose diagnostiqués en 2014, 8.445 seulement sont pulmonaires contagieux, les 13.708 cas restants, soit 61,9 %, sont extra pulmonaires, a indiqué le chargé du programme national de lutte contre la tuberculose, Sofiane Alihalassa, lors d'une rencontre organisée à l'institut national de la santé publique (INSP). (**Programme national anti tuberculose**). Il a relevé que si l'incidence de la tuberculose pulmonaire contagieuse a baissé de 10 cas sur 100.000 habitants depuis 2001, celle de la tuberculose extra pulmonaire a par contre, enregistré une "progression" et a atteint un niveau relativement "élevé". En 2001, l'incidence pour 100.000 habitants était de 26,2 cas pour la tuberculose pulmonaire, en 2014, elle était de 17, 5. Pour la forme extra pulmonaire, l'incidence pour 100.000 habitants était de 26,9 en 2001, en 2014 elle a atteint 35,4%. Au total, l'incidence en 2014 était de 57,2 pour toutes formes confondues de tuberculose, en 2001, le chiffre était de 60,1 par 100.000 habitants. La baisse presque insignifiante est due à la "persistance d'un niveau relativement élevé" de cas de tuberculose extra pulmonaire. Avec ces chiffres, l'Algérie se place en incidence "moyenne" sur le plan mondial quant à la propagation de cette infection, a fait remarquer M. Alihalassa. Pour sa part, le directeur général de la prévention au ministère de la santé, Smail Mesbah, a confirmé que même si l'Algérie a réussi à inverser la tendance de la tuberculose pulmonaire vers la baisse, la tuberculose extra pulmonaire est aujourd'hui "un défis criard" à relever. (**Programme national anti tuberculose**).

3. Histoire naturelle de la maladie

Mycobacterium tuberculosis est l'agent de la tuberculose humaine. On lui décrit deux variant : *Mycobacterium bovis*, agent de la tuberculose des bovins susceptible d'infecter l'homme (0,5 % des cas) et *Mycobacterium africanum*, variant intermédiaire entre *M.tuberculosis* et *M. bovis*, rencontré en Afrique. *M. tuberculosis* est susceptible d'infecter tous les tissus de l'organisme, mais seule la contamination pulmonaire est significative au plan épidémiologique. La transmission se fait par voie aérienne d'un malade contagieux à un sujet sain par l'intermédiaire de fines gouttelettes porteuses de bacilles éliminées dans l'air en parlant et en toussant. On estime qu'en moyenne un malade contagieux contamine 10 individus par an.

Après inhalation, quelques bacilles parviennent aux alvéoles pulmonaires.

Durant la phase pré-immune, les bacilles sont phagocytés dans des macrophages alvéolaires où ils se multiplient. Cette micro-colonie bactérienne intra-cellulaire va aboutir à la lyse des macrophages infectés et à la libération des bacilles qui seront à leur tour phagocytés par d'autres macrophages et par des cellules de l'inflammation. Un foyer infectieux primaire est constitué.

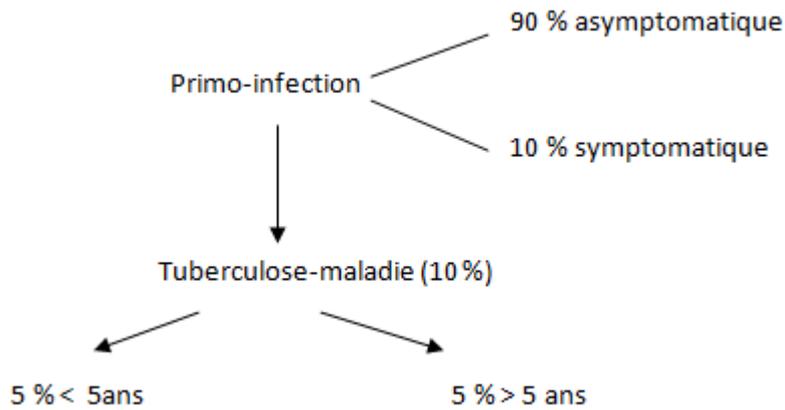
La défense cellulaire est complétée par une défense immune, impliquant les T-lymphocytes. Cette phase immune nécessite un délai de deux à trois semaines (immunité cellulaire retardée). Elle se déroule selon les séquences suivantes : quelques bacilles isolés et des bacilles phagocytés atteignent le ganglion lymphatique drainant le site infectieux initial ; dans le ganglion, des T-lymphocytes vont inter-agir par l'intermédiaire de leurs récepteurs avec les antigènes de *M. tuberculosis*. Ces cellules après s'être multipliées localement vont migrer dans l'organisme et gagner le foyer infectieux primaire où elles vont déclencher une réaction inflammatoire. Celle-ci aboutit à la formation de tubercules. Le foyer infectieux primaire va régresser ou au contraire s'étendre en fonction des capacités de défense. **(Gasparon, 2016).**

Dans la majorité des cas le complexe primaire constitué par le foyer initial et le ganglion satellite va demeurer inchangé durant plusieurs mois ou années, diminuer ou se calcifier.

Dans un petit nombre de cas les bacilles du complexe primaire vont se disséminer dans l'organisme par la circulation sanguine et pouvoir infecter n'importe quel tissu et organe. Cette dissémination, dite hémotogène, peut se produire dans les semaines qui suivent l'infection initiale (primo-infection). Elle peut demeurer inapparente et la réponse immunitaire la contrôler. Elle peut évoluer vers un ou plusieurs foyers de tuberculose : la forme la plus redoutable à ce stade est la méningite.

A distance, voire plusieurs dizaines d'années plus tard, une maladie tuberculeuse va pouvoir se déclarer. Elle peut être la conséquence d'une nouvelle contamination ou d'une réinfection à partir des bacilles de primo-infection redevenus virulents à la faveur d'un fléchissement des défenses de l'organisme. La séquence des lésions est la même que lors de la primo-infection, mais celles-ci sont extensives. Dans le poumon, l'évolution macroscopique aboutit à la formation de nodules et d'infiltrats. Dans les formes les plus évolutives, la liquéfaction du caséum et son élimination dans les bronches entraîne la formation d'une ou plusieurs cavités (ou cavernes), une contamination pulmonaire de proche en proche (associée éventuellement au développement d'une atteinte extra-pulmonaire) et une forte contagiosité.

En résumé, l'infection tuberculeuse (primo-infection) est dans 90 % des cas muette. Elle se traduit simplement par une réaction immunitaire : le virage de la réaction à la tuberculine. Elle s'accompagne de symptômes dans le reste des cas. L'infection tuberculeuse peut évoluer dans 10 % des cas environ vers la tuberculose maladie : dans 5 % pendant les cinq premières années après l'exposition ; dans les autres 5 %, il peut y avoir un intervalle de plusieurs décennies. **(ÉNVL, 2006)**



Le rôle fondamental des T-lymphocytes dans le contrôle de l'infection et/ou de la maladie est illustré par la sensibilité accrue à la tuberculose des sujets infectés par le VIH, le risque de maladie tuberculeuse est non plus de 10 % au cours de la vie entière, mais de 8 % par an. **(ÉNVL, 2006)**

1. Primo-infection tuberculeuse

La primo-infection tuberculeuse (tuberculose primaire ou tuberculose initiale) est la conséquence du premier contact infectant de l'homme avec le BK. Elle est caractérisée par un virage récent et spontané de la réaction cutanée à la tuberculine. Elle est le plus souvent latente, quelquefois symptomatique ou compliquée d'emblée. Dans tous les cas, elle doit être traitée (**Jeannin, 1997**)

1.1- ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

- 1) Formes latentes (90 % des cas) : virage spontané et isolé des réactions cutanées tuberculiniques (ce qui suppose la notion de réactions antérieures négatives et d'une absence de vaccination par le BCG, ou un contrôle post-vaccinal antérieur négatif).
- 2) Formes patentes. Elles sont cliniques, radiologiques et/ou biologiques. (**Fikal et al.2016**)

* **Cliniques :**

- des signes généraux : fébricule vespérale, asthénie, anorexie, amaigrissement. C'est l'éventualité la plus fréquente ;
- fièvre isolée prolongée ;
- plus rarement, érythème noueux ou kérato-conjonctivite ; (**Fikal et al.2016**)

* **Radiologiques.** Dans sa forme la plus caractéristique la primo-infection se traduit par un complexe primaire associant un chancre (opacité en grain de mil siégeant dans une base) et une adénopathie satellite unilatérale de volume variable. (**Alami et al.2014**)

* **Biologiques.** Un syndrome inflammatoire peut être présent (ou absent).

1) Formes compliquées. La primo-infection peut se révéler par des complications loco-régionales ou générales, précoces ou tardives.

a) Complications précoces :

- ces complications sont l'apanage du nourrisson ou de sujets dont les défenses sont altérées. Elles sont en rapport principalement avec les adénopathies médiastinales responsables de sténose bronchique par compression extrinsèque et/ou de fistulisation. Plus rarement, on observe une complication du chancre (un foyer rond, dense, quelquefois excavé (Caverne primaire).

- l'évolution peut se faire d'une tenue vers la maladie tuberculeuse, par dissémination hématogène. La complication la plus redoutable est la méningite.

b) Complications tardives : elles sont rarement loco-régionales (sténose bronchique, bronchectasies, hémoptysies par hyper-vascularisation systémique de séquelles calcifiées). Il s'agit surtout d'une évolution à échéance variable (de plusieurs mois à plusieurs années), vers la maladie tuberculeuse : tuberculose pulmonaire, tuberculose uro-génitale, tuberculose osseuse, tuberculose ganglionnaire, etc. **(Fikal et al.2016)**

1.2 - CONDUITE A TENIR DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de primo-infection tuberculeuse repose sur l'observation d'un virage récent des réactions cutanées à la tuberculine.

* Les tests consistent à introduire dans le derme une petite quantité de tuberculine, qui est un produit de la lyse de bacilles tuberculeux (donc de bacilles tués non virulents).

Ce test se pratiquait autrefois sous la forme de scarifications à la face externe du bras à l'aide d'un vaccinostyle (cuti réaction de Von Pirquet) ou chez le nourrisson par l'application sur la région du sternum d'un timbre (timbre tuberculinique) agissant en percutané. Ces techniques ont été abandonnées. **(Toujani et al.2015)**

On peut pratiquer le test aujourd'hui à l'aide d'une bague tuberculinique (multi-test) mais le test de référence est l'intradermo-réaction : il consiste en l'injection intra-

dermique stricte d'un volume de 0,1 ml de tuberculine purifiée à 10 unités. 48 à 72 h plus tard une réaction inflammatoire locale est observée en cas de test positif, caractérisant l'hypersensibilité à médiation cellulaire. Il s'agit d'une papule d'au moins 10mm (5 mm en cas d'immunodépression).

Le test peut être faussement positif en cas de lésions de grattage ou de surinfection ou plus simplement par suite d'une confusion entre une simple rougeur locale (érythème) et une papule. Il peut être faussement négatif : il y a un intervalle libre de 6 à 8 semaines entre le début de l'infection et l'acquisition de la réaction immunitaire ; d'autre part, certaines maladies (dites énergisantes) peuvent négatives transitoirement le test (grippe, rougeole, sarcoïdose) ou certains médicaments (immuno-suppresseur) et la cachexie (maigreur extrême), sans parler bien sûr d'une mauvaise technique.

* Quelle est la signification immunopathologique du test ? La phagocytose par les macrophages alvéolaires des bacilles inhalés parvenus aux alvéoles pulmonaires a déclenché une réaction inflammatoire locale et au niveau du ganglion satellite le recrutement de cellules de l'immunité (T-lymphocytes). L'immunisation par l'intermédiaire de ces cellules se développe sur une durée moyenne de 6 à 8 semaines (phase antiallergique). Elle aboutit à une sensibilisation de l'organisme aux antigènes du bacille tuberculeux. La réintroduction de ces antigènes dans le derme sous la forme de tuberculine stimule des lymphocytes mémoire. Ces cellules vont sécréter des médiateurs (cytokines) qui vont recruter et attirer au point d'introduction des antigènes des cellules de l'inflammation. Il s'ensuit 2 à 4 jours plus tard une réaction locale sous la forme d'une rougeur indurée palpable et mesurable (une papule).

* Devant une réaction cutanée à la tuberculine positive, le bilan doit comporter :

- un examen clinique : évaluation des signes fonctionnels et généraux ; signes cutanés (érythème noueux) ; signes cliniques de tuberculose extra-thoracique en évolution.

-un examen radiographique thoracique recherchant des signes de complexe primaire ;

(Toujani et al.2015)

- un bilan biologique : signes de l'inflammation ; ponction lombaire s'il y a la moindre suspicion de localisation cérébro-méningée (en particulier chez le nourrisson) ; recherche de BK dans l'expectoration, en particulier si l'on redoute une fistulisation.

Les principaux diagnostics différentiels concernent le complexe primaire: fausse image ganglionnaire (gros thymus, artère pulmonaire) chez l'enfant ou adénopathies d'autres origines. **(Toujani et al.2015)**

2. Tuberculose pulmonaire

2.1- CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

Elles sont polymorphes, représentatives dans leur ensemble de toute la séméiologie broncho-pulmonaire. Schématiquement, on peut distinguer trois types de circonstances : des manifestations aiguës, un début sub-aiguë progressif, un examen Radiologique pulmonaire systématique. **(Ait-Khaled et al. 1999.)**

1) Manifestations aiguës

a) Un syndrome infectieux broncho-pulmonaire à type de : pneumopathie aiguë, syndrome pseudo-grippal, bronchite sub-aiguë.

Dans ces formes aiguës fébriles, l'attention doit être attirée par une période Prodromique, le caractère quelquefois incomplet du tableau clinique, l'évolution traînante ou récidivante à court terme malgré la prescription d'un ou deux traitements antibiotiques à large spectre. **(Dacosta-Noble 2016)**

b) Une insuffisance respiratoire aiguë : cette circonstance assez exceptionnelle peut être la révélation d'une tuberculose miliaire ou broncho-pneumonique. **(Ben Amar et al.2007)**

c) Une complication à type d'hémoptysie (d'abondance variable, isolée ou récidivante), de pneumothorax, de pleurésie à liquide clair ou de pyothorax. **(Khalil et al.2013)**

2) Début progressif

C'est la circonstance la plus commune : toux et expectoration chroniques évoluant dans un contexte d'altération progressive de l'état général, avec asthénie, anorexie, amaigrissement, fébricule et sueurs nocturnes depuis plusieurs semaines à plusieurs mois. (**Brändlia et al. 2003**)

3) Radiographie thoracique systématique

Des lésions évoquant une tuberculose peuvent être découvertes chez un patient asymptomatique ou en présence d'une tuberculose extra-pulmonaire ou lors d'un bilan chez un patient ayant déjà des antécédents de tuberculose.

En pratique, les circonstances les plus habituelles sont les formes à début progressif, une infection broncho-pulmonaire sub-aiguë traînante, une hémoptysie, un examen radiographique thoracique systématique. Les formes à début bruyant, pneumonique ou broncho-pneumonique sont relativement exceptionnelles et se rencontrent avec prédilection chez des sujets débilisés (éthyliques, immuno-déprimés, diabétiques non équilibrés). (**Méchaï et al.2019**)

2.2 - LE DIAGNOSTIC REPOSE SUR :

1°) l'examen clinique

L'interrogatoire est très important. Il précise les symptômes (en particulier des signes fonctionnels respiratoires et généraux souvent inaperçus lors de la phase prodromique), le contact familial et socioprofessionnel éventuel, le passé phtisiologique (vaccination par le BCG primo-infection, antécédents de tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire, prescription antérieure de médicaments anti-tuberculeux).

L'examen du malade est souvent pauvre, non spécifique. **(Bitchong et al.2018)**

2°) L'examen biologique.

Il n'est pas spécifique : l'hémogramme peut être normal, le syndrome inflammatoire variable, la réaction cutanée à la tuberculine est généralement positive (mais un test négatif n'élimine pas le diagnostic, en particulier dans les formes aiguës élargies, chez le vieillard ou l'immunodéprimé). **(Lachaud 2017)**

3°) L'examen radiographique.

Il comporte une radiographie thoracique de face et de profil complétée éventuellement par une tomodensitométrie. On observe trois types de lésions élémentaires :

- le nodule (1 mm à 1 cm) solitaire ou confluent, localisé ou dispersé ;
- l'infiltrat, opacité en nappe homogène ou non, systématisée ou non ;
- la caverne, perte de substance au sein de l'infiltrat, visible quelquefois seulement sur le scanner thoracique.

Ces lésions sont isolées ou associées, de localisation apicale et dorsale préférentielle, d'aspect flou, uni ou bilatéral, associé ou non à des lésions séculaires antérieures, plus denses, souvent calcifiées. Elles sont minimes, limitées à un lobe ou étendues, quelquefois diffuses (miliaire). **(Fockye et al.2015)**

4°) L'examen bactériologique.

Il est la clé du diagnostic. Il est effectué avant tout traitement sur l'expectoration à jeun trois jours de suite. Chez le malade qui ne crache pas, il peut être effectué sur le tubage gastrique qui recueille les sécrétions bronchiques dégluties (stagnant dans l'estomac au réveil) ou sur l'aspiration bronchique obtenue par fibroscopie. Selon le contexte clinique on peut faire une recherche bactériologique sur d'autres sites (liquide céphalo-rachidien, urine, pus, sang...).

* L'examen microscopique en direct est la première étape. Il est effectué après une coloration spéciale (méthode ZIEHL-NEELSEN). Un frottis positif met en évidence des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR). L'examen direct est positif si le produit pathologique est riche en bacilles (au moins 10⁴ bacilles par ml). **(Slim-Saidi et al.2013)**

* Que l'examen direct soit positif ou négatif, il doit toujours être complété par une culture sur un milieu biologique approprié (de LOEWENSTEIN-JENSEN). La culture permet d'apporter la preuve bactériologique dans deux fois plus de cas et de tester la sensibilité des bacilles aux antibiotiques (antibiogramme par la méthode des proportions). Elle nécessite un délai de 3 à 8 semaines.

* De nouvelles techniques sont actuellement disponibles. La respirométrie radiométrique (système Bactec) permet de raccourcir le délai de développement de la culture (8 à 14 jours) et d'obtenir un antibiogramme 7 jours plus tard. Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, il est aujourd'hui possible d'identifier les mycobactéries avec des sondes nucléiques. On peut d'autre part prendre des empreintes génomiques (comme des empreintes digitales) de la souche de M.tuberculosis ; et par conséquent dans le cadre d'une enquête sur le contaminateur, reconstituer la chaîne de transmission (technique RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism). Des méthodes d'amplification génique consistant à détecter et amplifier une séquence nucléotidique spécifique sont d'une extraordinaire puissance. Dans l'absolu, elles peuvent détecter un seul bacille dans un produit pathologique (PCR ou réaction en chaîne par polymérase). Toutefois cette méthode manque pour l'instant de sensibilité et de spécificité et demeure réservée à des laboratoires spécialisés. Des tests sérologiques ont été commercialisés, mais ils sont d'une fiabilité insuffisante. **(Slim-Saidi et al.2013)**

En bref, l'identification de *M. tuberculosis* dans l'expectoration (ou une lésion histopathologique caractéristique sur une biopsie : présence de follicules giganto-épithélioïdes avec des signes de nécrose) permet de porter avec certitude le diagnostic de tuberculose. En l'absence de l'une ou l'autre de ces preuves, la décision de traitement peut être prise sur des critères de présomption à partir de signes radio cliniques et biologiques compatibles : contacteet/ou antécédent de tuberculose, contexte clinique progressif avec signes généraux, réaction cutanée tuberculique fortement positive (\geq à 15 mm), aspect radiographique évocateur d'opacités floues, apico-dorsales, hétérogènes, quelquefois micro-excavées et/ou associées à des lésions cicatricielles denses ou calcifiées. La preuve du diagnostic sera apportée secondairement par une culture positive et/ou par l'efficacité du traitement empirique. **(Slim-Saidi et al.2013)**

3. Evolution et pronostic

Avant l'ère du traitement antibiotique, l'évolution de la tuberculose pulmonaire se faisait quelquefois vers une stabilisation spontanée. Des rechutes étaient fréquentes, les séquelles liées à la maladie, et à des interventions mutilantes pesaient sur le pronostic. Quelques formes avaient une évolution mortelle rapide (miliaire, broncho-pneumonie, atteinte cérébro-méningée associée). Dans la plupart des cas, l'évolution entrecoupée de rémissions s'étalait sur plusieurs années ou décennies, se faisant vers l'insuffisance respiratoire émaillée de complications (hémoptysies). **(Tritar et al...2011)**

L'évolution ne se conçoit aujourd'hui que traitée. La stricte observance du Traitement garantit la guérison dans pratiquement la totalité des cas. C'est dire que le facteur pronostique le plus important est la capacité du malade à observer avec une rigoureuse discipline. Les contraintes d'un traitement de plusieurs mois. Le pronostic est par ailleurs conditionné par un ensemble de facteurs de gravité : **(Fekih et al.2011)**

1) La forme anatomo-clinique :

* Les formes limitées (primo-infection, pleurésie, tuberculose pulmonaire nodulaire isolée) guérissent généralement sans ou avec peu de séquelles.

* Les formes étendues sont de plus mauvais pronostic. Dans l'immédiat, en raison de la sévérité des signes cliniques (détresse respiratoire ou hémoptysie grave) ; de la dissémination extra-pulmonaire des lésions (en particulier cérébro-méningée) ; et/ou de graves désordres biologiques associés. A plus long terme, par suite des séquelles : insuffisance respiratoire progressive, dilatation des bronches, hémoptysies sur cicatrices, cavités résiduelles exposant à une surinfection en particulier par *Aspergillus fumigatus* (aspergillome). **(Tritar et al.2011)**

2) Des facteurs liés à l'hôte:

la cachexie, l'âge avancé, l'éthylisme, une maladie générale évolutive (cancer, cirrhose, hémopathie, diabète) ou pulmonaire (emphysème), sont des facteurs péjoratifs. **(Tritar et al...2011)**

3)La rechute:

Elle est quelquefois de moins bon pronostic, soit en raison des remaniements cicatriciels dans les poumons qui peuvent entraver la diffusion des antibiotiques, soit en raison d'une résistance acquise aux médicaments anti-tuberculeux. **(Tritar et al...2011)**

4)La résistance aux médicaments anti-tuberculeux :

Elle peut être acquise (résistance secondaire après des traitements anti-tuberculeux antérieurs mal conduits) ou primaire. Elle peut concerner un ou plusieurs

médicaments anti-tuberculeux. La multi résistance est particulièrement redoutable lorsqu'elle inclut les principaux médicaments de la tuberculose (rifampicine et isoniazide). **(Tritar et al...2011)**

4. Tuberculose extra-pulmonaire

La tuberculose peut affecter tous les tissus de l'organisme après une infection initiale (primo-infection) pulmonaire (exceptionnellement digestive). Les symptômes peuvent survenir isolément ou en association avec ceux d'une tuberculose pulmonaire. **(Aydi et al..2016)**

4.1 – Autres tuberculoses thoraciques :

•**Pleurésie tuberculeuse** (on se reportera au chapitre épanchement pleural du module pneumologie). Plus souvent il s'agit d'un épanchement à liquide clair (pleurésie séro-fibrineuse), parfois d'une pleurésie purulente. **(Cherif et al.2014)**

Les signes cliniques de la pleurésie séro-fibrineuse sont ceux d'un épanchement pleural sans spécificité, survenu dans un contexte infectieux quelquefois torpide (fébricule) accompagné de signes généraux (asthénie, anorexie, amaigrissement). Le test tuberculinique est souvent fortement positif. La ponction pleurale ramène un liquide citrin exsudatif (protéines supérieures à 30 g/l, la cytologie est à prédominance lymphocytaire). Le diagnostic repose principalement sur l'anatomie pathologique. La présence de BK est exceptionnelle dans le liquide pleural. La ponction biopsie de plèvre (avec l'aiguille de Castelain ou d'Abrams) a une très bonne rentabilité de 75-80 %, mettant en évidence des granulomes spécifiques. Le recours à la thoraco scopie-diagnostique est exceptionnel.

La pleurésie purulente (empyème tuberculeux) est rare et se voyait surtout autrefois quand on pratiquait la collapsothérapie (traitement par pneumothorax) ou qu'on

recourait à des méthodes chirurgicales (thoracoplastie) pour traiter la tuberculose. **(Cherif et al.2014)**

•**Tuberculose médiastinale** (on se reportera au chapitre opacités et masses intra-thoraciques du module pneumologie). La tuberculose est une cause fréquente d'adénopathies médiastinales. Celles-ci peuvent s'observer à la phase de primo-infection. Elles sont particulièrement à redouter chez le nourrisson, responsable d'atélectasies par compression intrinsèque et de fistulisation à l'origine d'une dissémination tuberculeuse bronchogène. Les adénopathies peuvent apparaître dans le cours de la tuberculose maladie, localisées exclusivement ou associées à une atteinte rétro-péritonéale et périphérique. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de bacilles sur le produit des lésions et/ou la présence à la biopsie (d'un ganglion périphérique associé ou par médiastinoscopie) de granulomes tuberculoïdes. **(Ouazzani et al.2011)**

•**Péricardite tuberculeuse** Les signes cliniques sont ceux d'une péricardite avec présence de signes infectieux. La péricardite peut être associée à une pleurésie (pleuro-péricardite). L'épanchement évalué par échographie peut être abondant. Des bacilles sont retrouvés rarement à l'examen direct. Le diagnostic repose sur la biopsie du péricarde. Le pronostic est dominé par le risque de constriction péricardique et d'adiastolie, dû à l'épaississement progressif du péricarde et de l'épicarde. Une péricardectomie peut être nécessaire après un délai d'observation sous traitement spécifique. **(Ketata et al..)**

4.2 Tuberculoses extra-thoraciques

1. Tuberculose ganglionnaire

C'est la plus fréquente des localisations extra-thoraciques (environ 20 % des cas), s'observant plutôt chez des enfants et moins fréquemment chez des sujets de race blanche. L'atteinte cervicale, souvent bilatérale, est la plus commune. Il s'agit de

tuméfactions indolores dans un territoire ganglionnaire susceptible d'évoluer sur la fistulisation et la constitution de cicatrices disgracieuses (les écrouelles). Le diagnostic repose sur la biopsie. **(Marrakchi et al.. 2010)**

2. Tuberculose uro-génitale

La maladie est souvent uro-génitale chez l'homme, elle peut être génitale exclusive chez la femme, responsable de douleurs pelviennes, de troubles menstruels, de stérilité. Les signes d'appel urinaires peuvent être une dysurie, une pollakiurie, une hématurie, les plus constants sont une hématurie microscopique et une pyurie. Chez l'homme, des signes génitaux peuvent être au premier plan du tableau clinique : masse scrotale, prostatite, orchite, épидидymite. Le diagnostic repose sur l'urographie intra-veineuse, la recherche de BK dans les urines, la biopsie. **(Wafra et al.. 2005)**

3. Tuberculose ostéo-articulaire

Les grosses articulations et le rachis sont le plus souvent atteints, mais le reste du squelette aussi. Le symptôme habituel est la douleur. Une tuméfaction de l'articulation atteinte peut être notée, une limitation de la mobilité, voire une fistulisation. L'atteinte rachidienne (mal de Pott) concerne typiquement deux vertèbres adjacentes et le disque inter-vertébral. Des abcès para-vertébraux et para-articulaires peuvent se développer à partir de cette atteinte et se fistuliser. La discrétion des symptômes et l'absence de spécificité de l'image radiologique au début font que le diagnostic est souvent tardif. Il est facilité par la TDM et la RMN. Le diagnostic est confirmé par la recherche de BK dans le liquide de ponction articulaire ou d'abcès, par la biopsie d'os ou de synoviale. **(Taarit, 2003)**

4. Tuberculose cérébro-méningée

La méningite tuberculeuse est particulièrement à redouter dans le décours d'une primo-infection chez l'enfant. Le tableau clinique est caractérisé par un tableau infectieux plus ou moins marqué, des signes méningés et/ou des signes de localisation neurologiques (paralysie de paires crâniens). La ponction lombaire est l'étape essentielle du diagnostic. Elle ramène un liquide sous pression, lymphocytaire avec hyperprotéinorachie et hypoglycorachie. La recherche de BK est pratiquement toujours négative à l'examen direct. La confirmation se fait par la culture. Le traitement anti-tuberculeux est une urgence, instauré sur des signes de présomption. La PCR sur le LCR pourrait permettre un diagnostic plus rapide.

Les tuberculomes sont responsables d'une lésion focale d'aggravation progressive avec signes en foyer. Le LCR est peu contributif. Le diagnostic repose sur le TDM et la biopsie. (Roch et al., 2006)

5. Tuberculose abdominale

Les manifestations cliniques dépendent de l'organe atteint :

- tuberculose iléo-caecale, plus rarement colique ou rectale, caractérisée par des douleurs, parfois une masse palpable ; un abcès ou une fistule au niveau du rectum
- tuberculose péritonéale, douloureuse, coexistant avec une ascite fréquente ;
- l'atteinte hépatique microscopique est fréquente souvent asymptomatique, identifiée par ponction biopsie systématique ;
- certaines formes pancytopéniques associent une tuberculose hépatosplénique et Hématopoïétique confirmée par la biopsie de moëlle osseuse et la biopsie hépatique`.

(Abdallah et al., 2011)

6. Miliaire tuberculeuse

La tuberculose miliaire est le résultat d'une dissémination hématogène du BK sous la forme de granulomes de 1 à 2 mm de diamètre rappelant le grain de mil, disséminés dans tout l'organisme, les principales localisations étant pulmonaire, méningée,

ophtalmologique(tubercules de Bouchut), ORL, hépatosplénoganglionnaire, rénale, péritonéale...Le traitement est une urgence. Le diagnostic est basé sur le prélèvement microbiologique et/ou biopsique le plus facilement accessible. **(Ouldittou et al.2019)**

4.3 Tuberculose de l'immunodéprimé

C'est principalement l'immunodépression cellulaire qui favorise le développement de la tuberculose.

– **Chez les malades non infectés par le VIH** (après corticothérapie, traitement cytostatique, cancer, transplantation, insuffisance rénale en hémodialyse...) le diagnostic de tuberculose peut être difficile, la fièvre absente, les lésions granulomateuses et nécrotiques absentes, les images radiologiques peu évocatrices ; les lésions extra-thoraciques fréquentes. Dans toute situation de doute, la recherche de BK est fondamentale.

– **Chez le malade infecté par le VIH.** Schématiquement, un tiers des malades ont une tuberculose pulmonaire, un tiers une tuberculose extra-pulmonaire et un tiers une tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire. La tuberculose est d'autant plus atypique, qu'il s'agit d'un stade tardif de la maladie. Aussi longtemps que le taux de CD4 sanguin reste supérieur à 200/mm³, l'expression radio-clinique est superposable à celle d'un sujet immunocompétent. En deçà de ce chiffre la symptomatologie est plus atypique, plus sévère, plus souvent associant une atteinte extra-pulmonaire à l'atteinte pulmonaire, et la présence d'une mycobactériémie. **(Hantous-Zannad et al.)**

DIAGNOSTIC

1. La vaccination BCG

Ces données de base d'immunologie permettent de comprendre l'action de la vaccination par le vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin). Le vaccin est préparé à partir de bacilles tuberculeux atténués vivants mais qui ont perdu leur virulence. L'introduction de ces bacilles provoque dans l'organisme les mêmes phénomènes immunologiques qu'une primo-infection, sans produire la maladie. L'immunité liée à cette vaccination est partielle, essentiellement contre les conséquences de la primo-infection et en particulier contre les tuberculoses aiguës (miliaire et méningite) de l'enfant. **(Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie)**

- L'intradermo réaction à la tuberculine

La tuberculine est préparée à partir d'un broyât de *M. tuberculosis* et contient donc des fractions protéiques poly antigéniques. Son injection intradermique provoque chez le sujet infecté la libération de lymphokines à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité retardée se traduisant par l'apparition 24 à 72h après d'une infiltration localisée de la peau. Cette infiltration est due à l'œdème et à l'accumulation des lymphocytes sensibilisés au niveau du point d'injection.

Cette réaction d'hypersensibilité retardée induite par des antigènes microbiens de *M. tuberculosis* est également induite par les bacilles du BCG et aussi par certaines mycobactéries atypiques.

L'intradermo réaction à la tuberculine est utilisée :

- Au niveau individuel, dans le cadre du diagnostic de l'infection tuberculeuse. Sa positivité prouve que le sujet a déjà été infecté par une mycobactérie à un instant quelconque de sa vie. Elle n'est en aucun cas la preuve d'une tuberculose maladie.

- Au niveau collectif, sa pratique sur un échantillon représentatif d'enfants non vaccinés par le BCG permet de mener une enquête de prévalence tuberculique pour déterminer la proportion de sujets infectés dans cet échantillon. Cette proportion traduit l'intensité de la transmission de l'infection dans cette collectivité et permet de calculer « le risque annuel d'infection tuberculeuse » (RAI). **(Lakhdar, 2005)**

Les examens sérologiques de la tuberculose

Les examens sérologiques tentent de mettre en évidence la présence d'anticorps circulants en utilisant des antigènes mycobactériens. La reconnaissance des antigènes par des anticorps présents chez les personnes infectées pourrait aider au diagnostic de certaines localisations extra-pulmonaires de la maladie pour lesquelles le diagnostic par la bactériologie ou l'anatomopathologie est difficile. Mais actuellement ces examens coûteux ne sont ni assez sensibles ni assez spécifiques pour être utilisés en pratique courante. **(Truffot-Pernot 2011)**

Fiche technique sur la pratique et la lecture d'un test tuberculinique

Le test tuberculinique recommandé est standardisé :

- Tuberculines purifiées les plus utilisées :

- La tuberculine PPD-RT 23 du Statens Serum-Institut de Copenhague (PPD : purified protein derivative) présentée en solution. L'injection intradermique de 0,1ml de la solution correspond à 2 unités internationales de RT23.

- La tuberculine IP48 Pasteur est une tuberculine purifiée lyophilisée qui est livrée avec son solvant et doit être reconstituée au moment de son utilisation. L'injection intradermique de 0,1ml de solution reconstituée correspond à 10 unités de tuberculine IP48, et a la même valeur que 2 unités de RT23.

- Matériel nécessaire :

- une aiguille intradermique fine (5/10), courte (1cm) à biseau court.

- une seringue graduée en 0,01ml avec piston bien étanche.

- Technique d'injection :

- L'injection de 0,1ml de la solution de tuberculine doit être faite par voie intradermique stricte à la face antérieure de l'avant bras au niveau de la jonction du tiers supérieur et des deux tiers inférieurs de l'avant-bras, à distance de toute cicatrice éventuelle (BCG ou autre).

- Si l'injection a été faite correctement en intradermique, le produit est injecté difficilement et il se forme autour de la pointe de l'aiguille une papule dermique blanche surélevée donnant un aspect de « peau d'orange ». Si cette papule

n'apparaît pas c'est que l'aiguille n'est pas à l'intérieur du derme : il faut retirer l'aiguille et faire une nouvelle injection.

- **Lecture du test :**

- Elle se fait 3 à 4 jours après l'injection et comporte l'observation de la réaction sur la peau et la mesure de cette réaction.

L'observation de la peau au point d'injection montre différents aspects :

- soit la peau est normale,

- soit elle est surélevée par une papule plus ou moins rouge en son centre. Cette papule est parfois entourée d'une grande aréole rouge ou surmontée de quelques phlyctènes.

La mesure du résultat du test doit se faire avec précision : la palpation de la réaction permet de repérer les contours indurés de la papule (et non de la rougeur) que l'on marque avec un crayon. On mesure ensuite le diamètre transversal de l'induration à l'aide d'une réglette transparente. Le résultat du test est toujours exprimé en mm.

- **Interprétation du résultat**

Toute réaction tuberculique égale ou supérieure à 10mm est positive et prouve que le sujet a été infecté. Lorsque la réaction est inférieure à 10mm, la réaction est négative et le sujet est non infecté. Chez des sujets infectés la réaction peut cependant être négative en raison d'une malnutrition, d'une maladie grave, d'affection virale élargissante chez les sujets atteints de Sida, en raison d'un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs, chez les sujets âgés ou si le test a été effectué durant la phase antiallergique. **(Styblo et al.. 1969)**

2. BACTERIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE

La tuberculose est une maladie infectieuse secondaire à la multiplication de bactéries faisant partie du genre *Mycobacterium*. La principale bactérie responsable de l'affection est *M. tuberculosis*, isolé par Robert Koch en 1882 (bacille de Koch : BK). *Mycobacterium africanum* en est une variété qui existe parfois en Afrique de l'Ouest et qui est souvent résistant au thioacétazone. *Mycobacterium bovis* est responsable de la tuberculose chez les bovidés domestiques ou sauvages. Il peut se transmettre de manière rare à l'homme par le lait non pasteurisé ou non bouilli.

Ces trois espèces de bacilles sont des mycobactéries tuberculeuses et constituent le « complexe tuberculosis ». . (Beyt et al.. 1980)

Les mycobactéries non tuberculeuses ou mycobactéries atypiques sont souvent non pathogènes, mais peuvent parfois donner des manifestations cliniques (pulmonaires, osseuses, ganglionnaires ou cutanées) simulant ceux de la tuberculose. Ces mycobactéries opportunistes sont responsables d'affections surtout dans les pays de faible prévalence tuberculeuse et chez les malades immunodéprimés. (Beyt et al.. 1980)

2.1 Caractéristiques des bacilles tuberculeux

Ce sont des bacilles aérobies à parois riches en lipides, et se multipliant lentement (20 heures en moyenne). Le poumon offre les conditions idéales de multiplication aux bacilles : température à 37°C, obscurité et richesse en oxygène. Dans le milieu extérieur ces bacilles sont rapidement détruits par les rayonnements ultraviolets (lumière solaire). (Kombila 2017)

Colorés difficilement par les colorants usuels, leur visualisation au microscope optique n'est possible qu'en utilisant des colorations particulières qui imprègnent la paroi du bacille riche en cires.

2.2 Les prélèvements pour le diagnostic

Afin de pratiquer les examens bactériologiques la qualité des prélèvements adressés au laboratoire est fondamentale.

Pour les tuberculeux pulmonaires : le produit pathologique à recueillir est l'expectoration obtenue après un effort de toux du malade (plus rarement le recueil se fera par tubage gastrique ou fibroscopie bronchique). Ce produit étant un produit contaminé par une flore polymorphe, le recueil se fera dans des crachoirs propres (non stériles), qui doivent fermer de manière étanche. Tout échantillon d'expectoration qui n'est pas examiné sur place doit être conservé et transporté selon des règles strictes.

Pour les tuberculoses extra-pulmonaires : liquides d'épanchement de séreuses, liquide céphalo rachidien (LCR) ou encore fragments de biopsie peuvent être adressés au laboratoire pour une culture. Le prélèvement doit être fait avec une asepsie rigoureuse pour permettre une mise en culture directe sans

décontamination préalable. il ne doit en aucun cas être placé dans du formol qui tue les bacilles. **(Enarson et al.. 1996)**

2.3 Principales techniques de bactériologie

L'examen microscopique

Un frottis sur lame d'une parcelle du prélèvement pathologique est réalisé, puis examiné au microscope après coloration. **(Veziris 2011)**

• Méthodes de coloration

Il existe plusieurs méthodes de coloration du bacille de la tuberculose ; il est important que la méthode ou les méthodes utilisées soient standardisées au niveau de chaque pays. Les colorations qui présentent le plus d'avantages sont la coloration de Ziehl-Neelsen à chaud, et la coloration à l'auramine. . **(Veziris 2011)**

Coloration de Ziehl-Neelsen

Le frottis est recouvert de fuchsine phéniquée, puis chauffé pour être coloré. Le frottis est ensuite décoloré successivement par de l'acide sulfurique et de l'alcool. Tout le frottis doit être presque complètement décoloré, puis recoloré avec du bleu de méthylène. Le bacille est coloré en rouge par la fuchsine et cette coloration résiste à l'acide et à l'alcool, d'où le nom de Bacille Acido Alcoolo Résistant ou BAAR.

La décoloration obtenue par l'application successive de l'acide et de l'alcool peut être obtenue en utilisant uniquement de l'acide sulfurique à 25%, mais il faut l'appliquer plusieurs fois jusqu'à obtenir une complète décoloration du frottis. Cette méthode est recommandée par l'UICTMR car elle est moins délicate et ne nécessite pas d'alcool (qui n'est pas toujours disponible dans certains pays).

A l'examen au microscope optique du frottis coloré, les bacilles tuberculeux apparaissent comme de fins bâtonnets rouges légèrement incurvés, plus ou moins granuleux, isolés par paire ou en amas, se détachant nettement du fond bleu de la préparation. **(Gajdos et al.. 1999)**

Coloration fluorescente à l'auramine

La fuchsine est remplacée par l'auramine, les bacilles fixent le colorant fluorescent et le conservent après effet de l'acide et de l'alcool. (**Truffot-Pernot 2011**)

- **Méthodes de lecture au microscope**

Après coloration de Ziehl-Neelsen

L'examen se fait avec un microscope optique binoculaire disposant d'un objectif à immersion de grossissement 100. Les BAAR se trouvant sur 100 champs (environ une longueur et une largeur de lame) seront comptés. Cette technique est simple, rapide et peu coûteuse.

Après coloration à l'auramine

Le frottis coloré est examiné au microscope à fluorescence avec un objectif à sec à faible grossissement (25 ou 40x). Ce microscope est muni d'une lampe à ultraviolet qui permet de visualiser les bacilles fluorescents. Ceux-ci sont bien visibles sous forme de bâtonnets jaune-vert fluorescents. .

La sensibilité et la spécificité de l'examen par fluorescence sont comparable à celles au microscope après coloration de Ziehl. Le principal avantage est la facilité et la rapidité de la lecture : la même surface de lame qui nécessite 10 minutes de lecture au microscope optique est lue en 2 minutes avec le microscope à fluorescence.

Cette technique nécessitant un équipement beaucoup plus coûteux (microscope et lampes qu'il faut renouveler fréquemment en moyenne après 200 heures d'utilisation), ne sera rentable que si le nombre de lames à examiner par jour est supérieur à 30. Il est indispensable par ailleurs de disposer d'électricité et de techniciens formés.

- **Sensibilité**

Le produit pathologique examiné doit contenir au moins 10000 bacilles par millilitre pour être positif à l'examen microscopique. Une telle richesse en bacilles n'est atteinte que dans les lésions des malades atteints de tuberculoses pulmonaires cavitaires.

Point pratique :

L'examen microscopique permet de détecter rapidement les tuberculeux les plus contagieux. Il constitue l'examen clef dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire.

-Toutes les tuberculoses extra-pulmonaires (exceptée parfois la tuberculose rénale) sont habituellement pauvres en bacilles, en raison des mauvaises conditions défavorables à la multiplication des bacilles. Pour cette raison, ils sont rarement retrouvés à l'examen direct de prélèvement pathologique. Dans la tuberculose rénale, l'examen microscopique des urines après centrifugation permet parfois de retrouver les bacilles. **(Gangadharam , 1993)**

2.4 La culture par la méthode classique

La culture d'un produit pathologique suspect de contenir des bacilles est le moyen le plus rigoureux de faire le diagnostic de la tuberculose. La spécificité de cet examen est beaucoup plus élevée, puisque chaque bacille vivant donne une colonie après mise en culture.

Le coût de l'équipement et de fonctionnement de la culture est beaucoup plus élevé que celui de la microscopie, et nécessite la formation de laborantins de niveau supérieur. . **(Grosset et al., 1993)**

• Méthode

Décontamination des prélèvements

La plupart des produits pathologiques, à l'exception de ceux qui viennent de lésions fermées (séreuses, articulations, prélèvements lors d'interventions chirurgicales), sont contaminés par d'autres bactéries. Pour détruire ces bactéries qui peuvent contaminer le milieu de culture, il est nécessaire de décontaminer le prélèvement avec des antiseptiques basiques qui tuent les bactéries contaminantes beaucoup plus vite que les mycobactéries. Cette décontamination permet aussi d'homogénéiser le produit pathologique.

Centrifugation et neutralisation

Les produits pathologiques sont ensuite centrifugés, le liquide surnageant éliminé et le culot est ramené à pH neutre par un acide faible.

Ensemencement

Le culot de centrifugation estensemencé dans au moins deux tubes contenant un milieu de culture spécifique, généralement le milieu de Loewenstein-Jensen (milieu solide enrichi à l'œuf).

Dans le cas de lésions fermées (ou lors d'interventions chirurgicales), le prélèvement doit se faire avec la plus grande asepsie et êtreensemencé directement sur le milieu de culture sans décontamination.

Mise à l'étuve

Les tubesensemencés sont placés dans une étuve à 37°C pendant 4 à 12 semaines, les mycobactéries tuberculeuses poussant très lentement (temps de doublement moyen de 13 à 20 heures) donneront des colonies visibles à l'œil nu après au moins 3 semaines d'incubation.

- Lecture

Lorsqu'une culture a poussé, on voit à l'œil nu à la surface du milieu de culture de grosses colonies en « choux fleur », arrondies, de couleur crème-beige, à surface sèche et rugueuse, bien individualisées ou en nappes selon la richesse du prélèvement en bacilles.

- Identification

Lorsque les colonies apparaissent, elles doivent être identifiées par des critères selon leur aspect macroscopique (colonies rugueuses) et par leur réponse à des tests biochimiques : les colonies de *M. tuberculosis* ont une activité catalasique thermolabile (positive à 22°C, détruite par la chaleur à 68°C), une activité nitrate réductase, et elles accumulent l'acide nicotinique ou niacine qui peut être révélé par le niacine-test. Dans les autres cas il s'agit d'une autre mycobactérie qu'il faudra identifier (*M. bovis*, BCG ou mycobactéries atypiques).

Critères d'identification des mycobactéries

| MYCOBACTÉRIES | ASPECT DES COLONIES | NIACINE | NITRATE | CATALASE 22° | CATALASE 68° |
|---------------|---------------------|---------|---------|--------------|--------------|
| Tuberculeuses | R | + | + | + | - |
| Bovis | S | - | - | + | - |
| BCG | R | - | - | + | + |
| Atypiques | V | V | V | + | + |

R = rugueux ; S = lisses (smooth en anglais) ; V = variable

- Expression des résultats

Le nombre de colonies présentes dans les tubes de culture est en relation directe avec la richesse en bacilles des lésions. C'est pourquoi les colonies sont comptées et les résultats donnés en nombre de colonies par tubes, sauf si leur nombre est si élevé qu'elles sont confluentes (dans ce cas le résultat sera : colonies confluentes incomptables). Comme pour la microscopie un code de lecture peut être adopté :

Code de lecture des cultures

| NOMBRE DE COLONIES | CODE DE LECTURE |
|----------------------|-----------------|
| Moins de 10 colonies | + |
| 10 à 100 colonies | ++ |
| Plus de 100 colonies | +++ |
| Incomptable | Incomptable |

Point pratique :

De technique délicate, de coût relativement élevé, de réponse tardive (1 à 2 mois après le prélèvement), la culture n'est pas la technique idéale pour dépister rapidement les principales sources de contamination.

Les indications de la culture sont limitées aux tuberculoses pauvres en bacilles qui ne sont pas diagnostiquées facilement par la microscopie : tuberculoses pulmonaires à frottis négatifs et tuberculoses extra-pulmonaires.

- Résultats comparés de la microscopie et de la culture

Lorsque l'on fait un seul prélèvement d'expectoration à des malades présentant une tuberculose pulmonaire, 66% sont positifs en microscopie directe après coloration de Ziehl-Neelsen, alors que 93% sont positifs à la culture. Mais les résultats obtenus en microscopie s'améliorent en augmentant le nombre d'échantillons examinés.

| NOMBRE D'ÉCHANTILLONS | FROTTIS POSITIFS ZIEHL % | CULTURE POSITIVE |
|------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 1 | 66 | 93 |
| 2 | 76 | 97 |
| 3 | 84 | 99 |
| 4 | 85 | 100 |

D'après RH Andrews et S Radkkrishna. *Tubercle* 1950 ; 40 : 155–162.

Point pratique :

Le rendement de l'examen microscopique est augmenté par le nombre d'examens faits, il est nécessaire d'examiner au moins trois échantillons successifs chez un malade suspect de tuberculose pulmonaire pour établir le diagnostic de la tuberculose. (Grosset et al., 1993)

2.5 Autres méthodes de culture

Deux méthodes beaucoup plus délicates et plus coûteuses sont utilisées dans certains laboratoires pour pallier la lenteur de croissance du bacille de Koch.

- **La culture sur milieu gélosé (milieu de Middlebrook)** : les cultures sont examinées à la loupe binoculaire après 3 à 4 semaines (au lieu de 4 à 6 par la méthode classique). (Grosset 1995)

- **La culture sur milieu liquide** : les cultures sur des milieux liquides, soit radioactif (Système Bactec), soit non radioactif (MGIT) permettent de détecter les bacilles en 8 à 14 jours.(Grosset 1995)

Méthode de génétique moléculaire ou PCR

Pour détecter *M. tuberculosis* on peut obtenir en quelques heures une multitude de séquences nucléotidiques, copies d'un seul exemplaire d'une séquence cible du bacille par une technique d'amplification génomique. On utilise ensuite des sondes spécifiques qui permettent d'identifier les différentes mycobactéries. Cette technique est appelée la « réaction polymérase en chaîne » ou PCR.

Elle permet de détecter et d'identifier en 24 à 48 heures la présence de M. tuberculosis dans un produit pathologique. Elle est cependant de faible sensibilité par rapport à la culture (en moyenne 80%), et sa spécificité est de 97% à 98%. Cette technique délicate, nécessitant un équipement sophistiqué et très coûteux, est réservée aux travaux de recherche. . **(Kubica et al... 1984)**

Point pratique :

L'examen microscopique direct et la méthode classique de culture sur milieu solide sont actuellement les méthodes les plus efficaces pour le diagnostic de la tuberculose. **(Kubica et al... 1984)**

2.6 Les tests de sensibilité ou antibiogrammes

Les tests de sensibilité ou antibiogrammes sont utilisés pour déterminer la sensibilité ou la résistance d'une souche bacillaire d'un malade aux différents antituberculeux.

Ces tests sont délicats en raison de l'existence dans les souches sensibles de bacilles mutants résistants. En effet la majorité des bacilles d'une souche bacillaire sensible sauvage (qui n'a jamais été en contact avec des antituberculeux) d'un tuberculeux pulmonaire cavitaires sont des bacilles sensibles, mais quelques rares bacilles sont résistants aux différents antituberculeux : ce sont des mutants résistants. Ces bacilles apparaissent dans une souche sensible par un phénomène de mutation chromosomique, sans avoir été en contact avec un antituberculeux, dès que la population bacillaire est très importante. Les cavernes pulmonaires sont les seules lésions de tuberculose suffisamment riches en bacilles pour que se produisent ces mutations. . **(Rieder et al.. 1998.)**

Ce phénomène de mutation est :

- Spontané: la mutation survient dans une souche bacillaire sans que cette souche ait été en contact avec des antituberculeux.

- Rare et spécifique : dans une population bacillaire de 10⁸ bacilles la probabilité de trouver des bacilles résistants est variable selon les antibiotiques : un seul mutant résistant à la rifampicine, 10³ à l'isoniazide, 10³ à la streptomycine, 10⁴ au pyrazinamide.

- Héritable : cette mutation est transmise à tous les bacilles issus de la multiplication du mutant résistant. . **(Rieder et al.. 1998.)**

Au contraire, lorsqu'une souche est résistante à un antibiotique, la plupart des bacilles sont résistants à cet antibiotique, et le reste de la souche est fait de bacilles sensibles et de quelques mutants résistants aux autres antibiotiques.

Ainsi, lorsqu'un malade présente une souche bacillaire résistante à un antibiotique, la population bacillaire totale contient une proportion très élevée de bacilles résistants. Pour déterminer la résistance d'une souche bacillaire aux antibiotiques, la méthode classique utilisée est la « méthode des proportions » basée sur la détermination d'une proportion suffisamment forte de colonies de bacilles résistants dans la population bacillaire totale pour pouvoir affirmer la résistance de la souche. On distingue :

- **l'antibiogramme indirect**, qui se fait après l'obtention de colonies en culture avant de procéder au test ; les résultats ne peuvent être obtenus qu'après 2 à 3 mois après le prélèvement. . **(Rieder et al. 1998.)**

- **l'antibiogramme direct**, qui se fait directement sur le prélèvement, s'il est très riche en bacilles (c'est à dire si le frottis fait à partir de ce prélèvement est fortement positif). Les résultats sont alors disponibles en 4 à 6 semaines. . **(Rieder et al. 1998.)**

Ces tests ne peuvent être faits que dans des laboratoires où cette technique délicate est maîtrisée avec un contrôle de qualité interne et externe permettant d'en assurer la fiabilité.

Les antibiogrammes sont inutiles pour traiter la majorité des malades sauf dans quelques cas individuels. Leur rôle principal est la conduite d'études nationales permettant une surveillance épidémiologique de la tuberculose. . **(Rieder et al.. 1998.)**

Point pratique:

Les tests de sensibilité sont de technique délicate, de coût élevé et fournissent des résultats tardifs : 4 à 6 semaines après l'ensemencement de la culture, soit 2 à 3 mois après le prélèvement du produit pathologique et le début du traitement. Ils ne

sont pas utiles en routine pour conduire le traitement des malades. **(Rieder et al.. 1998.)**

3. Conclusion

L'examen microscopique et la culture restent à l'heure actuelle les examens permettant le diagnostic de certitude de la tuberculose. Les techniques plus sophistiquées, en particulier celles de biologie moléculaire, sont peu efficaces et n'ont pas leur place pour la prise en charge des malades dans les pays à forte prévalence tuberculeuse.

Pour les tuberculoses pulmonaires, l'examen de choix est l'examen microscopique. Une série de trois échantillons (parfois 2 ou 3 séries) sera demandée. Pour les cas suspects non prouvés par les examens microscopiques, trois cultures au moins seront faites lorsqu'un laboratoire pratiquant cet examen est accessible.

Pour les tuberculoses extra-pulmonaires, l'examen microscopique direct est le plus souvent négatif. Le diagnostic peut éventuellement être confirmé par la culture d'un produit pathologique ou par l'examen anatomopathologique d'une biopsie du tissu ou de l'organe atteint. **(Roberts et al.. 1991)**

TRAITEMENT

Le traitement de la tuberculose est basé sur l'application d'une chimiothérapie basée sur l'association de plusieurs antibiotiques antituberculeux. La durée de cette chimiothérapie a considérablement diminué depuis 1960 ; initialement de 18 à 24 mois, elle est actuellement de 6 à 8 mois et constitue « la chimiothérapie de courte durée ». **(Ben Amar 2015)**

1. Médicaments antituberculeux essentiels

Les médicaments antituberculeux essentiels sont au nombre de cinq :

Isoniazide

Rifampicine

Pyrazinamide

Streptomycine

Ethambutol

Le thioacétazone est classé dans la liste complémentaire des médicaments essentiels.

Aucun d'entre eux n'est suffisamment efficace pour détruire tous les bacilles tuberculeux se trouvant chez un malade ; c'est pourquoi l'association de plusieurs médicaments antituberculeux est indispensable pour obtenir la guérison définitive d'un malade. **(Guide infection longue durée, tuberculose active)**

1.2 Mode d'action des médicaments antituberculeux essentiels

Les médicaments antituberculeux agissent sur les différentes populations bacillaires d'un malade. En effet chez un tuberculeux, il existe différentes populations bacillaires :

Les bacilles métaboliquement actifs et en multiplication continue et rapide. Cette population se trouve principalement dans les cavernes pulmonaires.

Les bacilles dont la multiplication est lente situés à l'intérieur des macrophages. Leur multiplication est ralentie par le manque d'oxygène et le pH acide du

cytoplasme macrophagique. **(Large outbreak of isoniazid-monoresistant tuberculosis in London, 1995 to 2006)**

Les bacilles quiescents ou persistants dans les tissus à multiplication très lente par poussée. Leur multiplication est stoppée, mais ils restent vivants. Ils sont capables de reprendre leur activité et de se multiplier dès que les défenses immunitaires diminuent. **(Large outbreak of isoniazid-monoresistant tuberculosis in London, 1995 to 2006)**

L'action des médicaments est variable selon leur activité bactéricide et/ou stérilisante sur ces populations bacillaires.

Les deux antituberculeux bactéricides les plus efficaces sont **l'isoniazide (H)** et la **rifampicine (R)** qui agissent sur les bacilles en multiplication rapide et continue, mais aussi sur ceux qui sont en multiplication ralentie sur les macrophages. Un avantage supplémentaire de la rifampicine est de détruire plus rapidement les bacilles en multiplication ralentie, car elle agit à une étape très précoce de la multiplication bacillaire. **(Large outbreak of isoniazid-monoresistant tuberculosis in London, 1995 to 2006)**

Deux autres antituberculeux bactéricides d'efficacité moindre et d'action complémentaire sont le **pyrazinamide (Z)**, qui est actif en milieu acide et détruit ainsi les bacilles intracellulaires et **la streptomycine (S)** qui n'est active que sur les bacilles se multipliant activement dans le milieu extracellulaire parce qu'elle est incapable de traverser la membrane cellulaire. **(Large outbreak of isoniazid-monoresistant tuberculosis in London, 1995 to 2006)**

Deux antituberculeux sont bactériostatiques et donc beaucoup moins efficaces, **l'éthambutol** et le **thioacétazone**. Ils sont utilisés en association avec des bactéricides puissants pour éviter l'apparition de bacilles résistants.

D'autres médicaments sont d'efficacité mineure et ne sont pas utilisés dans la chimiothérapie de courte durée. Ce sont **l'éthionamide**, la **kanamycine** et la **capréomycine**, les **quinolones**, la **cyclosérine** et le **PAS**.

Les seuls médicaments qui détruisent les bacilles persistants et qui ont **une action stérilisante** sont **la rifampicine et le pyrazinamide**. Ces médicaments sont toujours employés dans la chimiothérapie de courte durée. **(Large outbreak of isoniazid-monoresistant tuberculosis in London, 1995 to 2006)**

Point pratique :

La chimiothérapie de courte durée est possible grâce à l'utilisation combinée des trois médicaments les plus actifs : l'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide.

1.3 Posologie des médicaments antituberculeux essentiels

Les antituberculeux essentiels recommandés par l'OMS et l'UICMR pour la chimiothérapie de courte durée sont présentés dans le tableau suivant.

Posologie des médicaments antituberculeux essentiels

| ANTITUBERCULEUX ESSENTIELS | POSOLOGIE RECOMMANDÉE (MG/KG) | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------|----------------|----------------|
| | MODE D'ACTION | QUOTIDIENNE | INTERMITTENTE | |
| | | | 3X /SEMAINE | 2X /SEMAINE |

| | | | | |
|-------------------|------------------|------------|-------------|-------------|
| Isoniazide (H) | Bactéricide | 5 (4–6) | 10 (8–12) | 15 (13–17) |
| Rifampicine (R) | Bactéricide | 10 (8–12) | 10 (8–12) | 10 (8–12) |
| Pyrazinamide (Z) | Bactéricide | 25 (20–30) | 35 (30–40) | 50 (40–60) |
| Streptomycine (S) | Bactéricide | 15 (12–18) | 15 (12–18) | 15 (12–18) |
| Ethambutol (E) | Bactériostatique | 15 (15–20) | 30 (25–35) | 45 (40–50) |
| Thioacétazone (T) | Bactériostatique | 2,5 | non utilisé | non utilisé |

D'après « Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux. WHO/TB/97.220. 2ème édition. Genève : OMS, 1997. »

L'OMS ne recommande pas en général les régimes thérapeutiques basés sur deux prises par semaine, car le risque d'échec est plus grand si le malade omet l'une des prises. (Crofton et al., 1997)

2. Le choix des régimes thérapeutiques

Le choix des régimes thérapeutiques est basé sur leur efficacité et sur leur capacité à éviter l'émergence de souches résistantes.

3. Prévenir l'émergence de souches résistantes

- Associer les antituberculeux

L'action de la chimiothérapie est limitée par la sélection des bacilles résistants qui sont naturellement présents dans de larges populations bacillaires (au moins 10^6 à 10^8). Une telle richesse en bacilles se retrouve uniquement dans les tuberculoses pulmonaires cavitaires. Si un tel cas de tuberculose est traité par une monothérapie, la majorité des bacilles est détruite, sauf les quelques mutants résistants au médicament administré, qui se multiplient et donnent une nouvelle souche de bacilles résistants à ce médicament. C'est ainsi que se développe une résistance acquise à un médicament. Si un autre traitement est donné à ce malade en ajoutant un seul médicament au précédent, les quelques bacilles mutants résistants à ce deuxième médicament présents dans la population bacillaire seront à nouveau sélectionnés pour donner une population bacillaire résistante aux deux médicaments. La résistance acquise est donc la conséquence immédiate de traitements inadéquats.

Si un malade porteur d'une souche résistante à un médicament contamine un nouveau sujet, la souche de ce nouveau malade sera résistante au médicament sans qu'il ne l'ait jamais reçue : c'est un cas de tuberculose avec résistance primaire à un médicament.

Si un malade porteur d'une souche résistante à plusieurs médicaments contamine un nouveau sujet, la souche de ce nouveau malade sera résistante à ces médicaments sans qu'il ne les ait jamais reçus : c'est un cas de tuberculose avec résistance primaire à plusieurs médicaments. . **(Crofton et al.. 1993, 1992)**.

Point pratique :

Le traitement de la tuberculose est toujours basé sur une chimiothérapie associant plusieurs médicaments, seule capable d'éviter l'émergence de souches résistantes.

- Utiliser des régimes différents selon les antécédents thérapeutiques

Chez des malades jamais traités auparavant, les régimes de primo traitement doivent être capables de guérir même ceux peu nombreux qui ont une résistance primaire à l'isoniazide et/ou à la streptomycine. C'est pourquoi les régimes de primo traitement de courte durée recommandés associent quatre médicaments durant la phase initiale : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol (ou streptomycine). Ce traitement a pour effet de réduire massivement toute la population bacillaire, ce qui rend peu probable la survie des bacilles résistants.

Chez les tuberculeux pulmonaires déjà traités par une chimiothérapie et qui nécessitent un retraitement, dont un certain nombre ont développé une résistance acquise à l'isoniazide et/ou à la streptomycine, un traitement associant cinq médicaments durant la phase initiale et au moins trois durant la phase de consolidation est recommandé. Dans ce cas la rifampicine et l'éthambutol doivent être administrés sous contrôle tout au long du traitement. Il permettra de guérir ainsi le plus grand nombre d'entre eux. **(Crofton et al.. 1993, 1992).**

Les malades qui présentent une tuberculose pulmonaire active après un retraitement sont des malades chroniques. Un grand nombre d'entre eux ont une souche résistante à plusieurs médicaments dont la rifampicine l'isoniazide au moins : ce sont des cas de tuberculose à bacilles multi résistants (les initiales « MDR TB » sont utilisées en anglais pour désigner ces cas de tuberculose). Ces malades sont difficiles à guérir et leur traitement nécessite l'application de régimes associant des médicaments d'efficacité mineure pendant près de 2 ans. **(Crofton et al.. 1993, 1992).**

Point pratique :

L'utilisation adéquate de régimes standardisés pour les primo traitement et les retraitements est la meilleure façon de prévenir l'apparition des cas de tuberculoses pulmonaires à bacilles multi résistants. **(Crofton et al.. 1993, 1992).**

4. Déterminer les catégories de traitement

Afin d'établir les priorités d'un politique traitement, l'OMS propose de classer les malades en quatre catégories :

Catégorie I : nouveaux cas de tuberculose à frottis positifs, nouveaux cas de tuberculose à frottis négatifs avec lésions parenchymateuses étendues, et nouveaux cas graves de tuberculose extra-pulmonaire (miliaire, méningite, péricardite, péritonéale, pleurale bilatérale, colonne vertébrale, intestinale et urogénitale). Une nouvelle case est un patient qui n'a pas été traité antérieurement ou qui a été traité pendant moins d'un mois. **(Enarson et al. 1996.)**

Catégorie II : cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs déjà traités par un primo traitement devant bénéficier d'un retraitement. Parmi ces malades on distingue trois groupes de patients définis de la manière suivante :

« Rechutes » - patient traité et déclaré guéri mais dont les examens de crachats sont à nouveau positifs ; « Echec » - patient dont les examens de crachats sont restés ou redevenus positifs au bout de 5 mois de traitement ou plus, au cours du traitement ; « Reprises après interruption » - patient qui revient au centre de soins, avec des examens de crachats positifs, après avoir abandonné son traitement pendant plus de 2 mois consécutifs. **(Enarson et al. 1996.)**

Catégorie III : nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif (autres que ceux de la catégorie I), nouveaux cas de tuberculose extra-pulmonaire dans les formes moins graves que ceux décrits dans la catégorie I.

Catégorie IV : cas chroniques définis comme des cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs chez des malades ayant déjà reçu un régime de retraitement supervisé.

4.1 Choisir des régimes thérapeutiques standardisés en fonction de la catégorie de traitement

Tous les régimes thérapeutiques recommandés sont composés d'une phase initiale intensive qui permet de diminuer rapidement la population bacillaire dans son ensemble, y compris les bacilles persistants, et d'une seconde phase de continuation destinée à détruire les bacilles restants. **(Enarson et al. 1996.)**

Pour les tuberculoses pulmonaires riches en bacilles, la phase intensive comporte quatre drogues au moins. La phase de continuation est de 4 mois si l'on utilise les deux médicaments les plus bactéricides, la rifampicine et l'isoniazide ; elle est de 6 mois si l'on utilise l'isoniazide associé à un bactériostatique.

Les régimes recommandés à partir de ces données de base ont le meilleur rapport coût-efficacité confirmé par les essais cliniques et par les résultats obtenus par les programmes nationaux dans différents pays.

Chaque programme national antituberculeux (PNT) choisit les régimes thérapeutiques standardisés les plus adaptés aux ressources et au développement des services de santé, ainsi qu'à la qualification du personnel de santé au niveau périphérique. **(Enarson et al. 1996.)**

L'UICMR préconise pour simplifier le fonctionnement des services d'adopter le même régime de primo traitement pour traiter les malades de la Catégorie I et ceux de la Catégorie III.

Le choix d'un régime thérapeutique standardisé est parfois difficile chez des malades qui ont déjà reçu un ou plusieurs traitements antituberculeux, plus ou moins complets, plus ou moins réguliers. Le régime standardisé recommandé pour la Catégorie II s'applique à tous les malades qui ne l'ont jamais reçu auparavant, entièrement et sous supervision directe, quels que soient le ou les régimes antérieurement reçus.

Dans les cas individuels d'échecs ou de rechutes (avec frottis positifs) survenant après application supervisée du régime standardisée de retraitement, il est possible dans certaines conditions de prescrire un régime standardisé de 3ème ligne : ce régime associe tous les jours trois médicaments mineurs que le malade n'a jamais encore reçus (par exemple l'éthionamide, la kanamycine ou la capréomycine et une quinolone) avec un supplément de pyrazinamide pendant au moins 3 mois jusqu'à la conversion bactériologique, puis deux médicaments (en général l'éthionamide et une quinolone) tous les jours pendant 18 mois. Mais ce type de traitement n'est pas toujours disponible en raison de son coût très élevé. De plus, il est très long et plus toxique, et nécessite une organisation particulière et un contrôle spécialisé pour atteindre un taux de succès de l'ordre de 70%. **(Enarson et al. 1996.)**

Schémas thérapeutiques recommandés selon les cas de tuberculose ou catégorie de traitement

| CATÉGORIE DE TRAITEMENT | CAS DE TUBERCULOSE | SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE RECOMMANDÉ | |
|-------------------------|--|---|--------------------------------|
| | | PHASE INITIALE | PHASE D'ENTRETIEN |
| 1 | - Nouveaux cas de TP à frottis positif - Formes graves de TP à frottis négatifs - TEP graves | 2 EHRZ (SHRZ) 2 EHRZ (SHRZ) 2 EHRZ (SHRZ) | 6 HE ou 6 TH 4 RH 4 R3H3 |
| 2 | - TP à frottis positifs : rechutes échecs | 2 SHRZE/1 HRZE 2 SHRZE/1 HRZE | 5 R3H3E3 5 RHE |

| | | | |
|---|---|--|--------------------------------|
| | reprise après interruption | | |
| 3 | - TP à frottis négatifs - TEP moins graves | 2 HRZ 2 HRZ 2 HRZ | 6 HE ou 6 TH 4 HR 4 H3R3 |
| 4 | TP à frottis positifs après retraitement | Association de médicaments mineurs réservés à des centres de référence | |

D'après « Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux. WHO/TB/97.220. 2ème édition. Genève : OMS, 1997. »

Chaque régime est symbolisé de la manière suivante : les médicaments administrés sont symbolisés par une lettre majuscule. Le chiffre qui précède les lettres majuscules indique le nombre de mois d'administration des médicaments. Si une lettre est suivie d'un chiffre placé en indice, ce chiffre indique le rythme d'administration hebdomadaire. Si la lettre n'est pas suivie d'un chiffre, l'administration du médicament est quotidienne.

Exemple du régime 2ERHZ/4R3H3 : administration quotidienne d'éthambutol, de rifampicine, d'isoniazide et de pyrazinamide pendant 2 mois, suivie de l'administration 3 fois par semaine de rifampicine et d'isoniazide pendant 4 mois.

La prise en charge du malade

La prise en charge d'un malade comporte différentes activités dont dépend le succès du traitement. (Enarson et al.. 1996.)

5. Etablir un bilan pré thérapeutique

Le bilan pré thérapeutique est fondamental. Il doit permettre de choisir le régime thérapeutique le plus adéquat car il permet de :

- **Préciser le type de tuberculose**

Le diagnostic de la maladie permet une première classification des malades selon la ou les localisations de la tuberculose, selon la gravité de la maladie et la preuve bactériologique éventuelle. (Akomola KossiSabi 2017)

- **Préciser les antécédents thérapeutiques**

L'interrogatoire doit être précis à la recherche d'un traitement antérieur de tuberculose. En cas de doute l'interrogatoire est repris avec attention ; on demandera au malade s'il n'a pas une carte de traitement qui lui a été fourni par un autre service. S'il s'agit d'un malade déjà traité, il est nécessaire de préciser le

traitement qu'il a réellement reçu : primo traitement (échec, rechute après guérison ou reprise évolutive après une interruption de traitement) ou encore après retraitement. (**Akilimali et al.2015**)

- **Identifier les facteurs pouvant compliquer la maladie ou le traitement**

- Chez une femme, il est important de savoir si elle est enceinte, si elle allaite ou si elle est sous contraception orale.

- Rechercher l'existence d'une maladie concomitante connue, en particulier diabète sucré, néphropathie chronique, SIDA ou épilepsie.

- Détecter un diabète sucré méconnu, une insuffisance rénale ignorée, une insuffisance hépatique ignorée en cas d'antécédent ictérique et, dans les populations à forte prévalence VIH, lorsque c'est possible, conseiller au malade un examen sérologique pour détecter l'infection VIH. (**Harries ET al. 1996.**)

6. Prescrire et surveiller la chimiothérapie

- **Prescrire la chimiothérapie**

A l'issue du bilan pré thérapeutique, on doit prescrire au malade le traitement standardisé qui correspond à la catégorie de traitement préconisé dans le programme national de lutte contre la tuberculose.

Dans quelques cas particuliers, prévus en général par le programme national, une adaptation du régime standardisé est nécessaire :

Femme enceinte : à l'exception de la streptomycine, qui fait encourir un risque d'otoxicité au fœtus, tous les autres médicaments sont sans danger. On remplacera donc la streptomycine par l'éthambutol. (**Bertholom 2018**)

Femme qui allaite : elle doit suivre une chimiothérapie complète tout en continuant à allaiter son bébé. Celui-ci doit recevoir une chimio prophylaxie par isoniazide pendant 6 mois puis être vacciné au BCG. (**Bertholom 2018**)

Femme suivant une contraception orale : en raison des interactions de la rifampicine avec les pilules, il y a un risque de diminution de l'effet de ces dernières. La malade doit prendre une pilule fortement dosée (50mg) ou changer de forme de contraception. (**Hassoun 2018**)

Maladie chronique du foie : le pyrazinamide est contre-indiqué ; les régimes thérapeutiques recommandés sont 2SHRE/4RH ou 2SHE/10HE. **(Lacaille 2018)**

Insuffisance rénale : l'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide sont presque totalement éliminés par la bile ou transformés en composés non toxiques ; ils peuvent donc être prescrits à dose normale même en cas d'insuffisance rénale sévère - on administrera cependant de la pyridoxine pour éviter une neuropathie périphérique. La streptomycine et l'éthambutol sont excrétés par les reins mais peuvent être donnés à dose réduite (si ces médicaments sont indispensables) en surveillant la fonction rénale. Le thioacétazone, bien que partiellement éliminé par les reins, ne doit pas être prescrit car sa dose toxique est très proche de la dose thérapeutique. Le régime 2HRZ/4RH est le plus sûr en cas d'insuffisance rénale. **(Beaumier et al.2019)**

Malades infectés par le VIH ou atteints de SIDA : si on utilise des régimes de 8 mois, pendant la phase de continuation on remplacera le thioacétazone par l'éthambutol afin de réduire les risque d'accident d'intolérance majeur. Chez les malades qui reçoivent des médicaments antirétroviraux, notamment des inhibiteurs de protéase (indonavir, saquinavir), il est préférable d'interrompre l'administration de ces médicaments jusqu'à la guérison de la tuberculose en raison du risque d'interaction avec la rifampicine. **(Wallung et al, 2018)**

- Assurer la compliance du malade au traitement

La rifampicine est le dernier médicament très efficace découvert (en 1966) pour le traitement de la tuberculose, et tout doit être mis en œuvre pour éviter l'émergence de souches résistantes à ce médicament. A cet effet il est impératif que toute prise de rifampicine isolée ou combinée dans des associations en proportion fixe soit faite sous le contrôle d'un personnel de santé qui doit s'assurer que le malade avale bien tous les médicaments prescrits. C'est le « traitement directement observé » (TDO).

Le traitement du malade doit donc être organisé avec lui de manière à ce que le TDO puisse être assuré si possible de manière ambulatoire, ou si cela est impossible en l'hospitalisant durant la phase initiale. L'hospitalisation n'est obligatoire que si le malade présente une atteinte sévère de l'état général ou une complication (hémoptysie de grande abondance, pneumothorax).

L'éducation sanitaire du malade et de sa famille est indispensable, et doit être renouvelée à la faveur de chaque contact du malade avec un des membres du

personnel de santé afin d'encourager le malade à suivre régulièrement son traitement.

- Surveiller l'efficacité du traitement par les contrôles bactériologiques

En cas de tuberculose pulmonaire, l'efficacité du traitement se mesure par des examens de contrôle bactériologique faits aux échéances suivantes :

A la fin de la phase initiale la négativation de l'expectoration est observée dans la majorité des cas. Si le frottis est encore positif la phase initiale pourra être prolongée d'un mois.

A la fin du 4ème mois pour les régimes de 6 mois et à la fin du 5ème mois pour les régimes de 8 mois.

Au cours du dernier mois (6ème ou 8ème mois selon les régimes).

Ces examens bactériologiques permettent de confirmer le succès du traitement ou son échec.

En cas de tuberculose extra-pulmonaire, la surveillance est essentiellement clinique. Un avis spécialisé est parfois nécessaire. **(Horne et al.. 1990)**

7. Identifier et prendre en charge les effets indésirables des médicaments antituberculeux

L'identification des effets indésirables est d'abord clinique. Le malade doit être informé de leur survenue éventuelle et doit être encouragé à signaler tout symptôme qui lui paraît anormal au cours du traitement. Il doit être averti qu'après la prise de rifampicine ses urines peuvent prendre une coloration rouge orangée.

Les médicaments antituberculeux sont en général bien supportés. Il existe des effets indésirables mineurs qui ne nécessitent pas l'arrêt du traitement mais doivent être identifiés et pris en charge pour éviter que le malade n'arrête le traitement de son propre chef.

Les effets indésirables majeurs sont rares mais nécessitent l'arrêt immédiat du traitement suivi, soit en raison d'un risque vital, soit en raison d'un risque fonctionnel majeur. **(Maher et al. 1997.)**

Effets indésirables en fonction des symptômes

| EFFETS INDÉSIRABLES | MÉDICAMENT INCRIMINÉ | PRISE EN CHARGE |
|---|---|--|
| Mineurs : - Douleurs articulaires - Sensations de brûlures dans les pieds - Anorexie, nausées, douleurs abdominales | Pyrazinamide Isoniazide Rifampicine | Aspirine Pyridoxine 100mg/jour Prise alimentaire avec le médicament |
| Majeurs : - Démangeaisons, éruption cutanée - Surdité ou vertiges - Ictère - Troubles visuels - Purpura, choc, insuffisance rénale aiguë | -Thioacétazone ou streptomycine -Rifampicine ou isoniazide Streptomycine Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide Ethambutol Rifampicine | Arrêt définitif (remplacer par éthambutol) Arrêt puis réintroduction avec désensibilisation Arrêt définitif (remplacer par éthambutol) Arrêt jusqu'à disparition de l'ictère. Arrêt définitif Arrêt définitif |

D'après « Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux. WHO/TB/97.220. 2  me édition. Genève : OMS, 1997. »

L'identification du médicament responsable d'un effet secondaire est simple lorsque ce dernier a entraîné un effet spécifique ; ainsi un purpura (rifampicine), des troubles vestibulaires (streptomycine), ou l'apparition d'un scotome dans le champ visuel (  thambutol), permettent d'incriminer immédiatement un des médicaments, de décider de son arrêt immédiat et de choisir un autre médicament pour le remplacer.

Le problème est beaucoup plus délicat lorsqu'un effet majeur survient et que plusieurs médicaments peuvent en être responsables comme une réaction cutanée ou un ictère.

Point pratique :

Les malades présentant un effet indésirable doivent être présentés au médecin responsable du traitement. (Maher et al. 1997.)

8. Décider éventuellement d'autres mesures thérapeutiques

En dehors de la chimiothérapie nécessaire dans tous les cas de tuberculose, un traitement additif est indiqué pour certaines localisations. (Padoin , 2017)

8.1 Corticothérapie

Une corticothérapie adjuvante à la dose de 0,5mg/kg/jour est prescrite pendant 3 à 6 semaines dans les cas suivants :

Dans les tuberculoses exsudatives, afin de diminuer rapidement les phénomènes inflammatoires qui sont à l'origine des séquelles fibreuses et de complications fonctionnelles parfois sévères (péricardite constrictive, cloisonnement méningé). Dans la méningite tuberculeuse la corticothérapie a un effet favorable sur les troubles de la conscience et les troubles neurologiques. **(Padoin , 2017)**

Dans la primo-infection, en cas d'adénopathie médiastinale volumineuse ou lorsque l'adénopathie, comprimant une grosse bronche, a entraîné un trouble de ventilation, afin d'éviter l'atélectasie d'un lobe pulmonaire.

Dans les tuberculoses urinaires, afin d'éviter les sténoses urétérales et dans les tuberculoses génitales ou urogénitales chez la femme afin d'éviter les synéchies source de stérilité. **(Padoin , 2017)**

Dans le cas de laryngite tuberculeuse entraînant une obstruction des voies aériennes.

L'association d'une séropositivité VIH, malgré l'effet immunosuppresseur des corticoïdes, n'est pas une contre-indication à leur prescription dans ces cas précis. **(Padoin , 2017)**

8.2 Traitements locaux médicaux ou chirurgicaux

Certaines tuberculoses extra-pulmonaires doivent avoir un traitement supplémentaire local :

Ponctions pour drainage : pleurésies, péritonite, pyopneumothorax, collection purulente (adénopathie périphérique, abcès froid . . .).

Une intervention chirurgicale est rarement indiquée : tuberculome du cerveau, tuberculose pulmonaire chronique peu étendue avec des bacilles multi résistants, pyopneumothorax chronique, broncheectasies étendues, aspergillome intra cavitaire, sténose urétérale, rein détruit.

Un traitement orthopédique en cas de tuberculose des grosses articulations : immobilisation plâtrée, arthrodèse. **(Toman et al.1980.)**

9. Dépister et prendre en charge les sujets-contacts

Les sujets-contact qui vivent sous le même toit que le tuberculeux pulmonaire doivent être examinés. On identifiera parmi les enfants de moins de 5 ans, ceux qui sont apparemment sains et qui recevront une chimio prophylaxie de 6 mois par l'isoniazide seul, quel que soit leur statut vaccinal BCG. On identifiera aussi tous les sujets ayant des symptômes respiratoires ou extra-respiratoires évocateurs de tuberculose qui seront soumis à des examens à visée diagnostic. **(Tuberculosis Programme : WHO 1994.)**

10. Conclusion

Le succès du traitement de la tuberculose repose d'abord sur l'application de régimes de chimiothérapie standardisés choisis par les programmes nationaux et conformes aux régimes recommandés par l'OMS et l'UICMR.

Il repose aussi sur des mesures organisationnelles appropriées visant notamment à assurer la compliance du malade au traitement et la supervision directement observée de la prise des médicaments durant au moins la phase initiale.

(Tuberculosis Programme : WHO 1994.)

PREVENTION

Au niveau communautaire, le traitement des malades contagieux est la meilleure mesure de prévention de la tuberculose. Au niveau individuel la prévention comporte deux mesures techniques d'inégale efficacité : la vaccination BCG et la prescription d'une chimio prophylaxie aux sujets de groupes à risques (**Chalet et al.. 1992**)

1. Principaux « groupes à risque »

Les « groupes à risque » sont des groupes de la population générale ayant un risque de contracter la maladie supérieure (5 à 10 fois) à celle de la population générale, soit parce qu'ils ont plus de risque d'être infectés, soit parce qu'ils ont plus de risques de développer la maladie une fois infecté. (**Rivoisy 2017**)

2. Les groupes les plus exposés à des sources de contamination

- Dans l'entourage des malades

Les sujets vivant au contact des tuberculeux à frottis positifs ont un risque d'autant plus grand que le contact était plus étroit. Le risque le plus élevé est constaté chez les sujets vivant sous le même toit qu'un tuberculeux pulmonaire à frottis positif.

- Dans les structures sanitaires

Les sujets immunodéficients hospitalisés en même temps que des tuberculeux non encore traités et les personnels de santé exerçant dans les services prenant en charge les tuberculeux ou ceux exerçant dans les laboratoires de bactériologie sont plus exposés que la population générale à des sources de contamination. (**Rivoisy 2017**)

3. Les groupes ayant une baisse de l'immunité

Ce groupe est représenté surtout par les sujets séropositifs au VIH ou atteint de SIDA.

D'autres maladies (silicose, lymphome, diabète) et des traitements immunosuppresseurs, en particulier chez les greffés d'organes, provoquent une baisse de l'immunité, mais elle est beaucoup plus faible.

Toxicomanies et alcoolisme sont des habitudes qui favorisent la baisse des défenses générales de l'organisme. . (**Rivoisy 2017**)

4. Les démunis et les marginaux

Les sujets se trouvant dans une situation de grande précarité, « sans domicile fixe » ou vivant dans les quartiers défavorisés des grandes villes, et les prisonniers, associent souvent à une dénutrition qui diminue leurs moyens de défense une promiscuité qui augmente l'intensité de la transmission des bacilles tuberculeux. Séropositivité au VIH, alcoolisme et toxicomanie sont aussi plus élevés dans les groupes défavorisés de la population. (**Kerouedan 2019**)

5. Les migrants et les réfugiés venant des pays à haute prévalence de tuberculose

Les migrants et les réfugiés constituent également un groupe à risque de tuberculose, non seulement parce qu'ils font souvent partie des plus démunis, mais aussi et surtout parce qu'ils viennent de pays à forte prévalence tuberculeuse, le risque de développer une tuberculose étant lié à la probabilité d'avoir été infecté par *Mycobacterium tuberculosis* avant d'avoir immigré. Ainsi une proportion importante des cas de tuberculose dans les pays industrialisés (parfois plus de 50%) survient chez les immigrés. (**Kerouedan 2019**)

6. Les sujets ayant des séquelles étendues de tuberculose non traitée

Ces sujets ont un risque plus élevé de voir apparaître une tuberculose évolutive à la suite de réactivation de bacilles restés quiescents après la maladie initiale.

7. Les mesures de prévention

7.1 Le traitement des tuberculeux pulmonaires à frottis positifs

La détection et le traitement des sources d'infection restent à l'heure actuelle la meilleure méthode de prévention de la tuberculose. Pour améliorer cette prévention collective, il est nécessaire d'améliorer l'accessibilité aux soins de la population générale, et plus précisément aux groupes à risque. **(Bricha et al.2014)**

7.2 La chimio prophylaxie

La chimio prophylaxie permet d'éviter l'apparition de la tuberculose maladie chez des sujets infectés. Elle s'adresse en priorité aux sujets-contacts de moins de 5 ans vivants sous le même toit qu'un tuberculeux pulmonaire nouvellement identifié. Selon les contextes des pays, cette chimio prophylaxie est plus ou moins étendue aux autres groupes à risque. Elle consiste le plus souvent en l'administration d'isoniazide à la dose de 5mg/kg pendant 6 mois. (**Fuhrman et al..2004**)

7.3 Les mesures diminuant les contaminations iatrogéniques

Les tuberculeux à frottis positifs ne sont pratiquement plus contagieux après 2 semaines de traitement. Les mesures permettant de diminuer les contaminations à l'intérieur des structures sanitaires sont variables selon les pays. Elles doivent s'appuyer sur les principes suivants :

- améliorer au maximum la ventilation et l'ensoleillement des locaux où sont hospitalisés les tuberculeux ;
- éviter de les hospitaliser dans des services où sont hospitalisés des malades atteints de SIDA (ou suspects de l'être) ;
- des mesures de protection spéciales doivent être appliquées dans les laboratoires de bactériologie et dans les lieux où les malades toussent : salle de prélèvement des échantillons d'expectoration, salle de fibroscopie. **(Milstein et al. 1993.)**

8. La vaccination BCG

Le vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin) est un vaccin bactérien vivant, préparé à partir de bacilles tuberculeux bovins atténués par 230 passages sur pomme de terre glycinée. Les bacilles du vaccin sont donc vivants mais ont perdu leur virulence. L'introduction de ces bacilles dans l'organisme stimule le développement d'une immunité, augmente les moyens de défense de l'organisme sans provoquer la maladie. **(IUATLD. 1994.)**

- **Qui vacciner ?**

Après la vaccination par le BCG, lorsque les BK pénètrent dans l'organisme, les défenses accrues de l'organisme permettront de les tuer dans un plus grand nombre de cas. Par la vaccination, on cherche donc à prévenir l'infection, et dans les pays à forte prévalence, les enfants étant exposés très tôt au risque d'infection, cette vaccination doit se faire le plus tôt possible après la naissance, dans le cadre du Programme Elargi de Vaccination (PEV). **(IUATLD. 1994.)**

Si un enfant a échappé à la vaccination à la naissance, cette vaccination doit se faire le plus tôt possible. C'est pourquoi lorsqu'un enfant consulte pour n'importe quelle raison, il est toujours nécessaire de vérifier s'il a été correctement vacciné, tel que cela est prévu dans le cadre du PEV ; dans le cas contraire, il faudra le faire dans les plus brefs délais. Dans la plupart des pays, un certificat de vaccination est exigé à l'admission à l'école, ce qui permet de faire un dernier rattrapage à l'âge de 6 ans dans le cadre de la médecine scolaire. **(IUATLD. 1994.)**

• Comment préparer le vaccin ?

Le vaccin se présente sous forme de poudre lyophilisée sèche, sensible à la chaleur (la chaîne du froid ne doit jamais être interrompue et le vaccin doit être conservé au réfrigérateur ou au congélateur) et à la lumière (les vaccins sont livrés dans des ampoules colorées ou avec des manchons de papier noir ou d'aluminium qui doivent être placés autour de l'ampoule pendant la séance de vaccination).

L'ampoule de vaccin sec est accompagnée d'une autre ampoule contenant le solvant qui doit être utilisé froid (après avoir passé au moins 24 heures au réfrigérateur).

Une fois le solvant ajouté à la poudre, il doit être conservé au réfrigérateur et utilisé dans les 3 à 4 heures. La préparation du vaccin se fait à l'aide d'une seringue stérile de 5ml et d'une aiguille longue de gros calibre. **(IUATLD. 1994.)**

• Comment vacciner ?

Pour vacciner, on utilise une seringue de 1ml et une aiguille intradermique. La vaccination sera faite de la manière suivante :

- désinfection de la peau généralement à la face antérieure de l'avant-bras gauche, ou toute autre partie du membre supérieur (il est utile de vacciner toujours au même endroit du corps dans chaque pays, pour permettre de reconnaître facilement les enfants vaccinés grâce à la cicatrice vaccinale) ;

- aspiration de la quantité nécessaire de vaccin selon l'âge de l'enfant : 0,05ml pour un nouveau-né et pour l'enfant jusqu'à l'âge de 1 an, et 0,1ml pour l'enfant de plus d'un an ;
- injection du vaccin par voie intradermique stricte (si l'on a dépassé le derme, il faut retirer l'aiguille et repiquer à côté), car si l'injection est faite en sous cutanée, elle entraînera des complications locales ; l'injection bien faite provoque une papule surélevée et la peau prend l'aspect de « peau d'orange » ;
- essuyer alors la peau et laisser le bras à l'air libre quelques minutes. **(IUATLD. 1994.)**

• **Peut-on effectuer la vaccination BCG en même temps qu'une autre vaccination ?**

La vaccination BCG étant la première des vaccinations du PEV, elle doit être faite selon le calendrier recommandé dans chaque pays. Mais lorsque la vaccination n'a pas été faite comme prévu par le calendrier, elle peut être faite plus tard et éventuellement en même temps qu'une autre vaccination. En effet, il est possible d'effectuer le même jour, mais pas au même endroit du corps que d'autres vaccinations, car elles gardent la même efficacité avec les mêmes suites que si chacune d'elle était faite isolément. Depuis 1984, l'OMS a fait les recommandations suivantes : **(IUATLD. 1994.)**

A la naissance, le jour de la vaccination BCG, le nouveau-né doit recevoir aussi une dose de vaccin antipoliomyélitique oral.

Après 2 mois, la première vaccination associée contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos et la polio peut être faite en même temps.

Après 9 mois, la vaccination BCG peut être faite en même temps que celui contre la rougeole.

• **Comment évolue la lésion vaccinale ?**

La papule disparaît en une demi-heure. Après 3 à 4 semaines apparaît un petit nodule rouge induré qui grossit et atteint la taille de 6 à 8mm de diamètre et qui peut persister un à deux mois ; il présente parfois un petit orifice d'où suinte une sérosité. Cet écoulement s'arrête en 2 à 8 semaines, une croûte se forme, puis tombe en laissant une cicatrice caractéristique arrondie, légèrement déprimée et dépigmentée d'un demi-centimètre de diamètre environ. L'entourage de l'enfant et les personnels de santé doivent être informés que cette évolution de la cicatrice

vaccinale est normale, et qu'aucun produit ne doit être utilisé pour nettoyer la lésion. **(IUATLD. 1994.)**

• **Quelles sont les complications de la vaccination ?**

Elles sont exceptionnelles lorsque la vaccination est bien faite. Dans un cas sur mille environ, une adénopathie apparaît dans le creux axillaire ou au niveau du coude, elle peut devenir fluctuante et fistuliser spontanément. Le traitement consiste en des ponctions évacuatrices au stade de la fluctuation et des pansements secs jusqu'à cicatrisation au stade de la fistulisation. La guérison est obtenue en quelques jours ou quelques semaines. **(IUATLD. 1994.)**

De temps en temps, surtout lors de campagne de vaccination de masse, un nombre anormal de complications locales est signalé et peut prendre une allure « épidémique » ; différentes causes ont été retrouvées :

Erreurs faites par un personnel nouveau insuffisamment formé et qui fait des injections trop profondes ou qui injecte à des nouveau-nés 0,1ml au lieu de 0,05 ml, ou encore qui prépare mal le vaccin (volume de solvant insuffisant, mélange insuffisamment homogénéisé . . .). **(IUATLD. 1994.)**

Vaccins contenant un nombre trop élevé de bacilles vivants : cela a été le cas avec certains vaccins commercialisés dans les années 1980.

• **Quelles sont les contre-indications de la vaccination BCG ?**

Les enfants atteints de déficits immunitaires congénitaux ou acquis ne doivent pas être vaccinés par crainte de complications graves telles une ostéite locale ou une dissémination de l'infection (moins de 1 cas sur un million de vaccinations ont été observées, généralement liées à un déficit immunitaire). **(IUATLD. 1994.)**

C'est pourquoi la vaccination ne doit pas être faite chez un enfant atteint de SIDA. Par contre les enfants séropositifs au VIH doivent être vaccinés par le BCG, les risques qu'ils ont de contracter une tuberculose étant très supérieurs à ceux d'éventuelles complications du BCG. Les enfants nés de mère séropositive doivent être également vaccinés, sauf s'ils présentent des symptômes de SIDA. **(IUATLD. 1994.)**

• **Comment contrôler la réalité de la vaccination ?**

La présence de la cicatrice vaccinale est la preuve que la vaccination a été faite. Le contrôle individuel de la conversion vaccinale est inutile. Les bonnes conditions techniques d'une vaccination BCG peuvent éventuellement être contrôlées par une enquête tuberculique : une vaccination bien faite provoque une conversion tuberculique chez environ 90% des enfants vaccinés dans l'année qui suit la vaccination. **(IUATLD. 1994.)**

• Quelle est la qualité et la durée de la protection conférée par la vaccination ?

De nombreuses controverses sur l'efficacité du BCG existent depuis son utilisation. Des essais contrôlés de méthodologie différente ont conclu à des taux d'efficacité complètement différents (de 20% à 60%). A l'heure actuelle, l'efficacité du BCG contre les formes aiguës graves de tuberculose (miliaire et méningite) est reconnue par tous. **(IUATLD. 1994.)**

Point pratique :

Dans les pays à forte prévalence, la vaccination par le BCG doit être faite à tous les nouveau-nés dans le cadre du Programme Elargi de Vaccination (PEV).

Le BCG ne protège pas les enfants de l'infection par *M. tuberculosis*, mais de ses conséquences immédiates. L'effet principal de la vaccination est de prévenir la primo-infection naturelle par un bacille de la tuberculose virulent et donc la dissémination des bacilles après l'infection. Il permet ainsi d'éviter la survenue des formes aiguës disséminées qui sont souvent mortelles. Le BCG n'a pratiquement aucun effet sur la réduction du nombre de cas contagieux chez les adultes dans la population.

L'effet du BCG dure 10 à 15 ans, mais la revaccination est inutile. Pour réduire le nombre de cas contagieux, il est beaucoup plus important de donner un traitement adéquat à tous les malades qui constituent des sources de contamination - c'est à dire les tuberculeux à frottis positifs. **(IUATLD. 1994.)**

9. Conclusion

Parmi les différentes méthodes de prévention, la plus efficace consiste à dépister et à traiter les sources de contamination.

La chimio prophylaxie a des indications limitées, individuelles et s'applique surtout aux enfants de moins de 5 ans vivant au contact d'une source d'infection. On ne

peut l'étendre à d'autres groupes si on peut en assurer la compliance et la surveillance.

La vaccination BCG protège des tuberculoses aiguës graves de l'enfant ; la politique vaccinale est variable selon les contextes épidémiologiques. **(Ten Dam et al.. 1993)**

Références

- Ait-Khaled, N., D.A. Enarson, and S.T. Initiative, Tuberculose : manuel pour les étudiants en médecine. 1999.
- A.Khalil M.Tassart M.Fartoukh B.Monod A.Parrot M.-F.Carette 2013, Pages 949-994
- C Ben Taarit, S Turki et H.Ben Maïz, « La tuberculose ostéoarticulaire en Tunisie : étude rétrospective de 180 cas », *Médecine et Maladies Infectieuses*, Elsevier BV, vol. 33, n° 4, avril 2003, p. 210–214
- C.Ekono Bitchong M.Massongo Y.Issalme Palai R.L.Sine Veine J.J.Ze January 2018, Page A182
- C.Fockyee C.Beigelman S.Daou M.Soussan M.Brauner D.Bouvry P.-Y.Brillet September 2015, Pages 206-230
- C.Fuhrman
N.Veziris B.Herer F.Bonnaud June 2004, Pages 65-73
- Chaulet P et coll.
La tuberculose de l'enfant, encore aujourd'hui...Revue du Centre International de l'enfance : L'enfant en milieu tropical. 1992 : 196–197.
- C. Marrakchi, I. Maâloul, D. Lahiani, B. Hammami, T. Boudawara, M. Zribi et M. Ben Jemaâ, « Diagnostic de la tuberculose ganglionnaire périphérique en Tunisie », *Médecine et Maladies Infectieuses*, Elsevier BV, vol. 40, n° 2, février 2010, p. 119-122
- ClaireRivoisy FlorenceTubach CarineRoy NathalieNicolas March 2017, Pages 145-150
- C.Padoin June 2017, Pages 693-705
- Crofton J, Chaulet P, Maher D, et coll. Principes pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants.WHO/TB/96.210 (Rev 1). Genève : OMS 1997
- Crofton J, Horne N, Miller F.Tuberculose Clinique. Paris : UICTMR/TALC, 1993 (traduction de l'original en anglais éd. par MacMillan Education LTD Londres, 1992).

- Diana Gasparon, « Petite histoire des grandes épidémies » sur *Société belge d'histoire de la médecine* (le 17 mai 2016).
- *Beyt E, Ortbalds DW, Santa Cruz DJ. Cutaneous mycobacteriosis: analysis of 34 cases with a new classification of the disease. Medicine. 1980;60:95–109*
- Écoles Nationales Vétérinaires Françaises Maladies Contagieuses - La tuberculose animale»
- Enarson D, Rieder H, Arnadottir T, Trébucq A. Tuberculosis Guide for Low Income Countries. Fourth ed. Paris, IUATLD, 1996.
- Enarson D, Rieder H L, Arnadottir T, Trébucq A. Guide de la tuberculose pour les pays à faibles revenus. 4ème édition. Paris : UICTMR, 1996.
- E.N.Wallung,R.K.MuyaA,.A.Kaponda,C.M.A.Kaput,S.M.Kalonji,V.B.Chiribagula February 2018, Pages 9-15
- F.Méchaï C.Fock-Yee D.Bouvry A.Raffetin O.Bouchaud M.Brauner P.Y.Brillet January 2019, Pages 22-30
- F. Tritar, H. Daghfous, S. Ben Saad, L. Slim-Saidi Pages 130
- Gangadharam P R J. Drug résistance in tuberculosis. In : Reichmann L B, Hershfield E S, eds. Tuberculosis, a comprehensive international approché. New York : Marcel Dekker, 1993 : 293–328.
- Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie. - 1887. - série 2, tome 2
- *Global tuberculosis control 2008*
- Grosset J. Bacteriology of tuberculosis. In : Reichmann L B, Hershfield E S, eds. Tuberculosis, a comprehensive international approché. New York : Marcel Dekker, 1993 : pp 49–74.
- Grosset J. Place des examens microbiologiques et anatomopathologiques dans la décision diagnostic et thérapeutiques. Rev Pat Inf Lang Fr 1995 ; 25 : 327–333.
- Guide infection longue durée, tuberculose active
- Harries A, Maher D, Raviglione M, et coll. Tuberculose et VIH. Manuel clinique. (traduction de l'original anglais WHO/GTB/96.200). Genève : OMS, 1996.
- H. Lakhdar, « Tuberculose cutanée » sur *Thérapeutique dermatologique*, septembre 2005
- Horne NW. Modern Drug Treatment of Tuberculosis. The Chest Heart and Stroke Association. 7th ed. London, 1990
- I.Ouldittou S.Aitabatahr L.Amro January 2019, Pages A170-A171

- for discontinuation of vaccination programmes using BCG in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the IUATLD. *Tubercle Lung Dis* 1994 ; 75 : 79–80.
- Jad Watfa et Frédéric Michel, « Tuberculose uro-génitale », *progres urologie* , vol . 15 , n° 4 , septembre 2005, p. 602–603
 - J.Ben Amar N.Chaouch H.Racil O.Rekhis D.Greb S.Bousnina K.Mernich A.Chabbou January 2007, Page 107
 - J.Cherif M.Mjid A.Ladhar S.Toujani S.Mokadem B.Louzir N.Mehiri M.Béji August 2014, Pages 189-194
 - Jean Roch Alliez, Corneliu Balan, Oumar Diallo et Bernard Alliez, « Mal de Pott et paraplégie pottique », *African Journal of Neurological Science*, Elsevier BV, vol. 25, n° 2, 2006, p. 51–58
 - Kubica G P, Wayne L G. *The mycobacteria, a source book*. New York, Basle : Marcel Dekker, 1984 : 133–175.
 - Large outbreak of isoniazid-mono-resistant tuberculosis in London, 1995 to 2006: case-control study and recommendations
 - L.Fekih, L.Boussoffara, S.Fenniche, H.Hassene, K.B.Romdhane, H.B.Abdelghaffar, D.Belhabib, A.Ayadi, A.Zidi^e M.L.Megdiche May 2011, Pages 691-695
 - L. Jeannin, « Tuberculose pulmonaire et primo-infection tuberculeuse : Épidémiologie, diagnostic, évolution, traitement, prévention », *La Revue du praticien*, vol. 47, n° 1, 1997, p. 97–106.
 - L. Slim-Saidi, E. Mehiri-Zeghal, A. Ghariani, F. Tritar Pages 110-121
 - Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A. *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux*. (traduit de l'original en anglais WHO/TB/97.220) 2ème édition. Genève : OMS, 1997.
 - M.Abdallah, T.La rbi^a S.Hamzaouiⁱ, E.Mezlini, A.Harmel, M.Ennafaa, K.Bousslama, M.Labben, M.Ayari N.Khalfallah T.Najjar S.M'Rad April 2011, Pages 212-217
 - M.Bricha
H.Oualil N.Zemed J.E.Bourkadi G.Iraqi January 2014, Page A19
 - O.Brändlia et al.
Clinique et diagnostic de la tuberculose. in *Forum Med Suisse*. 2003
 - Milstein J. *The immunological basis of immunisation. Module 5 : Tuberculosis*. WHO/EPI/GEN/93-15. Geneva : WHO, 1993.

- Programme national anti tuberculose
- Rieder H L, Chonde T M, Myking H, et al. The Public Health Service National Tuberculosis Reference Laboratory and the National Laboratory Network. Paris : UICTMR 1998.
- Roberts G D, Koneman E W, Kim Y K. In : Hausler W J, Herman K L, Isenberg H D, Shadomy H J, eds. Manuel of Clinical Microbiology. 5th ed. Washington DC : American Society for Microbiology, 1991 : 304–339
- S. El Machichi Alami O. Bakouh S. Aniked J. E. Bourkadi Z. Barakat K. Marc R. Zahraoui M. Soualhi J. Benamour G. Iraqi 2014
- S. Fikal, H. Sajjai, H. Serhane, S. Aitbatahar, H. Rachid, N. Moumen et L. Amro, « Primo-infection tuberculeuse », *Revue des Maladies Respiratoires*, Elsevier BV, vol. 33, janvier 2016
- S. Hantous-Zannad, A. Zidi, H. Néji, M. Attia, ... K. Ben Miled-M'rad Pages 93-109
- S. Toujani, N. Ben Salah, J. Cherif, M. Mjid, . B. Louzir 2015 Pages 73-82
- Styblo K, Meijer J, Sutherland I. The transmission of tubercle bacilli. *Bull Int Union Tuberc* 1969 ; 42 : 3–104.
- Ten Dam H G. BCG vaccination. In : Reichmann L B, Hershfield E S, eds. *Tuberculosis, a comprehensive international approach*. New York : Marcel Dekker, 1993 : p 251–274.
- Toman K. Dépistage et traitement de la tuberculose. Questions et réponses. Paris : Masson 1980 (traduction de l'ouvrage original en anglais, OMS, Genève 1978).
- Tuberculosis Programme WHO Geneva/IUATLD Paris. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/TB/94.178. Geneva : WHO 1994.
- V. Gajdos et C. Delacourt, « L'intradermoréaction à la tuberculine dans le diagnostic de tuberculose chez l'enfant », *Archives de Pédiatrie*, Elsevier BV, vol. 6, n° 4, avril 1999, p. 461–464
- W. Ketata, W.K. Rekik, H. Ayadi, S. Kammoun Pages 83-92
- Y. Aydi, W. Chatti, W. Mkhinini June 2016, Page 80

