

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2005

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 143099 8

THESE N° 302
4

LA TUBERCULOSE PULMONAIRE :
UNE MALADIE D'ACTUALITE

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 7 Février 2005

Par

Julien CHASSAGNOL

Né le 17 Novembre 1979 à Brive

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD
Mademoiselle D. CLEDAT, Maître de Conférences
Madame E. GODE, Docteur en Pharmacie

PRESIDENT
JUGE
JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTEMonsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard**ASSESSEURS**Madame le Professeur **CHULIA** DominiqueMonsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences**PROFESSEURS****BENEYTOUT** Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

ODART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

BASLY Jean-Philippe

BATTU Serge

CALLISTE Claude

CARDI Patrice

CLEDAT Dominique

COMBY Francis

DELEBASSEE Sylvie

DREYFUSS Marie-Françoise

EA KIM Leng

FAGNERE Catherine

FROISSARD Didier

FOURNIER Françoise

JAMBUT Anne Catherine

LAGORCE Jean-François

LARTIGUE Martine

LIAGRE Bertrand

LOTFI Hayat

MARION-THORE Sandrine

MOREAU Jeanne

PARTOUCHE Christian

ROUSSEAU Annick

SIMON Alain

TROUILLAS Patrick

VIANA Marylène

VIGNOLES Philippe

PHARMACOGNOSIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BIOPHYSIQUE

PHYSIOLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

PHARMACODYNAMIE

CHIMIE ORGANIQUE

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

BIOCHIMIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE

PHARMACODYNAMIE

SCIENCES BIOLOGIQUES

TOXICOLOGIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

IMMUNOLOGIE

PHYSIOLOGIE

BIOMATHEMATIQUE

CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE

BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PHARMACIE GALENIQUE

INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

*A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,
Professeur de Chimie Thérapeutique
A la Faculté de Pharmacie de Limoges.*

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse,
Vous avez bien voulu prendre sur votre temps pour examiner nos travaux,
Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde gratitude.

*A Mademoiselle Dominique CLEDAT,
Maître de Conférences au Laboratoire de Chimie Analytique
De la Faculté de Pharmacie de Limoges.*

Vous avez accepté de faire partie du jury de notre thèse,
Qu'il nous soit permis de vous remercier pour la gentillesse que vous avez
toujours manifestée à notre égard durant nos études.

*A Madame Elisabeth GODE,
Docteur en Pharmacie.*

Vous avez bien voulu siéger au jury de notre thèse,
Qu'il nous soit permis à cette occasion de vous remercier de nous avoir
fait découvrir le monde officinal et d'avoir participé à notre formation.

A mes parents,

Vous êtes toujours à mes cotés,
Merci pour votre soutien et votre présence.

A mes frères et Emilie,

Merci de votre patience.

A Poune et Moune

A Papajo et Mamanjo

A toute ma famille

A tous mes amis

PLAN

INTRODUCTION

1 -EPIDEMIOLOGIE

1.1 -Tuberculose dans le monde

1.2 -Tuberculose en Europe

1.3 -Tuberculose en France

2 -LES MYCOBACTERIES

2.1 -*Mycobacterium tuberculosis*

2.1.1 -Caractères bactériologiques

2.1.2 -Culture de *M. tuberculosis*

2.1.3 -Sensibilité aux antibiotiques

2.1.3.1 -Résistance acquise ou secondaire

2.1.3.2 -Résistance primaire

2.2 -*Mycobacterium bovis*

2.2.1 -Caractères bactériologiques

2.2.2 -Habitat et épidémiologie

2.3 -*Mycobacterium avium intracellulare*

2.3.1 -Caractères bactériologiques

2.3.2 -Habitat et épidémiologie

2.3.3 -Pouvoir pathogène

3 -LA TUBERCULOSE PULMONAIRE : MALADIE CONTAGIEUSE

3.1 -Transmission

3.2 -Les lésions tuberculeuses

- 3.2.1 -Lésions élémentaires
- 3.2.2 -Lésions de primo-infection
- 3.2.3 -Lésions pulmonaires

3.3 -Premier contact avec BK : Immunité/Allergie ?

- 3.3.1 -La réaction allergique
- 3.3.2 -La réaction immunitaire

3.4 -La primo-infection

3.5 -La tuberculose maladie

3.6 -Evolution de la tuberculose pulmonaire

- 3.6.1 -Au cours des premiers mois
- 3.6.2 -Evolution lointaine

3.7 -Les tuberculoses pulmonaires aiguës

- 3.7.1 -La tuberculose miliaire
- 3.7.2 -La broncho-pneumonie tuberculeuse
- 3.7.3 -La pneumonie caséuse

4 -DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

4.1 -Diagnostic clinique

- 4.1.1 -Signes et symptômes généraux
- 4.1.2 -Signes et symptômes plus spécifiques

4.2 -Diagnostic radiologique

- 4.2.1 -Dans la primo-infection tuberculeuse
- 4.2.2 -Dans la tuberculose maladie
 - 4.2.2.1 -Les lésions actives
 - 4.2.2.2 -Les lésions séquellaires

4.3 -Diagnostic biologique

4.4 -Diagnostic bactériologique

4.4.1 -Le recueil des échantillons

4.4.1.1 -Les crachats

4.4.1.2 -La décontamination des prélèvements

4.4.2 -Les techniques conventionnelles

4.4.2.1 -L'examen microscopique

4.4.2.2 -L'isolement par culture

4.4.2.3 -L'antibiogramme

4.4.3 -Respirométrie radiométrique et hybridation moléculaire

5 -TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

5.1 -Généralités

5.1.1 -Profil de l'antituberculeux idéal

5.1.2 -Mode d'action des antituberculeux essentiels

5.2 -L'INH

5.2.1 -Identification/spectre d'activité

5.2.2 -Pharmacocinétique

5.2.2.1 -Absorption

5.2.2.2 -Distribution

5.2.2.3 -Métabolisation

5.2.2.4 -Elimination

5.2.3 -Effets indésirables

5.2.4 -Contre-indications/précautions d'emploi

5.3 -La RMP

5.3.1 -Identification/spectre d'activité

5.3.2 -Pharmacocinétique

5.3.2.1 -Absorption

5.3.2.2 -Distribution

5.3.2.3 -Métabolisation

5.3.2.4 -Elimination

5.3.3 -Effets indésirables

5.3.4 -Contre-indications/précautions d'emploi

5.4 -L'EMB

5.4.1 -Identification/spectre d'activité

5.4.2 -Pharmacocinétique

5.4.2.1 -Absorption

5.4.2.2 -Distribution

5.4.2.3 -Métabolisation et élimination

5.4.3 -Effets indésirables

5.4.4 -Contre-indications/précautions d'emploi

5.5 -Le PZA

5.5.1 -Identification/spectre d'activité

5.5.2 -Pharmacocinétique

5.5.2.1 -Absorption

5.5.2.2 -Distribution

5.5.2.3 -Métabolisation

5.5.2.4 -Elimination

5.5.3 -Effets indésirables

5.5.4 -Contre-indications/précautions d'emploi

6 -THERAPEUTIQUE PRATIQUE

6.1 -Quel bilan pré-thérapeutique ?

6.2 -Quels médicaments ?

6.3 -Traitement d'une tuberculose infection latente

6.4 -Traitement de la tuberculose maladie

6.5 -Surveillance sous traitement

6.6 -Découverte secondaire d'une résistance

6.7 -En cas de rechute

6.8 -En cas de résistance initiale connue des bacilles

- 6.8.1 -La rifabutine
- 6.8.2 -Certaines fluoroquinolones
- 6.8.3 -Les aminosides
- 6.8.4 -L'éthionamide
- 6.8.5 -La cyclosérine
- 6.8.6 -Le PAS

7 -STRATEGIE THERAPEUTIQUE : CAS PARTICULIERS

7.1 -Comment traiter en cours de grossesse ?

7.2 -Tuberculose et VIH

- 7.2.1 -La cohabitation des traitements
- 7.2.2 -Interactions avec IP et INN
- 7.2.3 -La chimioprophylaxie
- 7.2.4 -Infection à *M. avium*

7.3 -Tuberculose chez l'enfant

- 7.3.1 -Le diagnostic
- 7.3.2 -Recommandations de traitement
- 7.3.3 -Nature du traitement
 - 7.3.3.1 -Tuberculose infection latente
 - 7.3.3.2 -Tuberculose maladie

8 -BCG et IDR

8.1 -Avant le décret du 30 juin 2004

8.2 -Depuis le décret du 30 juin 2004

8.3 -Suppression de l'obligation de la revaccination

8.4 -Suppression des tests tuberculiniques de contrôle systématiques

8.5 -La pratique vaccinale

8.6 -La pratique de l'IDR

CONCLUSION

INTRODUCTION

INTRODUCTION (1) (2) (3)

La tuberculose pulmonaire, maladie actuellement bien connue, fit frémir de nombreux foyers pendant plusieurs siècles. C'était une maladie incurable dont on ignorait la cause et les remèdes à y apporter. Cette affection peut être définie comme une maladie infectieuse et contagieuse due à une mycobactérie nommée bacille de Koch (du nom du médecin qui, pour la première fois, l'a mise en évidence), affectant le plus souvent le poumon.

A l'heure où la tuberculose pulmonaire fait de nouveau figure de fléau, il paraît intéressant de retracer certains passages importants de son histoire.

La tuberculose est une maladie aussi ancienne que l'existence de l'homme sur notre terre. Bien des écrits dans toutes les civilisations attestent de sa présence depuis l'aube de l'humanité. Elle n'était pas tuberculose alors, mais phtisie. Ce nom signifiait dépérissement progressif, la phtisie était la consommation thoracique due à la présence de tubercules dans les poumons. Le terme tuberculose est apparu au milieu du XIX^{ème} siècle mais resta peu employé de prime abord.

La phtisie tuberculeuse existait à l'époque néolithique comme en témoigne la découverte de formes osseuses de tuberculose et l'on en trouve des traces dans l'Égypte pharaonique, l'Inde antique et l'Extrême Orient. Peu de progrès ont été réalisés jusqu'au XIX^{ème} siècle. La première avancée conceptuelle est due à Giralamo Fracastoro (1478-1553) qui a reconnu dans la tuberculose une maladie infectieuse et a incriminé un microorganisme. Il n'a pas été entendu et durant les deux siècles qui ont suivis, la maladie n'a fait que croître en importance pour atteindre un maximum, en Europe, à la fin du XIX^{ème} siècle.

La vision des anciens sur la phtisie était large puisqu'elle englobait non seulement la tuberculose pulmonaire mais aussi toutes les autres infections respiratoires chroniques non tuberculeuses. La lutte antituberculeuse va s'organiser après la démonstration du caractère contagieux de la maladie et la découverte du microorganisme responsable.

L'utilisation de l'allergie à la tuberculine, la vaccination par le bacille de Calmette et Guérin (BCG), l'amélioration des conditions de l'habitat, le dépistage radiologique vont caractériser la lutte antituberculeuse. La tuberculine fut considérée un temps par Robert Koch comme un traitement de la tuberculose ; ce fut un échec. Très rapidement la tuberculine put être utilisée par scarification en 1907 et surtout par injection intradermique en 1909. Albert Calmette (1863-1933) et Camille Guérin (1872-1961) avaient constaté que l'ensemencement d'une souche vivante sur pomme de terre imprégnée d'huile de bœuf n'altérait, en dehors de son pouvoir pathogène, aucun de ses caractères principaux, notamment pas celui d'induire une allergie. Des ensemencements répétés 230 fois de 1908 à 1921 ont rendu la souche inoffensive. Dès 1921 la vaccination par le BCG fut utilisée chez l'homme. Dans ce contexte, l'incidence de la tuberculose régressa dès la fin du XIX^{ème} siècle.

La chimiothérapie antituberculeuse apparaît à la fin de la deuxième guerre mondiale. Jusqu'aux années 1950, les traitements antituberculeux furent lourds et souvent inefficaces. Séjours sanatoriaux prolongés, chimiothérapies par sel d'or, calcium parentéral, thoracoplasties, curages ganglionnaires... ont constitué des armes d'une efficacité inconstante.

C'est à Waksman, Bugie et Schatz (1944) et à Fredman et Hinshaw (1944) que revint le mérite d'avoir montré que la streptomycine modifiait l'évolution naturelle de la tuberculose, inaugurant l'ère de la chimiothérapie

antituberculeuse. En 1952 introduction de l'*isoniazide*, puis en 1956 l'*éthionamide*, la *prothionamide*, la *rifampicine* en 1969 (qui donna au traitement antituberculeux son profil actuel).

Aussi au cours des dernières décennies et jusqu'à très récemment, la décroissance progressive et générale de la mortalité tuberculeuse s'est poursuivie, au moins dans les pays développés.

Cependant la tuberculose n'est toujours pas une pathologie du passé et la réalité actuelle ne confirme pas les prédictions optimistes des ces dernières décennies. Le déclin de la tuberculose semble avoir pris fin dans de nombreux pays et, au niveau mondial, la tuberculose demeure la première cause de mortalité due à un agent infectieux unique.

LA TUBERCULOSE, depuis quand ? (4)

L'article de Zinck *et coll.* a étudié 37 squelettes de la nécropole de Thèbes-Ouest en Haute Egypte et 4 squelettes de la nécropole d'Abydos également en Haute Egypte (3050-2650 avant J.-C.). La première nécropole contient les restes de 566 individus, dont les os sont bien conservés, la deuxième nécropole un nombre indéterminé de restes également bien conservés. Trois squelettes portaient des marques macroscopiques évocatrices de tuberculose, 17 des anomalies non spécifiques, mais probablement tuberculeuses, et 21 étaient macroscopiquement indemnes. Pour éviter une contamination externe, les os ont été traités par une solution d'hypochlorite de sodium à 5%, puis leur surface a été décapée. Des fragments ont été extraits et pulvérisés. L'ADN a été extrait puis amplifié. De l'ADN a été détecté dans 30 cas : ADN d'origine humaine dans les 30 cas et ADN de *Mycobacterium tuberculosis* dans 9 de ces cas. L'ADN mycobactérien a été décelé dans 2 des 3 squelettes avec des lésions d'allure tuberculeuse, également chez 5 des cas probables, enfin dans 2 des 14 squelettes sans anomalie morphologique.

I

EPIDEMIOLOGIE

1 -EPIDEMIOLOGIE (5) (6)

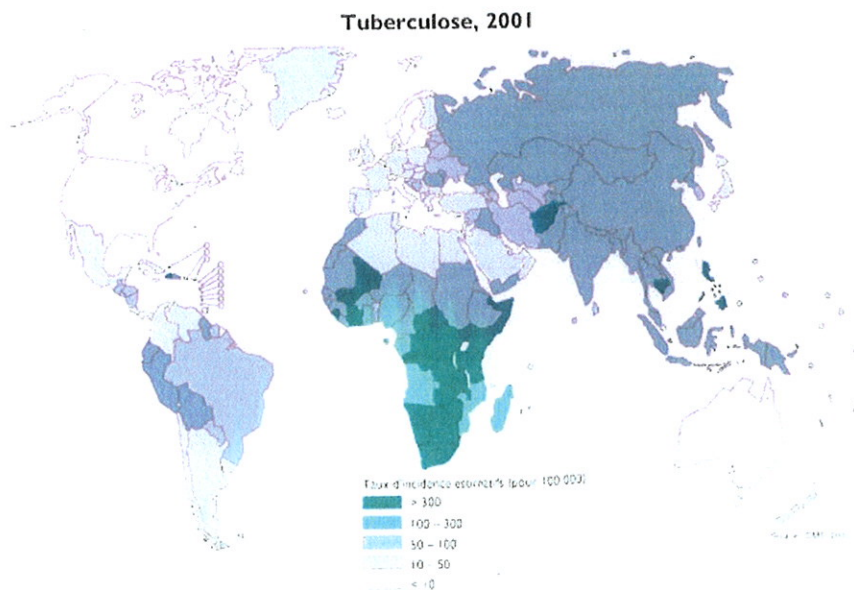
1.1 -Tuberculose dans le monde

Tuberculose : perspectives mondiales (OMS, 2002)

- Horizon 2005 : >10 M de cas
- Afrique : 3,4 M de cas attendus (+ 10%/an)
- Asie du sud est : 3,2 M de cas
- Europe de l'est : + 8% de cas/an
- Pays développés : - 2 à 3%/an
- Co-infection VIH-TB : 1^{ère} cause de décès (chez patients infectés).

La tuberculose est un problème de santé majeur à l'échelle mondiale avec, d'après les estimations de l'OMS, près de huit millions de personnes atteintes chaque année et deux millions de décès. Le nombre de tuberculeux dans le monde est très inégalement réparti. Les pays les plus touchés sont les pays les plus pauvres où se retrouvent 95% des cas de tuberculose et 98% des décès. Cette situation est fortement liée à la progression de l'épidémie de VIH/sida dans ces pays et plus particulièrement en Afrique (cf annexe 1). Environ 1/3 de la population infectée par le VIH est co-infectée par *Mycobacterium tuberculosis* dont 70% vivent en Afrique sub-saharienne et 22% en Asie du Sud-Est.

Annexe 1 - Tuberculose dans le monde : Répartition

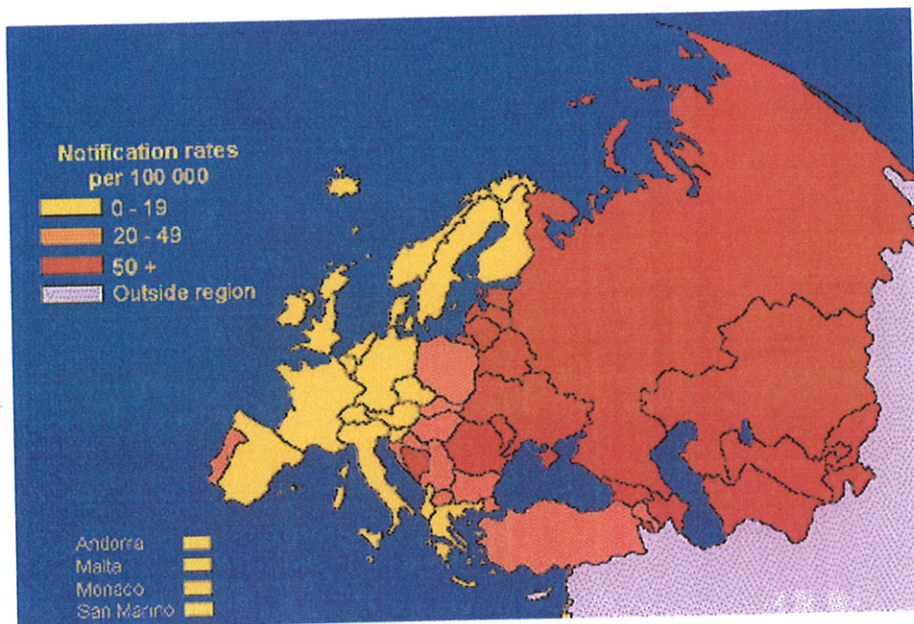


(Source : http://www.who.int/ith/fr/chapter05_m11_tuberculo.html)

1.2 - Tuberculose en Europe

Créé en 1996, le réseau européen de surveillance de la tuberculose (EuroTB) regroupe 51 pays de la région OMS de l'Europe. En 2002, l'incidence de la tuberculose varie fortement selon trois zones géographiques, de 13 cas pour 100 000 habitants en Europe de l'ouest, 40 cas pour 100 000 en Europe centrale et 90 cas pour 100 000 en Europe de l'est (cf annexe 2). Depuis 1995, le taux de notification a diminué de 15% en Europe de l'ouest alors qu'il est en forte augmentation dans les pays situés en Europe de l'est (+57%).

Annexe 2 - Incidence de la tuberculose dans les pays de la Région Europe de l'OMS - 2002



(Source : <http://www.fares.be/affections%20respiratoires/tuberculose/prevalen.htm>)

1.3 - Tuberculose en France

En France, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964 et son incidence est passée de 60 cas à environ 10 cas pour 100 000 habitants entre 1972 et 2001.

Un point récent sur la situation épidémiologique a été effectué par l'Institut de veille sanitaire à partir des données de 2001 de la déclaration obligatoire, qui portent sur les cas de tuberculose maladie ayant donné lieu à un traitement antituberculeux (au moins trois antituberculeux).

Les caractéristiques de la tuberculose sont maintenant bien connues, ainsi que les populations les plus exposées.

Face à la stagnation du nombre de nouveaux cas chaque année en France, la lutte antituberculeuse doit être renforcée par l'amélioration du dépistage des malades et du suivi des patients traités.

Chaque année en France, 700 décès sont attribuables à la tuberculose et en 2001, 6500 nouveaux cas de tuberculose maladie ont été déclarés, principalement chez des hommes âgés. Le taux d'incidence global, stable depuis 5 ans (cf annexe 3), cache des disparités régionales importantes, liées aux différences sociodémographiques des populations. Les sujets en situation de précarité (SDF, personnes vivant en collectivité...) et les migrants originaires de pays où la tuberculose est fréquente sont plus exposés au risque de développer la maladie. Le nombre de cas augmente régulièrement chez les personnes de nationalité étrangère alors qu'il diminue chez les nationaux (cf annexe 4).

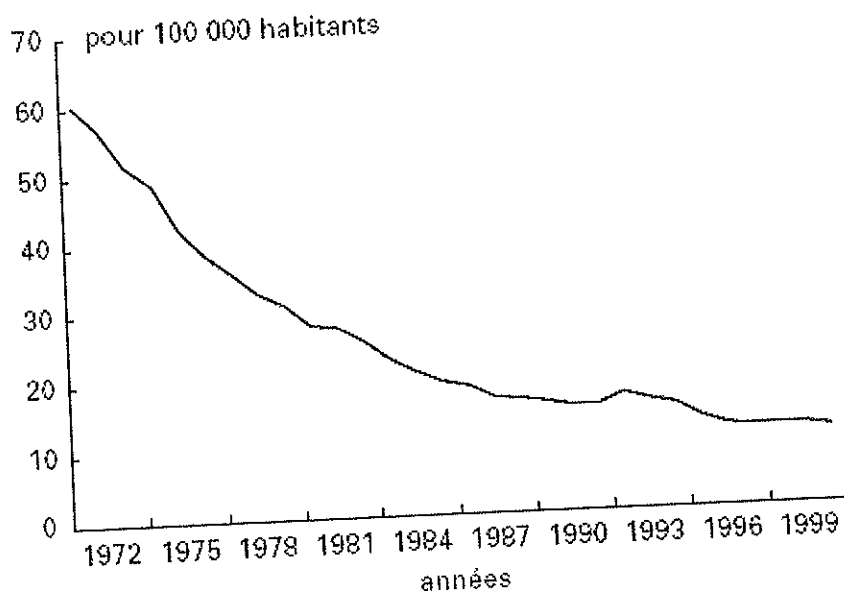
La répartition par classe d'âge varie également selon le pays de naissance. La tuberculose touche préférentiellement les sujets âgés lorsqu'ils sont nés en France ou les adultes jeunes, nés en Afrique ou Asie.

L'Ile de France, où la densité de population et le nombre de personnes en situation de précarité sont importants, regroupe près de la moitié des cas. Cette tendance à la concentration des cas dans la capitale est partagée avec de nombreux pays européens mais c'est la France qui présente la situation la plus marquée.

Le statut sérologique vis-à-vis du VIH n'est connu que pour 41% des cas déclarés de tuberculose : parmi eux, la proportion de sujets infectés par le VIH est de 14%. Par ailleurs, la sensibilité du bacille tuberculeux aux principaux traitements est bonne en France : seulement 0,6% des souches sont résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine.

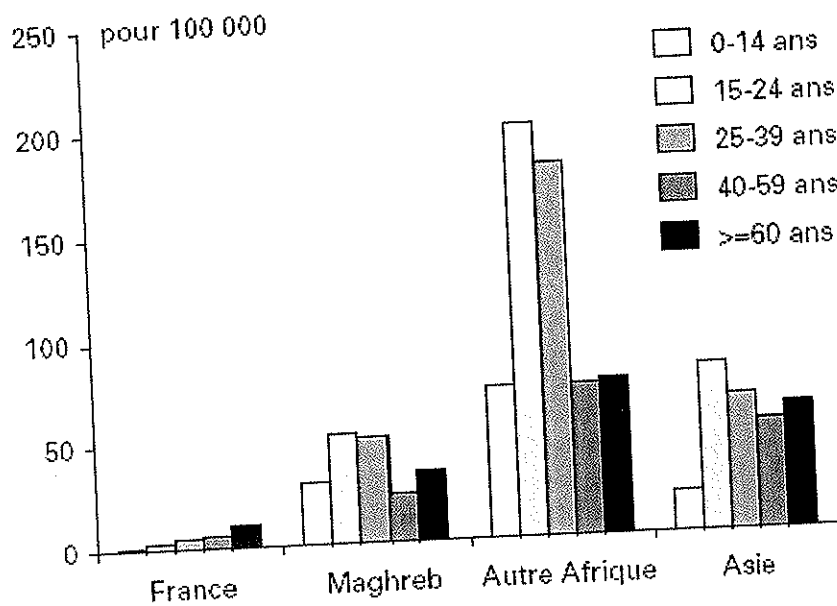
Annexe 3 - (Source : BEH n°10-11/2003)

Taux d'incidence de la tuberculose déclarée, France métropolitaine, 1972-2001



Annexe 4 - (Source : BEH n°10-11/2003)

Taux d'incidence de la tuberculose par classes d'âge selon le pays de naissance, France métropolitaine, 2001



II

LES MYCOBACTERIES

2 -LES MYCOBACTERIES (7) (8) (9) (10)

Le terme « Mycobactériose » regroupe les infections de l'homme et des animaux provoquées par les mycobactéries. Etymologiquement, le terme *Mycobacterium* provient de deux racines empruntées au grec « Myces » pour champignon et « Bakterion » petit bâton. En fait, ces bactéries n'ont en commun avec les champignons que leur seule propension à se développer en s'étalant à la surface des milieux liquides.

Les mycobactéries appartiennent à l'ordre des actinomycétales où la famille des mycobacteriaceae ne comporte qu'un seul genre, le genre *Mycobacterium*. Ce genre est constitué de bacilles fins, aérobies stricts et immobiles.

- Ce sont des bacilles Acido-Alcolo Résistants (BARR). Cette propriété est due à la richesse de leur paroi en lipides qui les rend imperméables aux colorants usuels mais qui fixe intensément les colorants alcalins comme la fuschine basique et s'oppose à leur décoloration après un traitement conjoint par l'acide et l'alcool. Cette propriété tinctoriale est mise en évidence par la coloration de Ziehl-Neelsen ou la coloration en fluorescence à l'auramine. Toutes les mycobactéries sont des BAAR mais toutes les bactéries acido-résistantes ne sont pas des mycobactéries.

- Les espèces dont la croissance est la plus rapide ne se développent sur milieu gélosé qu'en deux, trois jours. *Mycobacterium tuberculosis* se développe en trois semaines sur le milieu de Lowenstein-Jensen.

Le genre *Mycobacterium* peut être subdivisé en trois groupes : les mycobactéries du « complexe *tuberculosis* » (*M. tuberculosis*, *M. bovis* et BCG, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*), les mycobactéries atypiques et *M. leprae*.

En ce qui concerne leur habitat, les mycobactéries du « complexe *tuberculosis*» ne sont retrouvées que chez des hôtes animaux, *M. leprae* ne se rencontre que chez l'homme. Les mycobactéries dites atypiques sont retrouvées dans l'environnement hydro tellurique à partir duquel l'homme et les animaux se contaminent.

Sur le plan du pouvoir pathogène, chez l'homme, *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. ulcerans*, *M. marinum*, provoquent des infections spécifiques : la tuberculose, la lèpre, l'ulcère de Buruli, le granulome des piscines. Chez les animaux, *M. bovis* est responsable de la tuberculose des bovidés, *M. avium* de celle des oiseaux. Mais les mycobactéries du complexe *avium intracellulare* (MAC : *Mycobacterium Avium Complex*) ainsi que les autres mycobactéries atypiques ne manifestent un pouvoir pathogène qu'en profitant d'une défaillance locale ou généralisée des défenses de l'hôte ; ce sont les mycobactéries opportunistes. Ces infections, favorisées par les thérapeutiques immunosuppressives ou par le VIH, ont vu, au cours des vingt dernières années, leur fréquence augmenter (elles posent des problèmes de diagnostic et leur thérapeutique est difficile).

L'infection tuberculeuse donne naissance à une destruction particulière des tissus qui est caractérisée par la nécrose caséuse. La tuberculose chez l'homme est très majoritairement provoquée par *M. tuberculosis*, bacille découvert en 1882 par Robert Koch. Il est pour cela désigné sous la dénomination de BK (Bacille de Koch).

Plus rarement, ce sont *M. bovis* ou *africanum* qui sont en cause. Seule l'identification biochimique permet de les différencier, la symptomatologie est rigoureusement identique. Ces bactéries, comme nous l'avons précédemment cité, constituent le « complexe *tuberculosis*». On y trouve aussi le bacille de Calmette et Guérin, le BCG, mutant peu virulent de *M. bovis*, qui peut dans certaines

circonstances manifester un pouvoir agressif certain (adénopathies suppurées post-vaccinales...). Enfin *M. canettii* a été récemment reconnue comme une espèce responsable de tuberculose chez l'homme mais son isolement est très rare.

2.1 - *Mycobacterium tuberculosis*

2.1.1 - Caractères bactériologiques

M. tuberculosis ou bacille de Koch ou BK est un bacille fin, légèrement incurvé, isolé ou groupé en amas (cf annexe 5). Il présente les caractères généraux des bactéries du genre *mycobacterium*.

C'est une bactérie aérobie stricte dont la paroi est extrêmement riche en lipides (acides mycoliques), acido-alcolo résistante, qui présente un métabolisme oxydatif et qui se multiplie lentement.

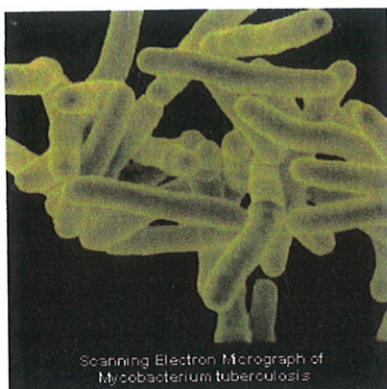
L'aérobiose explique que l'organe d'élection de la maladie soit le poumon.

Son temps de division est élevé : environ 20 heures, ceci permet de comprendre :

- la lenteur de croissance (environ trois semaines sur milieu solide, dix-quinze jours sur milieu liquide) ; les colonies sont rugueuses, de couleur beige crème ; elles prennent en vieillissant un aspect de chou-fleur ; elles sont dites eugoniques ;
- les particularités du traitement qui sera long, mais une seule administration quotidienne d'antibiotique sera suffisante ;
- le délai important qui sépare la contamination de l'apparition des signes cliniques et donc la difficulté de l'enquête épidémiologique.

Il existe deux tests fondamentaux pour distinguer *M. tuberculosis* des autres mycobactéries : production d'acide nicotinique ou « niacin test » et production d'une catalase thermolabile après chauffage pendant 20 minutes à 68°C. Ces deux tests sont positifs avec les souches de *M. tuberculosis*.

Annexe 5 -*M. tuberculosis*



(Source : www.niaid.nih.gov/dir/labs/lhd/barry.htm)

2.1.2 -Culture de *Mycobacterium tuberculosis*

La croissance lente du germe et son association à d'autres bactéries exigent des précautions spéciales. Les mycobactéries résistent mieux que les contaminants à certains agents chimiques comme la soude et à certains antiseptiques. Cette propriété est utilisée pour décontaminer et concentrer par centrifugation les prélèvements.

M. tuberculosis se développe en trois semaines sur milieu gélosé de Lowenstein-Jensen. Mais si elles sont négatives au bout de ce délai, les cultures doivent être conservées jusqu'à la huitième ou dixième semaine. En effet certaines mycobactéries ne donnent des colonies visibles qu'après un délai plus long.

La méthode radiométrique utilise le milieu liquide de Middlebrook contenant de l'acide palmitique marqué au carbone 14. La croissance bactérienne est mise en évidence par dégagement de gaz carbonique marqué. Cette méthode, quoique plus coûteuse, raccourcit d'une dizaine de jours la détection de la croissance bactérienne.

2.1.3 -Sensibilité aux antibiotiques

-Résistance Acquise : Toute population de *M. tuberculosis* contient, avant tout contact avec un antituberculeux, quelques rares bacilles qui sont des mutants résistants. L'utilisation à dose efficace de cet antituberculeux entraîne la destruction des bacilles sensibles, mais sélectionne ceux résistants.

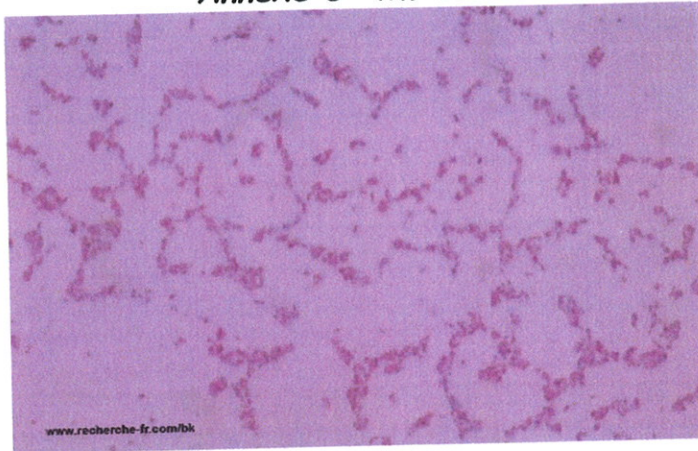
Après un certains temps de traitement, les bacilles résistants se sont multipliés et la totalité de la population bacillaire est devenue résistante (C'est la résistance acquise ou secondaire). D'où la nécessité d'associer plusieurs antituberculeux pour éviter la sélection des mutants résistants.

-Résistance Primaire : Un porteur de bacilles présentant une résistance acquise peut transmettre ses bacilles résistants à des sujets qui développeront une tuberculose à bacilles d'emblés résistants aux antibiotiques.

La multirésistance de *M. tuberculosis* se définit comme la résistance conjointe à l'isoniazide et à la rifampicine (très importante aux Etats-Unis où cette multirésistance peut concerner 20% des souches contre seulement 0,6% en France).

2.2 - *Mycobacterium bovis* ou bacille tuberculeux bovin

Annexe 6 - *M. bovis*



(Source : <http://www.recherche-fr.com/bk/galerie/grp0.htm>)

2.2.1 - Caractères bactériologiques

M. bovis pousse plus lentement que *M. tuberculosis*. Sa culture est dysgonique. *M. bovis* donne en 4 à 6 semaines sur milieu de Lowenstein-Jensen des petites colonies lisses et peu ou non pigmentées (cf annexe 6).

2.2.2 - Habitat et épidémiologie

Cette bactérie est avant tout responsable de la tuberculose des bovidés, mais peut infecter aussi diverses espèces animales. Le bovidé malade est le réservoir.

La transmission de la maladie à l'homme se fait surtout par voie digestive (ingestion de lait non pasteurisé) et plus rarement par voie aérienne. La transmission interhumaine est exceptionnelle.

La disparition de la tuberculose humaine due à *M. bovis* suit la disparition de la tuberculose des bovidés dans les pays développés.

2.3 - *Mycobacterium avium intracellulare* ou MAC

2.3.1 -Caractères bactériologiques

L'aspect coccobacillaire observé à l'examen microscopique après coloration de Ziehl-Neelsen est très évocateur d'une bactérie du groupe MAC. Sur milieu de Lowenstein-Jensen, la croissance est lente, de 15 à 28 jours. Les colonies sont lisses, dysgoniques et non pigmentées. *M. intracellulare* a des caractères voisins de ceux de *M. avium* avec lequel il forme le complexe *M. avium-intracellulare*.

2.3.2 -Habitat et épidémiologie

Ces mycobactéries sont présentes dans l'environnement et avec une particulière fréquence dans les systèmes de distribution d'eau chaude. La pénétration des mycobactéries dans l'organisme se fait principalement par colonisation digestive ou éventuellement respiratoire. Il n'y a pas de contamination interhumaine documentée.

2.3.3 -Pouvoir pathogène

Bacille de la tuberculose aviaire, *M. avium* est très exceptionnellement pathogène pour l'homme sain. Chez les malades du SIDA, *M. avium intracellulare* est responsable d'infections disséminées.

III

**LA TUBERCULOSE PULMONAIRE :
MALADIE CONTAGIEUSE**

3 -LA TUBERCULOSE PULMONAIRE : MALADIE CONTAGIEUSE

(11) (12) (13) (14) (15) (16) (17)

3.1 -Transmission (12)

Les circonstances favorisant la transmission de la tuberculose sont assez bien connues et sont à l'origine de stratégies et de recommandations pour le dépistage autour d'un patient tuberculeux contagieux.

La persistance de malades dans la population constitue toujours un danger d'extension de la maladie puisque la transmission est interhumaine et il ne faut pas se laisser abuser par la bénignité apparente habituelle du résultat du premier contact infectant : la primo-infection.

La tuberculose est une maladie à transmission respiratoire et l'homme est le seul réservoir de *M. tuberculosis*. Les bacilles extracellulaires des foyers caséux et des cavernes sont éliminés dans l'air par les malades bacillifères toussant ou parlant. La toux, un des symptômes majeurs de tuberculose pulmonaire, est le principal facteur de contamination.

Ce sont des particules de 2 à 5 μm qui représentent le véhicule majeur de transmission. Chacune de ces particules renferme de 1 à 10 bacilles. Ces particules restent en suspension dans l'air ambiant. 99% des particules sont inactivées dès leur émission et seule une fraction de 1% survit pendant quelques heures.

Depuis la quasi-éradication du bacille tuberculeux bovin, la transmission du BK par voie digestive est devenue rare en France. Les autres voies d'inoculation (muqueuse conjonctivale, oculaire, pharyngée, amygdalienne, génitale, cutanée) sont encore plus rares.

Le bacille tuberculeux infecte donc d'abord les poumons. La probabilité d'être infecté est alors fonction :

- du nombre de particules bacillifères émises par le malade, c'est-à-dire la concentration bacillaire dans les sécrétions ;
- de la sévérité de la toux ;
- des moyens de défense de l'organisme receveur ; il est donc compréhensible que les mauvaises conditions de vie, la promiscuité en maison de retraite, dans les foyers ou en milieu carcéral, l'exposition professionnelle dans les établissements de soins, l'infection par le VIH soient des facteurs de risque pour la survenue de l'infection tuberculeuse.

3.2 -Les lésions tuberculeuses

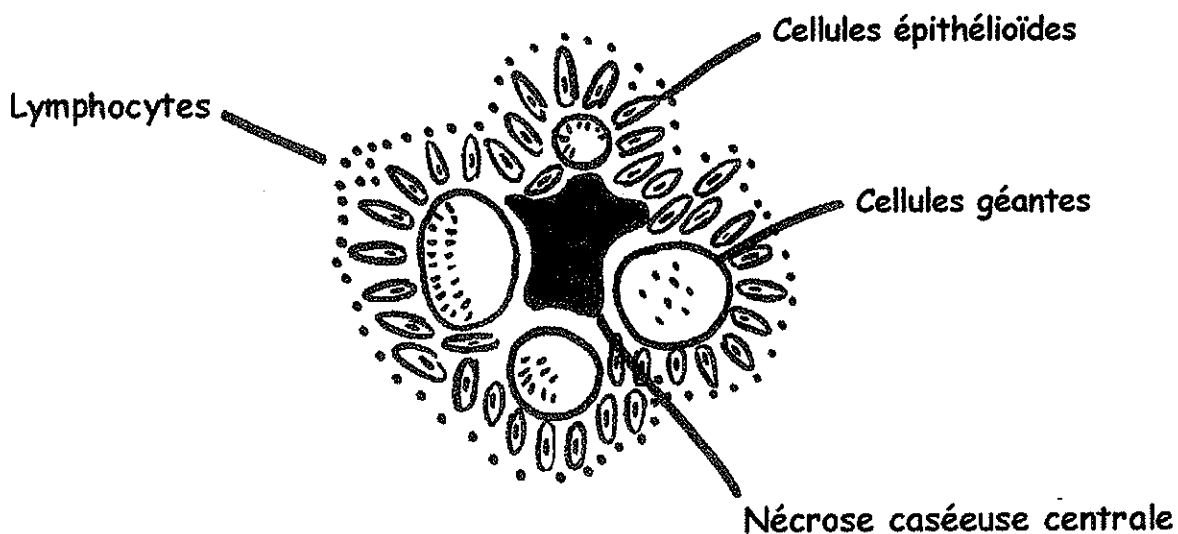
Dans la maladie tuberculeuse, nous pouvons mettre en évidence trois types de lésions.

- **Lésions élémentaires** ; *M. tuberculosis*, après captation macrophagique, provoque des lésions anatomopathologiques évocatrices mais non spécifiques de la tuberculose. Le granulome ou follicule épithélio-gigantocellulaire avec nécrose caséuse aussi appelé follicule tuberculeux ou granulome tuberculeux, est la principale lésion observée (cf annexe 7). Ces lésions peuvent se liquéfier et s'ouvrir dans un conduit naturel de voisinage (bronches, bassinets,...). Elles peuvent s'excaver, constituant des lésions cavitaires mieux oxygénées et plus propices au développement bacillaire.
- **Lésions de primo-infection** ; c'est le complexe ganglio-pulmonaire de Parrot-Küss qui comprend un foyer nodulaire d'alvéolite, ou chancre d'inoculation, qui siège dans le parenchyme pulmonaire et une adénopathie

hilaire homolatérale dont la tendance à la caséification est peu prononcée et qui évolue souvent vers la calcification.

- **Lésions pulmonaires**

- Les infiltrats : ce sont des foyers d'alvéolites bacillaires mal limités. Ils siègent aux sommets et plus volontiers dans les parties postérieures.
- Les nodules : ce sont des agglomérats de lésions alvéoliques parfois groupés.
- Les cavernes ou ulcérations : Elles constituent le stade ultérieur après ramollissement et évacuation du caséum.
- Les granulations miliaires : ce sont des foyers micronodulaires caséux en grains de mil répartis dans l'ensemble du parenchyme pulmonaire.
- Les tuberculomes : qui correspondent à une organisation fibreuse avec parfois une calcification centrale.



3.3 -Premier contact avec BK : Immunité/Allergie ?

La première pénétration du bacille de Koch dans un organisme jusque-là indemne de tout contact antérieur entraîne :

- des modifications histologiques ;
- des modifications biologiques : l'allergie tuberculinique et l'immunité de surinfection ou acquise.

Le phénomène de Koch permet de dissocier la réaction allergique de la réaction immunitaire.

Phénomène de Koch

Il correspond chez le même animal à l'évolution d'une seconde inoculation effectuée dans un site différent et décalée dans le temps par rapport à la première injection. Il apparaît une réaction inflammatoire violente au siège de la seconde injection en 72 heures environ, ce qui correspond à la REACTION ALLERGIQUE. La guérison locale de ce foyer inflammatoire est rapide et représente la REACTION IMMUNITAIRE.

3.3.1 -La réaction allergique

Elle se manifeste entre la 48^{ème} et la 72^{ème} heure. C'est une hypersensibilité retardée, phénomène cellulaire faisant intervenir les lymphocytes. Cette réaction s'installe en 15 jours à 2 mois suivant le contact infectant initial (il est donc important de préciser que tant que cette réaction n'est pas installée, les réactions cutanées tuberculinales peuvent être négatives).

- Phase de Latence (période ante allergique).
- La réversion tuberculinique (ou disparition de l'allergie) peut se voir mais s'observe après un très long délai car l'allergie persiste de nombreuses années après la mort des bacilles.

- La réaction tuberculique met en évidence l'allergie tuberculique qui traduit l'existence de l'infection tuberculeuse.

3.3.2 -La réaction immunitaire

Elle est de survenue plus tardive et présente un support cellulaire (lymphocytes et macrophages). Elle prévient, en théorie, toute contamination ultérieure et ne peut être conférée que par un bacille vivant.

Cette réaction agit par le ralentissement de la dispersion des bacilles de surinfection et leur destruction accrue. Elle combat l'implantation de bacilles nouveaux venus de l'extérieur. Cette immunité n'est cependant pas absolue et peut être débordée.

- L'immunité acquise préserve donc de l'évolution vers la tuberculose maladie.
- La vaccination par le B.C.G. tire son principe de cette réaction.

Il est dès lors important de distinguer la TUBERCULOSE INFECTION (suite à la primo-infection) de la TUBERCULOSE MALADIE. (cf annexe 8)

3.4 -LA PRIMO-INFECTION

C'est la déposition alvéolaire de quelques bacilles et leur multiplication qui vont être à l'origine de la primo-infection. Les bacilles infectants déposés au niveau des espaces alvéolaires distaux sont phagocytés par les macrophages alvéolaires au sein desquels ils peuvent se multiplier. D'autres macrophages et monocytes sont attirés et participent au processus de défense contre l'infection. Le foyer infectieux, ainsi constitué, est le foyer primaire, encore appelé chancre d'inoculation.

Les bacilles sont alors drainés vers le ganglion hilare satellite du foyer primaire où ils continuent à se multiplier. A l'intérieur du ganglion, les lymphocytes T identifient les antigènes de *M. tuberculosis* et se transforment en lymphocytes spécifiques entraînant l'activation des macrophages qui inhibent la croissance des bacilles phagocytés.

L'association foyer primaire et adénopathie satellite est appelée complexe primaire (complexe ganglionnaire de Parrot-Küss).

Au cours des 2 à 10 semaines qui suivent cette infection, se développe la réaction immunitaire qui suffit en général à limiter la multiplication ultérieure du BK et l'hôte infecté reste asymptomatique.

Au niveau du foyer primaire se forme alors un tissu inflammatoire puis cicatriciel fibreux dans lequel les macrophages, contenant des bacilles, sont isolés et meurent. Ce foyer primaire, ou chancre d'inoculation, est ensuite le siège d'une nécrose caséuse.

Ces lésions histologiques, follicules épithélio-gigantocellulaires avec nécrose caséuse, sont quasi pathognomoniques, en France en tout cas, de lésions tuberculeuses.

Après environ trois mois, si la réplication bacillaire est inhibée, les lésions peuvent se calcifier. Elles contiennent un nombre faible de bacilles dits quiescents.

La même évolution se produit au niveau du ganglion hilare entraînant la formation du ganglion caséux qui évolue spontanément dans la majorité des cas vers la guérison fibreuse puis la calcification.

A n'importe quel moment de cette phase de primo-infection puis au delà de cette phase, les bacilles peuvent se multiplier et être alors responsables d'une tuberculose maladie.

5% des patients développent une tuberculose maladie dans l'année qui suit la primo-infection, 5% au delà de ce délai. Le risque de passage primo-infection tuberculeuse/tuberculose maladie est cependant plus élevé chez l'enfant (43% chez l'enfant de moins d'un an, 24% entre 1 et 5 ans et 15% entre 11 et 15 ans).

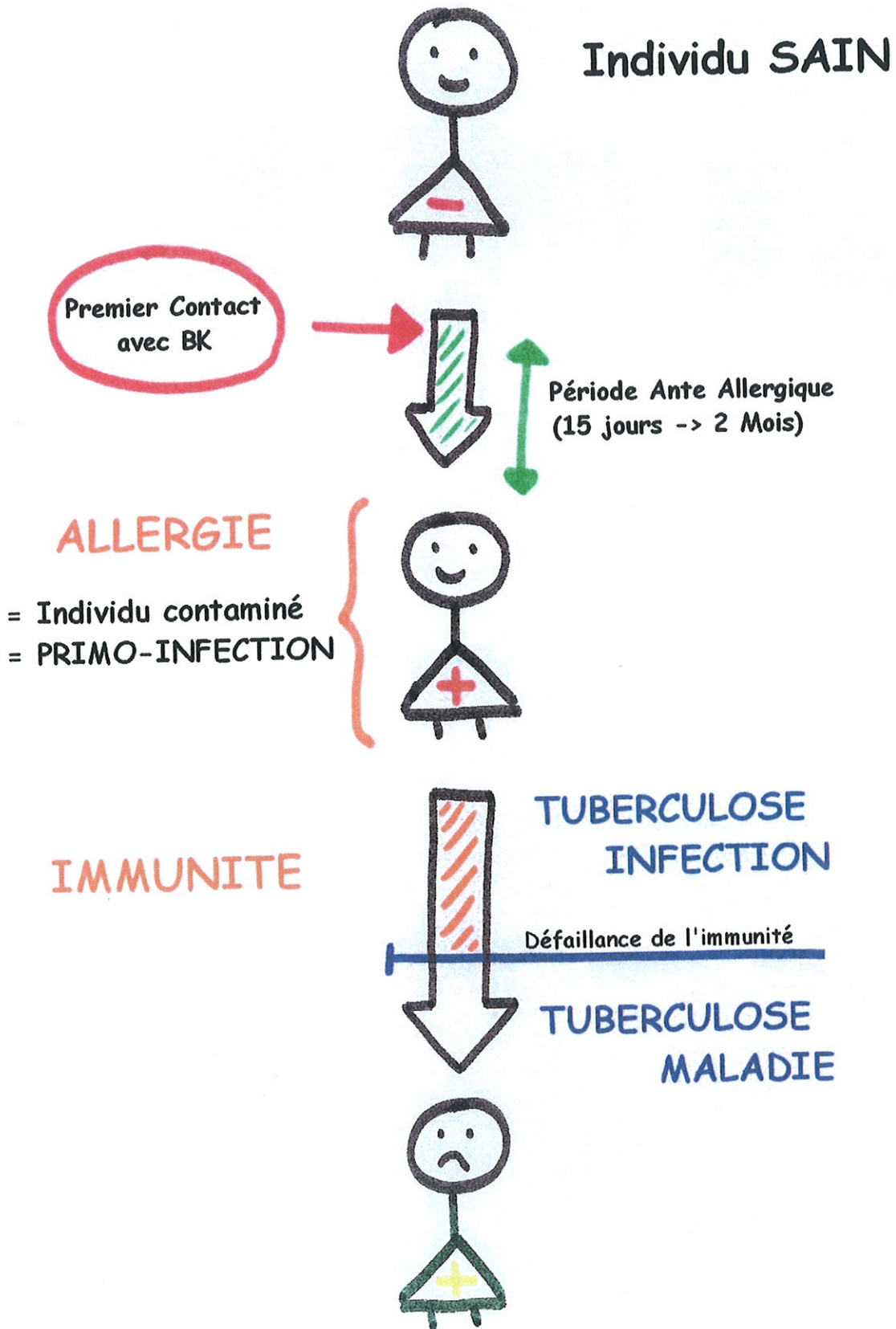
En conclusion sur cette primo-infection, nous pouvons donc retenir trois notions importantes :

- primo-infection maladie : tuberculose maladie qui apparaît au cours ou au décours immédiat de la primo-infection ;
- tuberculose infection LATENTE : primo-infection sans localisation ou expression clinique patente (simple virage des tests tuberculiniques) ;
- tuberculose infection PATENTE : primo-infection accompagnée de signes radiologiques et/ou généraux.

L'immunité conférée par une « Tuberculose infection » est en général suffisante pour protéger l'individu d'une infection par une nouvelle souche exogène.

Dans la plupart des cas, la primo-infection tuberculeuse est asymptomatique et passe inaperçue. Elle se traduit par la conversion tuberculinique : l'IDR du sujet qui était négative avant la contamination devient positive 15j à 2 mois après le contact infectant.

L'infection s'arrête généralement à cette étape. Mais avant que l'immunité ne s'installe, des bacilles provenant du foyer primaire ou du ganglion satellite ont été transportés et disséminés dans tout l'organisme par voie lymphatique puis sanguine. Des foyers secondaires sont alors constitués (dans les ganglions, séreuses, os, foie, reins...). Dès que survient la réponse immunitaire, la plupart de ces foyers guérissent spontanément.



3.5 -La tuberculose maladie

La tuberculose maladie résulte de deux mécanismes possibles.

- Soit l'équilibre hôte-bactérie n'a jamais été obtenu (c'est-à-dire que l'organisme et la réaction immunitaire sont dépassés par les bactéries), et dans les suites immédiates de la primo-infection tuberculeuse, se sont installées des lésions tuberculeuses expressives cliniquement,
- Soit l'équilibre hôte-bactérie a été rompu au terme d'un délai plus ou moins long et ceci pour des motifs variés (sujet âgé, immunodépression, malnutrition, alcoolisme, situation de précarité, toxicomanie intraveineuse, promiscuité, diabète, insuffisance rénale avancée sont autant de situations qui favorisent le passage du stade d'infection tuberculeuse quiescente à la tuberculose maladie.).

Cependant, des lésions à traduction clinique peuvent être aussi le fait d'une réinfection exogène après contamination.

Nous ne nous intéresserons qu'au cas de la localisation pulmonaire. Au cours de cette tuberculose pulmonaire, les lésions développées à partir d'un ou de foyers secondaires ou, plus rarement du foyer primaire, prédominent dans les régions supérieures et postérieures des poumons. La pression partielle en oxygène est plus élevée dans ces zones.

Le caséum se ramollit et se liquéfie, aboutissant après fistulation à l'arbre bronchique, à la formation d'une cavité ou caverne contenant un grand nombre de BK viables.

En effet la liquéfaction du caséum et la présence d'oxygène dans la caverne deviennent favorables à la multiplication des bacilles qui peuvent s'implanter à proximité et créer de nouvelles cavernes.

3.6 -Evolution de la tuberculose pulmonaire

3.6.1 -Au cours des premiers mois

L'évolution de la tuberculose pulmonaire correctement traitée et surveillée est désormais bénigne et favorable.

Cliniquement, la fièvre cède en 8 à 10 jours et la reprise progressive de l'état général est nette à la fin du premier mois de traitement.

Bactériologiquement, la puissance des associations antibiotiques actuellement utilisées est telle qu'en moins de trois mois, on obtient une négativation de l'expectoration à l'examen direct. On considère alors que le risque de contagiosité est nul. Il peut cependant arriver que l'expectoration comporte encore des BK, mais ceux-ci ne sont pas en mesure de se répliquer et n'ont plus de caractère pathogène.

Radiologiquement, si les lésions initiales sont discrètes et de type infiltratif, on est en mesure d'attendre une correction sans séquelle radiologique. Sinon, les tractus fibreux, les calcifications apparaîtront lentement à des degrés divers. Le traitement n'est pas en mesure de conduire à une restitution intégrale du parenchyme pulmonaire, mais à une stérilisation des lésions.

3.6.2 -Evolution lointaine

On pourra observer des séquelles fonctionnelles, pouvant être bilatérales et accompagnées de séquelles pleurales, qui peuvent conduire à une insuffisance respiratoire chronique.

En ce qui concerne les rechutes, elles peuvent être liées à une prescription inadéquate mais bien plus souvent, sont liées à une mauvaise observance du patient. Dès lors le risque d'apparition de phénomènes de résistance est majeur !

3.7 -Les tuberculoses pulmonaires aiguës

On distingue trois manifestations rares.

3.7.1 -La tuberculose miliaire

Sa définition est purement radiologique et correspond à la dissémination dans les deux champs pulmonaires de fines images micronodulaires ayant la taille d'un grain de mil. Ces lésions micronodulaires atteignent simultanément d'autres organes : méninges, foie, reins, yeux, moelle osseuse, séreuses, rate, enfin le sang lui-même. Le plus souvent, la généralisation bacillaire s'effectue par voie hématogène à partir du foyer initial.

3.7.2 -La broncho-pneumonie tuberculeuse

Elle correspond à ce que l'on appelait autrefois la « phtisie galopante ». On constate alors plusieurs foyers de condensation parenchymateux à caractère mal limité, bilatéraux et pouvant présenter une tonalité hétérogène qui évoque la présence d'ulcérations. La gravité de cette forme est souvent liée à la fragilité du terrain sur lequel elle survient.

3.7.3 -La pneumonie caséuse

C'est une affection rare du petit enfant. Le risque de vastes ulcérations est important. Des réactions ganglionnaires médiastinales importantes peuvent être associées.

IV

DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

4 -DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE (14) (18) (19)

4.1 -Diagnostic clinique

La tuberculose est une « grande trompeuse » qui peut simuler de nombreuses maladies. Elle peut simuler ou survenir de façon concomitante à une pneumonie, un abcès pulmonaire, un cancer... Les patients symptomatiques peuvent avoir des signes généraux, des signes respiratoires, des symptômes extra respiratoires ou une combinaison de ces symptômes.

4.1.1 -Signes et symptômes généraux

Ces signes sont généralement présents au cours de la tuberculose. Cependant, de nombreux patients, même au stade de maladie étendue, ont des signes insidieux qui peuvent être longtemps ignorés. Il n'est pas exceptionnel que le diagnostic ne soit évoqué qu'à un stade tardif devant la découverte d'anomalies radiologiques.

On observera donc :

- asthénie,
- anorexie, amaigrissement,
- règles irrégulières,
- fébricule à prédominance nocturne, sueurs nocturnes...

En ce qui concerne la PIT, celle-ci est en général asymptomatique. On peut cependant, dans certaines primo-infections, observer les mêmes signes que précédemment. Et dans ces rares cas, on observe des formes dites bruyantes avec tableau aigu fébrile, érythème noueux, kératoconjonctivite phlycténulaire.

4.1.2 -Signes et symptômes plus spécifiques

- Toux ; symptôme le plus habituel, évoluant sur des semaines et des mois, inconstamment associée à une expectoration mucoïde ou mucopurulente.
- Hémoptysie ; qui traduit l'excavation d'une lésion parenchymateuse.
- Douleur thoracique ; à type de pleurodynie (douleur à type de point de coté, majorée par l'inspiration profonde).

L'examen clinique du thorax est négatif dans les tuberculoses pulmonaires.

4.2 -Diagnostic radiologique

4.2.1 -Dans la primo-infection tuberculeuse

On rencontre :

- une adénopathie médiastinale associée à un chancre parenchymateux,
- une adénopathie médiastinale isolée (unilatérale le plus souvent),
- une adénopathie médiastinale associée à des troubles de ventilation,
- des complications ; granulome bronchique, fistulation, séquelles à type de dilatations des bronches.

4.2.2 -Dans la tuberculose maladie

On observera les lésions actives et les lésions séquellaires.

4.2.2.1 -Les lésions actives

L'infiltrat minime, l'infiltrat étendu hétérogène, des nodules, isolés ou groupés, de contours flous, fréquemment associés aux infiltrats, et des cavernes, à un stade plus tardif, isolées ou multiples, parfois de grande dimension et de haute contagiosité avec un risque hémorragique.

Ces différentes atteintes sont souvent associées.

4.2.2.2 -Les lésions séquellaires

On rencontrera des lésions fibreuses, correspondant à un processus cicatriciel, des nodules fibro-calcifiés, des adénopathies médiastinales calcifiées, séquelles lointaines de PIT et des épaissements pleuraux ou pachypleurites qui prennent un aspect calcifié.

Toutes ces lésions qualifiées de séquellaires nécessitent un contrôle bactériologique.

4.3 -Diagnostic biologique

Il est de peu d'intérêt. On pourra noter cependant une accélération de la vitesse de sédimentation, une numération formule sanguine qui montre souvent une leuconeutropénie avec lymphocytes.

L'IDR est positive (> 15 mm) et traduit une forte réaction allergique. Le centre de la papule peut prendre un aspect phlycténulaire, voire dans de très rares cas, être l'objet d'une nécrose superficielle.

4.4 -Diagnostic bactériologique (19)

De nouvelles techniques sont venues s'ajouter aux deux techniques classiques de recherche du bacille tuberculeux (coloration de Ziehl-Neelsen, culture sur milieu de Lowenstein).

4.4.1 -Recueil des échantillons

Des précautions générales et particulières sont nécessaires ; l'efficacité de la recherche du bacille tuberculeux est en grande partie liée à la manière dont les échantillons à analyser ont été prélevés et conservés.

4.4.1.1 -Les crachats

Attention de ne pas les confondre avec la salive. Les patients doivent être informés que les sécrétions nasopharyngées et la salive ne constituent pas des crachats. Le matériel à examiner doit provenir des bronches après une toux productive. La recherche de bacilles tuberculeux dans les crachats est généralement effectuée sur trois échantillons émis à des jours différents (en général trois jours de suite, de préférence le matin au réveil).

Pour les patients qui ont du mal à émettre des crachats, il existe plusieurs autres moyens d'obtenir un échantillon. La méthode dite de l'expectoration induite consiste à faire inhaler au patient un aérosol de soluté salé hypertonique tiède ; cette méthode permet de recueillir des sécrétions de l'arbre respiratoire inférieur. Un tubage gastrique peut se révéler nécessaire pour les patients, en particulier les enfants, qui ne peuvent émettre de crachats même après un aérosol.

Bien entendu, d'autres prélèvements peuvent être effectués : urines du matin, liquides pleuraux, céphalorachidiens, péritonéaux...

4.4.1.2 -La décontamination des prélèvements

Quelle que soit la nature des prélèvements, quelques règles générales doivent être observées : utilisation de récipients stériles, même pour les selles ; conservation des échantillons au réfrigérateur (pas de congélation) ; transport rapide au laboratoire (moins de 24 heures)...

Les échantillons, les crachats en particulier, sont riches en germes à croissance rapide qui peuvent empêcher ou masquer la croissance du bacille tuberculeux. De ce fait, ils doivent subir une décontamination, obtenue par traitement chimique du prélèvement.

La décontamination est suivie d'une neutralisation, puis d'une centrifugation ; le culot de centrifugation sert à l'établissement des frottis pour l'examen microscopique et à la mise en culture.

En raison de la contagiosité de la tuberculose, la protection du personnel doit demeurer la première règle des laboratoires.

4.4.2 -Techniques conventionnelles

4.4.2.1 -L'examen microscopique

La technique la plus couramment utilisée est celle de Ziehl-Neelsen, dans laquelle, la fuchsine phéniquée colore les bacilles tuberculeux en rouge.

On peut également utiliser la coloration par fluorescence, dans laquelle la fuchsine est remplacée par l'auramine (cf annexe 9). Les résultats sont exprimés quantitativement.

La recherche du bacille tuberculeux est très rapide, avec une spécificité très élevée, voisine des 100% (des faux positifs peuvent être exceptionnellement observés si les réactifs ont été préparés avec l'eau du robinet, et ce, en raison de la présence possible de mycobactéries saprophytes).

L'inconvénient majeur de l'examen microscopique réside dans sa faible sensibilité : le seuil de détection est de l'ordre de 10^3 bacilles acido-alcoolo résistants/ml.

Annexe 9

Coloration Ziehl-Neelsen.

EXAMEN MICROSCOPIQUE *M. tuberculosis*

Coloration à l'auramine.

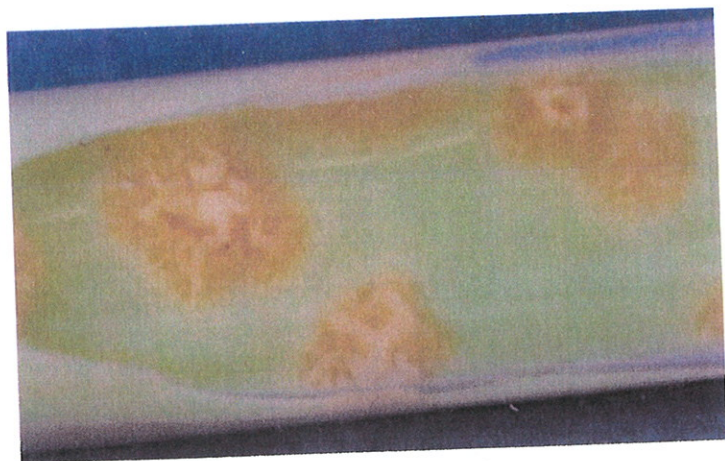
<http://www.microbes-edu.org/etudiant/mycobacterium1.htm>

4.4.2.2 -L'isolement par culture

C'est la méthode la plus rigoureuse pour établir le diagnostic de tuberculose. Après décontamination, les échantillons sont ensemencés sur des milieux de culture spéciaux, solides ou liquides. Le plus couramment utilisé est le milieu de Lowenstein-Jensen, à l'œuf coagulé, qui contient un colorant antiseptique, le vert de malachite (pour inhiber la croissance de germes contaminants).

Annexe 10

Culture de *M. tuberculosis* sur milieu Jensen, colonies rugueuses eugoniques en « choux fleur ».



(Source : <http://www.recherche-fr.com/bk/galerie/grp0.htm>)

Les cultures se positivent généralement en 3 à 6 semaines, mais dans certains cas après un délai de trois mois.

L'isolement par culture du bacille tuberculeux est une technique très sensible (seuil de détection : 10^2 BAAR/ml) et très spécifique. Les résultats positifs sont exprimés quantitativement.

L'inconvénient majeur de cette technique réside dans la lenteur de croissance du bacille tuberculeux.

4.4.2.3 -L'antibiogramme

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques peut se faire à partir de l'échantillon (technique directe ; si le prélèvement est très riche en bacilles, les résultats sont alors disponibles en 4 à 6 semaines) ou à partir d'une culture obtenue à partir de l'échantillon (technique indirecte ; les résultats ne peuvent être obtenus que 2 à 3 mois après le prélèvement).

Jusqu'à récemment, l'antibiogramme était surtout indiqué dans le cas de souches provenant de sujets à risque élevé d'infection par des souches résistantes de bacilles tuberculeux. Compte tenu de l'augmentation de la prévalence de ces souches, le Centers for Disease Control and Prevention américain recommande actuellement d'effectuer un antibiogramme sur toute souche de bacille tuberculeux isolée en laboratoire. En l'absence de recommandation française, l'attitude américaine paraît cohérente en France.

L'inoculation au cobaye est aujourd'hui nettement moins utilisée, en raison notamment des progrès accomplis dans les techniques de culture du germe, et de la nécessité d'obtenir une souche en culture pure pour l'identification et la détermination de sensibilité aux antibiotiques.

4.4.3 -Respirométrie radiométrique et hybridation moléculaire

La faible sensibilité de l'examen microscopique et les longs délais d'obtention de la culture conventionnelle ont été à l'origine de la mise au point de nouvelles techniques de diagnostic de la tuberculose. Ces techniques ont des objectifs variés : obtenir une primo culture plus rapide, identifier plus rapidement les primo cultures, améliorer la détection directe dans les échantillons, réaliser la recherche d'anticorps spécifiques.

Parmi ces techniques nouvelles, la respirométrie radiométrique, l'hybridation moléculaire et la chromatographie en couche mince occupent une place privilégiée en raison de leur utilité en pratique courante (cf annexe 11).

Annexe 11 -Diagnostic bactériologique courant de la tuberculose

| Technique | Seuil de détection | Faisabilité | Délai d'obtention des résultats |
|-----------------------------|--------------------|----------------------------------|--|
| Examen microscopique | 10^3 BAAR/ml | Laboratoires d'analyses courants | 1 jour |
| Culture conventionnelle | 10^2 BAAR/ml | Laboratoires d'analyses courants | 3 à 6 semaines |
| Respirométrie radiométrique | 10^2 BAAR/ml | Laboratoires spécialisés | 8 à 14 jours puis identification en 5 jours |
| Hybridation moléculaire | | Laboratoires spécialisés | 1 jour |
| Antibiogramme | | Laboratoires spécialisés | 2 à 3 semaines sur milieu de Lowenstein, 5 jours par respirométrie radiométrique. |

v

TRAITEMENT
de la
TUBERCULOSE PULMONAIRE

5 - TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

(20) (21) (22) (23) (24) (25)

5.1 - Généralités

Les protocoles thérapeutiques antituberculeux recommandés en France sont restés inchangés depuis au moins 12 ans. Les dernières recommandations de la British Thoracic Society, prenant en compte des données récentes, sont l'occasion de refaire un point sur le traitement curatif de la tuberculose.

Pour l'essentiel, ces recommandations britanniques sont en accord avec les recommandations françaises, avec les recommandations américaines de l'Américan Thoracic Society et avec les principes définis sous l'égide de l'OMS.

Le traitement de la tuberculose pulmonaire, tant chez l'adulte que chez l'enfant, devrait faire appel à une quadrithérapie « standard » comportant :

- l'Isoniazide (INH),
- la Rifampicine (RMP),
- l'Ethambutol (EMB),
- le Pyrazinamide (PZA).

5.1.1 - Profil de l'antituberculeux idéal

- Une action bactéricide sur le BK.
- Une proportion très faible de mutants résistants à son égard parmi la population bacillaire.
- Une activité extracellulaire (sur BK des cavernes et des foyers caséux) et intracellulaire (sur BK intramacrophagiques).
- Un pic sérique élevé (rappelons qu'il vaut mieux une concentration sérique d'antibiotique très élevée une fois par jour que modérée toute la journée. La

multiplication des BK étant lente, il suffira donc d'une administration journalière).

- Une bonne pénétration dans les lésions.
- Une bonne sécurité (rapport dose toxique/dose thérapeutique élevé).

5.1.2 -Mode d'action des 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.
- Les bacilles quiescents ou persistants dans les tissus, à multiplication très lente. 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.

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'INH et la RMP 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 RMP est de détruire plus rapidement les bacilles en

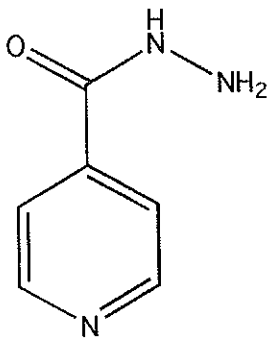
multiplication ralentie, car elle agit à une étape très précoce de la multiplication bacillaire.

Le PZA est un antituberculeux bactéricide, d'efficacité moindre et d'action complémentaire. Il est actif en milieu acide et détruit ainsi les bacilles intracellulaires.

Enfin l'EMB est bactériostatique et donc beaucoup moins efficace.

5.2 -L'INH

5.2.1 -Identification/spectre d'activité



Isoniazide (DCI)

L'INH est l'hydrazide de l'acide nicotinique. C'est une substance cristallisable, soluble dans l'eau et dépourvue de goût.

L'INH a été synthétisé en 1912 par deux chimistes autrichiens. Cette molécule présente une activité bactériostatique et bactéricide sur les mycobactéries, dont le bacille tuberculeux. Son mécanisme d'action reste mal connu. Lui-même, ou un de ses métabolites, inhiberait des enzymes codées par un gène appelé *Inh A*, impliqué dans la synthèse des acides mycoliques (qui sont les éléments fonctionnels de la membrane bactérienne).

5.2.2 -Pharmacocinétique

5.2.2.1 -Absorption

Le taux plasmatique atteint son maximum 1 à 2 heures après administration orale. Sa résorption est rapide après injection parentérale. Notons que l'absorption est diminuée si le médicament est pris au cours d'un repas.

5.2.2.2 -Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques varie de 4 à 30%, la diffusion est bonne dans tous les tissus. Le taux dans le LCR oscille entre 80-90% du taux sanguin (3 à 6 heures après administration orale).

L'INH franchit la barrière placentaire (la concentration sanguine du fœtus est sensiblement égale à celle de la mère) et la concentration dans le lait est identique à celle du plasma.

5.2.2.3 -Métabolisation

L'INH est métabolisé essentiellement par le foie, surtout par acétylation. Les métabolites formés sont inactifs sur le BK mais sont hépatotoxiques. La réaction d'acétylation transforme notre molécule en acétylisoniazide qui sera hydrolysé en acide nicotinique et acétylhydrazine (lui-même transformé en un métabolite instable qui serait responsable de la toxicité hépatique de l'INH).

L'acétylation est effectuée par un système enzymatique sous dépendance génétique ; il existe dans la population des acétyleurs lents (60%) et des acétyleurs rapides (40%). De ces notions fondamentales découle la nécessité d'ajuster la dose d'INH pour éviter l'inefficacité thérapeutique chez les acétyleurs rapides et le surdosage chez les acétyleurs lents.

5.2.2.4 -Elimination

La $\frac{1}{2}$ vie plasmatique est en moyenne de 1 à 3 heures selon les sujets (Acétyleurs rapides : 1 heure, Acétyleurs lents : 3 heures). Cette $\frac{1}{2}$ vie est

allongée en cas d'insuffisance hépatique et chez l'insuffisant rénal (cependant cet allongement serait plutôt lié à une diminution de l'acétylation de l'INH).

L'élimination est essentiellement urinaire, soit de manière inchangée sous forme d'INH (25-66% chez les acétyleurs lents/ 5-37% chez les acétyleurs rapides), soit sous forme acétylée. Les autres voies d'élimination (salive et selles) sont peu importantes.

5.2.3 -Effets indésirables

Le plus souvent bien toléré, l'INH peut néanmoins entraîner des effets indésirables variés.

Les manifestations les plus fréquentes consistent en :

- un état subfébrile (par hypersensibilité),
- un rash cutané (par hypersensibilité, éruption maculeuse ou maculopapuleuse),
- une atteinte hépatique :

1. Hépatite médicamenteuse (chez le sujet âgé, à forte dose, en cas d'alcoolisme chronique, en association avec la RMP, en cas de maladie hépatique préexistante, en association à des inducteurs enzymatiques).

Cette toxicité est liée à la transformation du monoacétylhydrazine en un métabolite réactif toxique pour les cellules hépatiques. Le risque est lié à l'âge (faible avant 20 ans, maximal de 35 à 65 ans). Ce risque ne semble pas être augmenté chez les acétyleurs rapides car ceux-ci métabolisent de ce fait plus vite ce monoacétylhydrazine en diacétylhydrazine non toxique.

Cette toxicité se manifeste le plus souvent dans les six premiers mois de traitement.

2. Augmentation des transaminases (chez 10 à 20% des sujets), le plus souvent asymptomatique et régressive malgré la poursuite du traitement. Une augmentation supérieure à 10 fois la normale nécessite l'arrêt du traitement.

3. Hépatite cytolytique (1% des sujets). Elle est grave quand elle débute dans les deux premiers mois de traitement. Les prodromes en sont : anorexie, asthénie, nausées, vomissements, douleurs abdominales. Elle présente les mêmes signes cliniques, biologiques et histologiques qu'une hépatite virale. Elle impose l'arrêt du traitement et est régressive le plus souvent.

4. Hépatite chronique active ; surtout chez la femme (dans 91% des cas) et nécessite un arrêt définitif du traitement.

D'autres effets indésirables moins fréquents sont à mentionner : éosinophilie, thrombocytopénie, agranulocytose, hémolyse en cas de déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase, arthralgie, syndrome épaule main, atteinte du S.N.C. (avec convulsion, ataxie, psychose) et syndrome cushingoïde ne se traduisant parfois que par une hyperglycémie.

5.2.4 -Contre-indications/précautions d'emploi

ASDEC (associations déconseillées)

- Carbamazépine : augmentation du taux plasmatique de carbamazépine.
- Disulfiram : trouble du comportement et de la coordination.

APEC (à prendre en compte)

- Anesthésiques volatils halogénés : potentialisation de l'effet hépatotoxique de l'INH avec formation accrue de métabolites toxiques de l'INH.
- Kétoconazole : diminution du taux plasmatique de kétoconazole.
- Phénytoïne : risque de surdosage en phénytoïne.
- Pyrazinamide : addition des effets hépatotoxiques. Surveillance clinique et biologique.

- Rifampicine (et, par extrapolation, autres inducteurs enzymatiques) : augmentation de l'hépatotoxicité de l'INH.

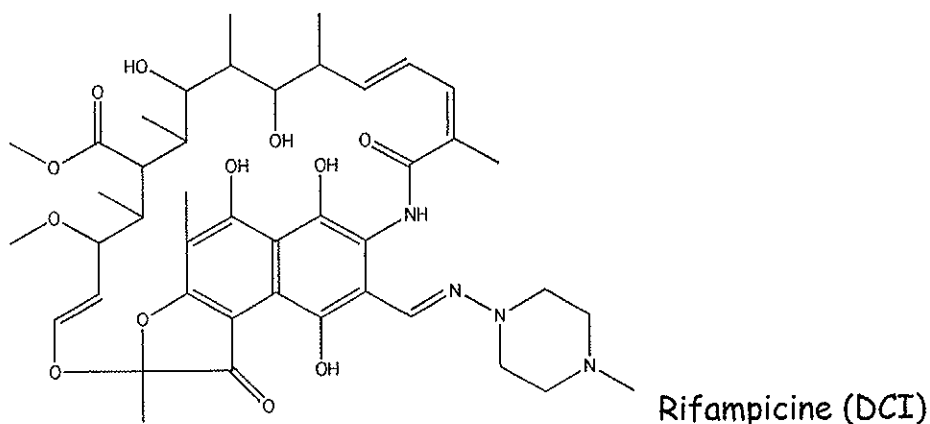
Grossesse et Allaitement : L'INH ne doit être envisagé au cours de la grossesse que si nécessaire. Une association avec la pyridoxine (vitamine B6) est souhaitable (prophylaxie et traitement des états de carences vitaminiques dus à un déficit congénital ou à une diminution des apports alimentaires, le plus souvent en association avec les autres vitamines du groupe B).

Le passage dans le lait maternel est démontré ; l'allaitement est déconseillé.

L'INH reste, avec la rifampicine, l'antituberculeux le plus important. Une surveillance étroite pendant son administration permet de minimiser les effets indésirables et en fait un médicament facilement maniable. De plus il est bon marché.

5.3 -LA RMP

5.3.1 -Identification/Spectre d'activité



La rifampicine est un dérivé semi synthétique constitué d'un complexe macrocyclique produit par *Streptomyces mediterranei*. C'est un antibiotique antibactérien de la famille des Rifamycines dont le mode d'action est la formation d'un complexe stable avec la RNA polymérase des bactéries.

En ce qui concerne l'activité antituberculeuse

-C'est le plus efficace de tous les antibacillaires. La RMP procure, à la posologie indiquée, des concentrations sériques bactéricides sur *M. tuberculosis*. Elle exerce son effet à la fois sur les bacilles en phase active et sur les bacilles quiescents.

-Les résistances primaires sont rares, la RMP présente un faible taux de mutants résistants.

5.3.2 -Pharmacocinétique

5.3.2.1 -Absorption

Les taux sériques atteignent leur maximum 2 à 4 heures après absorption orale. Il existe cependant de grandes variabilités inter individuelles. La prise simultanée d'aliments réduit l'absorption de la RMP.

5.3.2.2 -Distribution

La RMP se distribue dans tout l'organisme. La pénétration intracellulaire est bonne, jusque dans les macrophages incluant le BK. La diffusion tissulaire est excellente dans les poumons, le foie et les reins, bonne dans les autres tissus mais faible dans le L.C.R.

Son excellente distribution est attestée par la coloration rouge-orangée que le produit donne aux tissus et aux divers liquides biologiques chez un sujet en traitement.

5.3.2.3 -Métabolisation

La RMP est métabolisée, en grande partie, par le foie. Celle-ci est transformée principalement en desacétylrifampicine qui présente la même activité antibactérienne.

5.3.2.4 -Elimination

Sa $\frac{1}{2}$ vie est de l'ordre de 1,5 à 2 heures (celle-ci est dose dépendante). Elle diminue d'environ 40% après deux semaines de traitement. Elle chute également lors de l'administration concomitante d'INH. L'excrétion de la rifampicine se fait pour 1/3 par les urines et les 2/3 restants par excrétion biliaire et métabolisation hépatique. La majeure partie du médicament est éliminée par voie biliaire, 80% de la quantité excrétée étant constituée de desacétylrifampicine.

Sa cinétique d'élimination est d'ordre 0, c'est-à-dire « rapidement saturable », avec compétition pour l'élimination de la bilirubine (d'où le risque d'ictère par « compétition »). Il existe un cycle entéro-hépatique.

5.3.3 -Effets indésirables

La RMP peut entraîner une coloration des sécrétions comme l'urine, les crachats, le liquide lacrymal... Elle peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.

Bien que nombreux, ces effets indésirables n'apparaissent que rarement et n'obligent qu'exceptionnellement l'arrêt du traitement.

On observera différents troubles.

- Des réactions cutanées.
- Des troubles digestifs : anorexie, nausées, météorisme...

- Des troubles hépatiques : utilisée seule, la RMP est peu hépatotoxique, mais l'association avec l'INH est plus toxique que l'administration d'INH seule.
- Des troubles hématologiques : une hémolyse, en général bénigne, peut survenir alors que la thrombocytopénie est une complication redoutable (interdisant la reprise ultérieure du médicament).

Des réactions apparaissant habituellement lors de traitements intermittents ou lors de la prise de la médication après interruption momentanée, plus probablement d'origine immuno-allergique, ont été décrites :

- syndrome grippal,
- troubles respiratoires,
- baisse de pression artérielle...

5.3.4 -Contre-indications/précautions d'emploi

La plupart des interactions sont liées à l'effet inducteur enzymatique de la RMP. Cet effet apparaît en quelques jours, atteint son maximum en trois semaines et peut se maintenir jusqu'à quatre semaines après l'arrêt de la RMP.

CI Absolue

- Porphyries.
- Antiprotéases (amprénavir, indinavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Delavirdine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la delavirdine par augmentation de son métabolisme hépatique.

ASDEC

- Estroprogestatifs et progestatifs : diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode de contraception, en particulier mécanique.
- Névirapine

APEC

- Antagonistes calciques.
- Antiarythmiques (classe Ia).
- Anticoagulants oraux.
- Antifongiques (fluconazole, itraconazole, kétoconazole) : Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des DEUX anti-infectieux (induction enzymatique par la RMP et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).
- Carbamazépine.
- Corticoïdes.
- Digitoxine.
- Zolpidem (utiliser, dans ce cas un autre hypnotique).
- Alprénolol, métoprolol, propranolol : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de ces beta-bloquants, éliminés principalement par biotransformation hépatique.

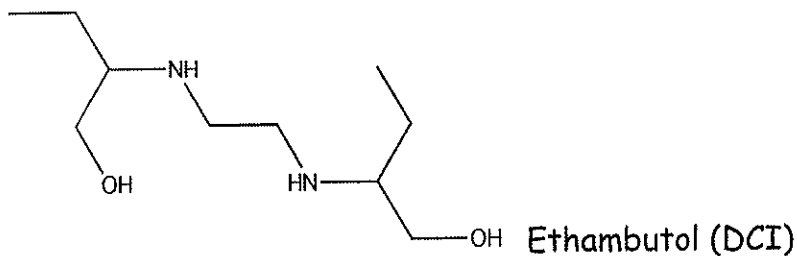
Grossesse et Allaitement : l'utilisation de la RMP ne doit être envisagée qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

La RMP passe dans le lait maternel. Par conséquent, une suspension de l'allaitement doit être envisagée.

La RMP représente le meilleur antituberculeux avec l'INH. Depuis le début de son utilisation, les schémas thérapeutiques n'ont cessé de se raccourcir. Des études en cours visent à établir, parmi les schémas efficaces, les modes de traitement les plus simples et les plus courts.

5.4 -L'EMB

5.4.1 -Identification/spectre d'activité



L'EMB est un dérivé de l'éthylène-diamine. C'est un antibiotique qui exerce avant tout une action bactériostatique. L'EMB agit sur les bacilles tuberculeux qu'ils soient extra ou intracellulaires.

Il n'existe pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux. Les résistances primaires à L'EMB sont inférieures à 1%. Pour éviter l'émergence de résistances acquises en monothérapie, L'EMB sera toujours associé à un ou plusieurs antituberculeux.

5.4.2 -Pharmacocinétique

5.4.2.1 -Absorption

L'absorption digestive est rapide, le pic plasmatique est atteint au bout de 2 à 3 heures. L'absorption orale est de 75 à 80% et n'est pas modifiée par la

prise d'aliments. Elle est, en revanche, diminuée de 10 à 30% en cas de prise d'anti-acides. Cette absorption digestive est réduite de 40 à 50% chez la majorité des sujets VIH⁺.

5.4.2.2 -Distribution

L'EMB se concentre dans les hématies à des taux qui peuvent être deux fois supérieurs aux taux sériques. Il diffuse largement et rapidement dans la plupart des tissus et en particulier dans le parenchyme pulmonaire. Les macrophages alvéolaires peuvent en contenir des concentrations sept fois supérieures aux concentrations extracellulaires.

5.4.2.3 -Métabolisation et élimination

La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination est de 9 à 12 heures. L'EMB est éliminé principalement par voie urinaire dans les 24 heures qui suivent la prise orale. L'élimination de l'EMB est à 80% rénale. Cette $\frac{1}{2}$ vie augmente donc en cas d'insuffisance rénale

5.4.3 -Effets indésirables

L'EMB est l'un des antituberculeux les mieux supportés. L'EMB peut être responsable de troubles oculaires à type de névrites optiques avec baisse de l'acuité visuelle, scotome central et dyschromatopsie pour le vert et le rouge.

Exceptionnellement, on observera des rashes cutanés allergiques, des hyperuricémies, leucopénies, vertiges, confusion...

5.4.4 -Contre-indications/précautions d'emploi

CI : névrite optique

PE : la prescription d'EMB devra toujours être précédée d'un examen ophtalmologique comportant une étude de l'acuité visuelle, du champ visuel, de la vision des couleurs et du fond de l'œil.

Un deuxième examen oculaire sera pratiqué entre le 15^{ème} et 21^{ème} jour de traitement, un troisième au 2^{ème} mois puis un tous les deux mois.

Le moindre signe de névrite optique exigera la suspension du traitement. Rappelons que l'insuffisance rénale et le surdosage sont les deux facteurs essentiels dans la genèse des névrites optiques de l'EMB. Il convient donc de vérifier la posologie et de l'adapter en fonction du bilan rénal.

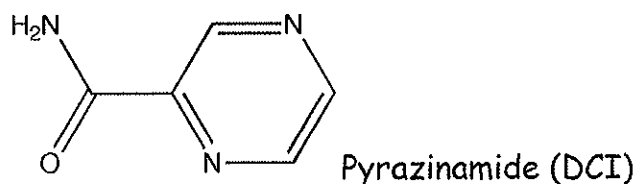
Grossesse et Allaitement : aucun obstacle à la prescription en cours de grossesse ne doit être soulevé si le traitement s'avère indispensable.

L'EMB apparaît comme un antituberculeux de second rang, utile en association, car peu toxique. Il a sa place en cas de résistance aux antituberculeux majeurs.

5.5 -LE PZA

5.5.1 -Identification/spectre d'activité

Le PZA est un dérivé synthétique de la pyrazine, analogue du nicotinamide.



C'est un antituberculeux permettant d'obtenir *in vivo*, aux posologies indiquées, une action bactéricide sur les bacilles tuberculeux intracellulaires (se trouvant donc dans un milieu acide, condition nécessaire à l'action du PZA).

Le risque de développer une résistance secondaire serait grand si le produit était utilisé seul. Il doit être ajouté de préférence à la trithérapie majeure : RMP + INH + EMB.

5.5.2 -Pharmacocinétique

5.5.2.1 -Absorption

Bien absorbé par voie digestive, le pic sérique est obtenu 2 heures après ingestion orale.

5.5.2.2 -Distribution

On observe une large distribution dans l'organisme ; bonne pénétration intracellulaire, bonne diffusion dans les poumons et le passage dans le L.C.R. est bon avec des concentrations voisines des taux sériques.

Le PZA traverse la barrière placentaire et se retrouve aussi dans le lait maternel.

5.5.2.3 -Métabolisation

Le PZA est métabolisé par le foie en acide pyrazinoïque (présentant, *in vivo*, la même activité que le PZA), qui est lui-même dégradé, par la xanthine oxydase, en acide 5-hydroxy-pyrazinoïque.

5.5.2.3 -Élimination

La $\frac{1}{2}$ vie plasmatique du PZA est d'environ 9 heures. Son élimination est presque exclusivement rénale, sous forme principalement d'acide pyrazinoïque (environ 40%) et d'acide 5-hydroxy-pyrazinoïque (environ 30%). L'élimination sous forme de PZA inchangé ne dépasse pas 4% de la dose administrée.

5.5.3 -Effets indésirables

La toxicité du PZA est avant tout hépatique. La fréquence de l'atteinte est fonction des doses. Cette toxicité ne paraît pas particulièrement renforcée par l'administration simultanée d'INH et RMP.

L'apparition d'hépatites biologiques non symptomatiques est fréquente. La présence de signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales), d'asthénie, de fièvre, d'un sub-ictère doit alerter et conduire à un bilan hépatique incluant un TP.

De rares cas d'hépatites très sévères ont été rapportés en association, en particulier, avec l'INH.

On observera une augmentation de l'uricémie et des possibles arthralgies (dans 1% des cas pour l'arthralgie, l'hyperuricémie étant plus fréquente).

5.5.4 -Contre-indications/précautions d'emploi

CI

- Insuffisance hépatique.
- Sujet hyperuricémique (compte tenu de l'effet inhibiteur du PZA sur l'excrétion de l'acide urique).
- Insuffisance rénale.
- Porphyrurie.
- Femme enceinte.

PE : Le traitement ne sera entrepris qu'après un bilan initial (bilan hépatique : transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine totale ; bilan rénal et uricémie) permettant d'éliminer une insuffisance hépatique ou rénale et une hyperuricémie.

Son association avec l'INH nécessite des précautions d'emploi en raison de la possible addition des effets hépatotoxiques.

Grossesse et Allaitement : en l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines précises, le risque n'est pas connu. Par conséquent, mieux vaut ne pas prescrire le PZA en cas de grossesse.

Le PZA est devenu un partenaire reconnu de la chimiothérapie courte de 6 mois, en particulier au cours d'un traitement ambulatoire dans les pays à résistance primaire fréquente aux antituberculeux majeurs.

Annexe 12 -Les antituberculeux majeurs, spécialités, formes, dosages.

| Spécialités | D.C.I. | Formes | Dosages |
|-----------------------|--------|--------------------|------------------------|
| RIMIFON® | INH | Comprimés | -50mg -150mg |
| | | Ampoules IM/IV | -500mg/amp. (R.S.H.) |
| ISONIAZIDE Lavoisier® | | Ampoules IM/IV | -250mg/amp. (R.S.H.) |
| RIFADINE® | RMP | Gélules | -300mg |
| | | Suspension buvable | -100mg/5ml |
| | | Perfusion | -600mg/flacon (R.S.H.) |
| RIMACTAN® | | Gélules | -300mg |
| DEXAMBUTOL® | EMB | Comprimés | -500mg |
| MYAMBUTOL® | | Comprimés | -400mg |
| | | Ampoules IM/IV | -1g/amp. (R.S.H.) |
| PIRILENE® | PZA | Comprimés | -500mg |
| ASSOCIATIONS | | | |
| RIFINAH® | INH | Comprimés | -150mg |
| | RMP | | -300mg |
| RIFATER® | INH | Comprimés | -50mg |
| | RMP | | -120mg |
| | PZA | | -300mg |
| DEXAMBUTOL-INH® | INH | Comprimés | -150mg |
| | EMB | | -400mg |

VI

THERAPEUTIQUE PRATIQUE

6 -THERAPEUTIQUE PRATIQUE (26) (27) (28)

Un traitement antituberculeux bien conduit est très efficace, même chez un patient immunodéprimé. La précocité de sa mise en œuvre permet de limiter la contagion à partir d'un malade bacillifère. L'observation de règles simples permet de limiter les effets indésirables. Le problème essentiel reste celui de l'observance : un traitement mal suivi est source d'échecs, de rechutes et d'apparition de résistances.

6.1 -Quel bilan pré-thérapeutique ?

L'interrogatoire du patient doit s'enquérir de ses conditions socio-économiques, du terrain sous jacent et des traitements en cours pouvant interférer avec les antituberculeux. Les analyses biologiques comportent, outre la sérologie VIH, un hémogramme avec numération plaquettaire, un bilan hépatique, une créatinémie et une uricémie. En cas d'utilisation d'EMB, un examen ophtalmologique est nécessaire.

6.2 -Quels médicaments ?

Chaque colonie de BK, assez nombreux pour donner une maladie cliniquement décelable, contient un petit nombre de bactéries résistantes aux différents antituberculeux. La monothérapie est donc, dans tous les cas, proscrite. Celle-ci n'est utilisée qu'en chimioprophylaxie secondaire.

Le traitement antituberculeux standard, de première intention, associe, sauf exception, RMP, INH et PZA et parfois l'EMB.

La rifampicine sous forme de suspension buvable (Rifadine®) permet d'ajuster au mieux la dose en fonction du poids.

Le principal avantage des formes combinées, Rifinah® et Rifater®, est leur simplicité d'utilisation, permettant d'éviter une monothérapie en cas de mauvaise observance. Leur inconvénient est que l'on ne peut adapter les doses de chaque antituberculeux et que le Rifater® ne contient pas d'EMB.

6.3 -Traitement d'une tuberculose infection latente

En cas de tuberculose supposée sensible, différents schémas peuvent être utilisés, en particulier, chez l'enfant ou chez l'adulte, l'association RMP-INH pour une durée de trois mois.

6.4 -Traitement de la tuberculose maladie

Le traitement, entièrement oral, est délivré à distance des repas afin de faciliter l'absorption. La prise unique est nécessaire à l'obtention d'un pic sérique satisfaisant.

Le traitement comprend deux phases ; la première phase dure deux mois et doit comprendre une tri ou quadrithérapie. Cette phase doit conduire à la stérilisation de l'expectoration. La deuxième phase de traitement est plus longue (de quatre à sept mois). Elle comprendra deux antituberculeux.

Le traitement R6H6Z2E2 était le traitement le plus utilisé avant l'utilisation des médicaments associés. Il comprend la prise quotidienne de RMP (10 mg/Kg), INH (5 mg/Kg), EMB (20 mg/Kg) et PZA (25 mg/Kg). Les deux

premiers sont utilisés tout au long du traitement, les deux derniers ne sont utilisés que durant la première phase.

Ce traitement est en fait très voisin du traitement par médicaments associés par Rifater® (1 cp par 12 kg de poids) accompagné d'EMB pendant deux mois et Rifinah® (1 cp par 30 kg de poids) pendant quatre mois. Il s'en différencie par une utilisation séparée des médicaments et par une dose d'INH un peu plus forte.

L'EMB a pour intérêt de protéger la RMP en cas de résistance primaire méconnue à l'INH.

6.5 - Surveillance sous traitement

On surveille la bonne prise des médicaments et l'on demande en particulier au malade la couleur de ses urines qui doivent être orangées.

La bonne tolérance au traitement est jugée sur : l'interrogatoire, les dosages biologiques des transaminases..., tous les 10 jours le premier mois, le dosage de l'uricémie s'il existe une hyperuricémie préalable, et enfin, éventuellement l'examen ophtalmologique.

L'efficacité est jugée sur : la baisse de la température, la reprise du poids (retour au poids initial en 3 mois), la diminution des symptômes en particulier la toux, les données bactériologiques (au troisième mois de traitement, la persistance d'une culture positive fera rechercher une mauvaise observance, une erreur de prescription, une résistance bacillaire).

En cas d'aggravation, et après avoir éliminé ces différentes causes, le traitement doit être poursuivi (avec association possible à une corticothérapie).

En cas d'interruption du traitement

- Si cette interruption se produit pendant la phase initiale et dure deux semaines ou plus, le traitement doit être recommencé. Si l'arrêt est de moins de deux semaines, le traitement peut être poursuivi normalement.

- Si cette interruption intervient dans la phase de continuation, deux cas sont envisageables :

1. le malade a pris plus de 80% de la dose totale du traitement ; on peut dès lors le stopper ;
2. le malade a pris moins de 80% de la dose totale du traitement et si l'arrêt a duré plus de trois mois, le traitement doit être recommencé entièrement. Si l'arrêt a duré moins de trois mois, il suffit de terminer le traitement.

6.6 -Découverte secondaire d'une résistance

Dans ce cas, il faut adapter le traitement en prenant soin de toujours conserver trois produits actifs. Le cas le plus fréquent est celui de la résistance primaire à l'INH. Dès lors, on associe en début de traitement RMP + EMB + PZA, RMP et PZA sont poursuivis pendant neuf mois.

6.7 -En cas de rechute (définition OMS : patient déclaré guéri après un traitement complet correctement suivi et qui est à nouveau bacillifère).

Les recommandations sont, soit un traitement standard (American Thoracic Society), soit un traitement standard auquel on ajoute un aminoside (*streptomycine* ou *amikacine*) durant la phase initiale en raison d'une proportion plus importante de souches résistantes dans cette situation (résistance secondaire).

6.8 -En cas de résistance initiale connue des bacilles

Il faut adapter le traitement en utilisant les antibiotiques auxquels les bacilles du malade semblent rester sensibles. L'étude de l'antibiogramme en milieu spécialisé est indispensable, la bonne observance du traitement doit être tout particulièrement surveillée.

Le nombre de médicaments antituberculeux de réserve vraiment efficaces est limité. L'accès aux médicaments de deuxième ligne est complexe et doit être réservé aux spécialistes.

-La rifabutine (Ansapine®): Antibiotique de la famille des rifamycines, la rifabutine présente presque toujours une résistance croisée avec les antituberculeux dits majeurs.

-Certaines fluoroquinolones: telles que la *moxifloxacin* (Izilox®), la *levofloxacin* (Tavanic®) et l'*ofloxacin* (Oflocet®) présentent une activité inhibitrice *in vitro* contre *M. tuberculosis*.

-Les aminosides: ils sont dominés par la *streptomycine* qui est historiquement le premier antituberculeux. Ce médicament est très actif sur les bacilles extracellulaires. La *streptomycine* (Streptomycine Panpharma® R.S.H.) est prescrite à la dose de 15 mg/kg sous forme d'une injection quotidienne ou de perfusion lente de soixante minutes. On s'assurera avant début de traitement de l'absence d'atteinte de la huitième paire de nerfs crâniens, et toutes les semaines du bon fonctionnement rénal.

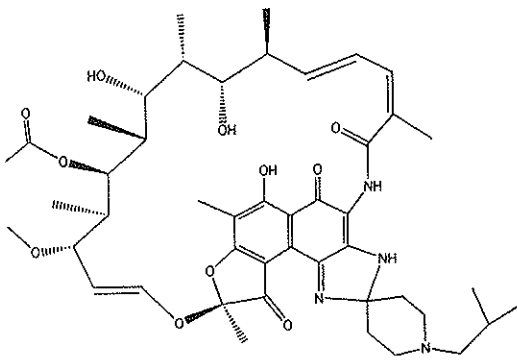
L'autre aminoside utilisé est l'*amikacine* (Amiklin®).

-L'éthionamide : Il n'est plus commercialisé mais encore disponible à ce jour. Il est utilisé à la dose de 15 mg/kg/jour en une prise quotidienne.

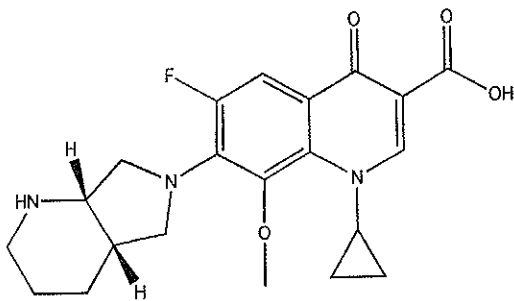
-La cyclosérine : Elle n'est plus commercialisée. Elle se prescrit à la dose de 15 mg/kg en deux prises journalières. Elle est parfois responsable de manifestations psychiatriques, inopinées et graves, et d'épidermolyses.

-Le PAS : L'*Acide Para-Amino-Salicylique* n'est plus commercialisé. La dose est élevée puisqu'elle est de 8 à 12 g/jour. Les effets secondaires seront surtout digestifs.

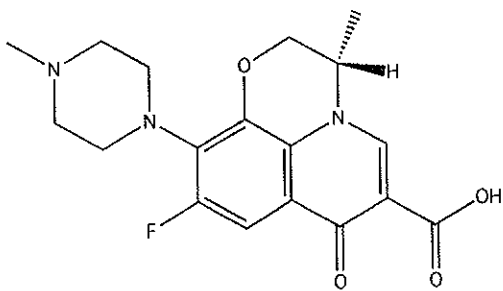
Ces trois derniers médicaments sont disponibles au laboratoire ou en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation).



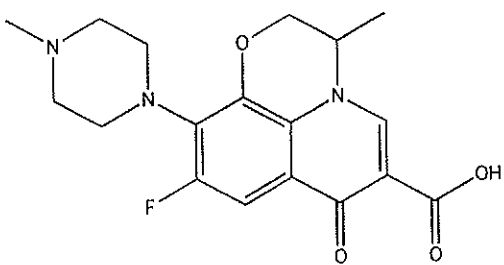
Rifabutine (DCI)



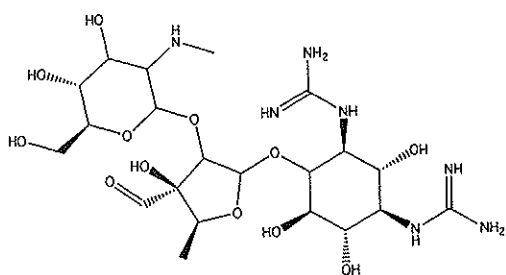
Moxifloxacin (DCI)



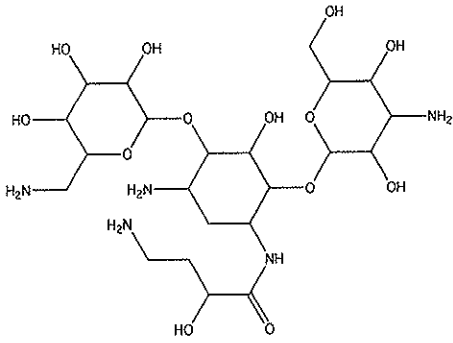
Levofloxacin (DCI)



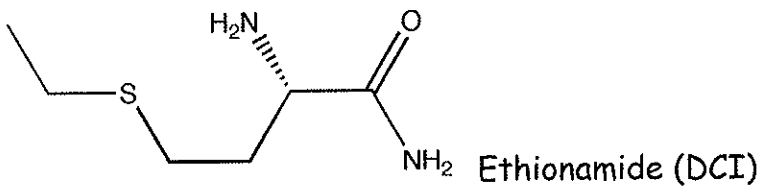
Ofloxacin (DCI)



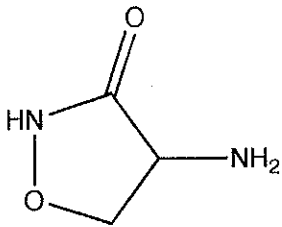
Streptomycin (DCI)



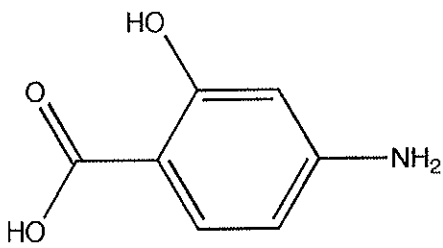
Amikacine (DCI)



Ethionamide (DCI)



Cyclosérine (DCI)



Acide para-aminosalicylique (DCI)

VII

**STRATEGIE THERAPEUTIQUE :
CAS PARTICULIERS**

7 -STRATEGIE THERAPEUTIQUE : CAS PARTICULIERS

7.1 -Comment traiter en cours de grossesse ? (29)

Parmi les antituberculeux de première ligne, seul le PZA fait encore l'objet de réserves quant à son innocuité au cours de la grossesse. Même si la plupart des organisations internationales (en dehors des Etats-Unis) autorisent son emploi chez la femme enceinte, ce médicament n'a pas l'AMM dans cette situation en France.

Les recommandations sont, jusqu'à nouvel ordre, de traiter par le régime de 9 mois R9H9E3 avec supplémentation en vitamine B6 en fin de grossesse pour prévenir les neuropathies dues à l'INH.

-L'INH : L'effet mutagène et carcinogène de l'INH n'est pas confirmé. Il s'agit d'une molécule ancienne, largement utilisée, pour laquelle les données cliniques publiées, bien que limitées, ne sont pas en faveur d'une augmentation d'un risque de malformations. Compte tenu du bénéfice thérapeutique, la prescription d'INH est possible lors de la grossesse.

Une supplémentation en pyridoxine (vitamine B6) est recommandée chez les femmes enceintes à raison de 10 à 50 mg/j.

Un important passage placentaire est mis en évidence en fin de grossesse.

-La RMP : Compte tenu du bénéfice thérapeutique, la prescription de RMP est possible durant la grossesse. Le traitement efficace d'une tuberculose ne doit pas être modifié en raison de la grossesse.

Si le traitement est poursuivi le dernier trimestre, une supplémentation en vitamine K1 est recommandée chez la mère et chez le nouveau né. Une supplémentation en vitamine D est également recommandée le dernier trimestre.

- Le PZA : Il existe très peu de données cliniques sur la grossesse. On préférera donc ne pas l'utiliser. Cependant après évaluation du bénéfice attendu au cas par cas, le traitement par PZA peut être envisagé chez la femme enceinte comme chez tout adulte présentant le même profil pathologique.

Le traitement antituberculeux standard sera donc un traitement de 9 mois sans PZA.

1^{ère} Phase (3 mois) :

- RMP 10 mg/kg,
- INH 4-5 mg/kg,
- EMB 10 mg/kg.

2^{ème} Phase (6mois) :

- RMP 10 mg/kg,
- INH 4-5 mg/kg.

Tuberculose et Grossesse

- RMP : Attention aux dernières semaines de grossesse, hémorragies maternelles ou néonatales : Vit K1 (mère + enfant).
- INH : Vit B6 (pyridoxine).
- PZA : CI.
- EMB : Autorisé.
- Aminosides : Risques cochléovestibulaires chez l'enfant.
- Fluoroquinolones : CI.

7.2 - Tuberculose et VIH (30) (31) (32) (33)

« La tuberculose et le VIH forment une association meurtrière... » a déclaré le Docteur Lee Jong-Wook, directeur général de l'OMS.

Les patients infectés par le VIH ont un risque accru de développer une tuberculose, qu'il s'agisse de la réactivation endogène d'une infection ancienne à *M. tuberculosis* restée jusque là latente, ou bien de l'expression d'une forme aiguë après contact avec un sujet infecté.

Le risque d'exprimer une tuberculose est d'autant plus élevé :

- qu'il existe un antécédent de tuberculose ou de primo-infection insuffisamment traités ;
- que le patient vit parmi une population à prévalence élevée de tuberculose ;
- que son immunodépression est marquée ;
- que son IDR est positive ;

Plusieurs problèmes se posent chez les patients infectés par le VIH et souffrant de tuberculose maladie : interactions médicamenteuses, intolérances fréquentes, risques d'aggravation paradoxale, risques de résistance...

Le traitement antituberculeux est aussi efficace chez les patients infectés par le VIH que chez les autres. La fréquence de rechute après traitement paraît similaire lorsque le traitement a été complet.

Le même protocole thérapeutique peut donc être employé chez les patients infectés par le VIH (Il n'est pas nécessaire, en cas de tuberculose à bacilles sensibles, de prolonger la durée du traitement plus de 6 mois si le traitement standard a pu être conduit).

En cas de culture positive des crachats à 2 mois de traitement, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à 9 mois.

Pour les formes résistantes, il n'est pas possible de codifier le traitement. Le choix de traitements alternatifs doit être décidé en milieu spécialisé au vu des données de l'antibiogramme.

Les aminosides, les fluoroquinolones et l'éthionamide peuvent être envisagés. La durée du traitement recommandée est de 18 à 24 mois après la négativation bactériologique.

7.2.1 -La cohabitation des traitements

Le véritable problème concerne la concomitance du traitement antituberculeux avec le traitement antirétroviral.

Deux cas sont à envisager.

- Le patient est déjà traité pour son infection VIH. Il faut alors continuer le traitement antirétroviral et éventuellement le modifier pour prendre en compte les possibles interactions avec les antituberculeux.
- Le patient n'est pas traité et présente une indication au traitement antirétroviral (car le chiffre de ses CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$). Il faut toujours commencer par le traitement antituberculeux. L'association de ces deux traitements est souvent difficile à gérer, car elle contraint le patient à la prise de nombreux comprimés sans alternative parentérale pour les antirétroviraux.

La RMP est fondamentale dans le succès du traitement. Elle peut être remplacée par la rifabutine qui présente moins d'interactions mais nécessite toujours des adaptations posologiques.

Le traitement antirétroviral sera instauré au plus tôt 15 jours après le traitement antituberculeux. Il est préférable de le débiter au bout de 2 mois, lorsque la situation est stabilisée, le traitement bien accepté et toléré. De plus, à cette date, on dispose en général du résultat de l'antibiogramme et on entre dans la phase de bithérapie antituberculeuse.

7.2.2 -Interactions avec les Inhibiteurs de Protéase (IP) et Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INN)

La RMP est contre-indiquée avec les IP. Par son effet inducteur enzymatique, elle diminue leurs concentrations plasmatiques qui deviennent inférieures aux concentrations virales inhibitrices.

L'association des INN à la RMP est déconseillée pour la même raison. En cas d'indication formelle, l'utilisation concomitante de la RMP et de l'éfavirenz semble néanmoins possible sous réserve d'une augmentation de la posologie de l'I.N.N.

La rifabutine est un inducteur moins puissant, mais son introduction en présence d'un traitement antirétroviral nécessite quand même des ajustements de posologies. Effectivement, on observe une diminution des concentrations de L'IP par effet inducteur de la rifabutine et un effet inhibiteur de l'IP qui provoque une augmentation des concentrations de la rifabutine et de son métabolite avec augmentation des risques d'uvéites...

L'utilisation de la rifabutine est possible avec l'éfavirenz en augmentant sa posologie. Selon les données préliminaires, l'association rifabutine-névirapine semble possible sans modification des doses (cf annexe 13).

Annexe 13 -Interactions RMP, rifabutine, IP, INN

| Inhibiteurs de Protéase | RMP | rifabutine |
|---|--------------|-----------------------|
| <i>Indinavir</i> : 1 000 ou 1 200 mg 3fois/j | X | 150 mg/j |
| <i>Nelfinavir</i> : 1 250 mg 2fois/j | X | 150 mg/j |
| <i>Amprénavir</i> : 1 200 mg 2fois/j | X | 150 mg/j |
| <i>Saquinavir/Ritonavir</i> : 400/40 mg 2fois/j | X | 150 mg ts les 2 jours |
| <i>Lopinavir/Ritonavir</i> : 400/100 mg 2fois/j | X | 150 mg ts les 2 jours |
| Inhibiteurs non nucléosidiques | | |
| <i>Efavirenz</i> : 600 mg/j | ≥ 800 mg/j | 450 à 600 mg/j |
| <i>Névirapine</i> : 200 mg 2fois/j | X | 300 mg/j |

7.2.3 -La chimioprophylaxie

En pratique, une prévention de la tuberculose est recommandée pour toute personne atteinte par le VIH :

- après contact infectant avec le BK ;
- pour les patients chez lesquels le portage de BK est probable au vu des résultats de leur IDR et dont la situation sociale renforce la présomption d'un portage latent (migrants, toxicomanes, détenus, soignants...).

Cette prophylaxie repose sur l'INH (300 mg/j) pendant 9 mois associé à la vitamine B6 (50 mg/j).

En cas de contact avec un bacille résistant à l'INH, on envisagera l'association RMP-PZA durant 2 mois (qui serait plus efficace que l'association INH-RMP et surtout moins problématique en présence d'un traitement antirétroviral).

Rappelons que, du fait du risque de bécégite généralisée, le BCG reste contre-indiqué chez tout patient VIH⁺.

7.2.4 - Infection à *M. avium*

Elle peut être révélatrice d'une atteinte par le VIH méconnue ou apparaître en cas d'échec immunologique sévère lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 50/mm³.

- Traitement curatif : Il repose sur l'association de *clarithromycine* (1 à 1,5 g/j), d'EMB (15 mg/kg/j) et de *rifabutine* (300 mg/j) durant 3 à 6 mois. En cas de souche résistante à la *clarithromycine*, on associe au traitement de l'*amikacine* (15 mg/kg/j).

- Traitement d'entretien : Il repose sur l'association de *clarithromycine* (1 g/j) et d'EMB (15 mg/kg/j). L'*azithromycine* (600 mg/j) est une alternative à la *clarithromycine*. Elle ne présente pas d'interaction avec les IP ou les INN. Le traitement, en l'absence de restauration immunitaire, sera prolongé à vie.

7.3 - Tuberculose chez l'enfant (34) (35) (36)

Les tuberculoses de l'enfant représentent en France 5,5% des cas de tuberculoses déclarées. Cette tranche d'âge peut être subdivisée en 2 sous populations dont les taux d'incidence sont différents : les moins de 5 ans chez lesquels le taux d'incidence est, pour la France métropolitaine, de 3,9 cas pour 100 000 et les 5-14 ans chez lesquels ce taux est de 2,1 cas pour 100 000 en 1999.

La tuberculose de l'enfant possède des particularités par rapport à celle de l'adulte.

- La maladie se développe dans les suites immédiates d'une primo-infection. Le nombre de BK est relativement faible, ce qui a pour conséquence une preuve bactériologique peu fréquente.
- Le risque de passage de la tuberculose infection à la tuberculose maladie est plus important chez l'enfant et varie en fonction de l'âge. Il est estimé à 43% avant l'âge d'un an, 24% entre 1 et 5 ans et 15% entre 11 et 15 ans.
- Le risque de développer une forme grave (forme disséminée, miliaire, méningite) est plus important chez l'enfant, tout particulièrement chez le nourrisson.
- Le diagnostic de tuberculose de l'enfant est difficile. Par définition, la tuberculose infection (ou primo-infection) ne se traduit que par la positivisation des réactions tuberculiques. Elle est asymptomatique. 20 à 60% des tuberculoses maladies sont, elles aussi, asymptomatiques. Les signes sont non spécifiques : toux, fièvre, anorexie, asthénie, mauvaise croissance pondérale, sueurs nocturnes, troubles digestifs, adénopathies, tachypnées voire dyspnées...

7.3.1 -Le diagnostic

Il est recommandé d'évoquer ce diagnostic d'infection tuberculeuse chez l'enfant en cas d'un contact étroit avec un patient atteint d'une tuberculose pulmonaire, d'un voyage dans un pays à haute incidence...

Il est recommandé de tenir compte de l'existence, ou pas, d'une vaccination B.C.G. pour interpréter une IDR positive.

- Chez l'enfant non vacciné, le diagnostic d'infection tuberculeuse latente est porté devant une induration de l'IDR ≥ 10 mm ou ≥ 5 mm en présence d'un très fort risque de contamination.

- Chez l'enfant vacciné, le diagnostic sera porté devant une IDR \geq 15 mm ou \geq 10 mm en présence d'un très fort risque de contamination.

Le diagnostic biologique est inutile et donc ne sera pas recommandé.

7.3.2 -Recommandations de traitement

Il est recommandé d'administrer un traitement d'infection tuberculeuse latente à un enfant exposé dans les cas suivants :

- chez l'enfant immunocompétent (< 18 ans) quand l'IDR est \geq 15 mm ;
- chez l'enfant immunocompétent (< 18 ans), vacciné par le BCG, quand l'I.D.R. est comprise entre 10 et 15 mm ;
- chez l'enfant immunocompétent (< 18 ans), non vacciné, quand l'IDR \geq 10 mm ou \geq 5 mm dans les situations à fort risque de contamination ;
- Chez l'enfant non immunocompétent.

7.3.3 -Nature du traitement

7.3.3.1 -Tuberculose infection Latente

Chez l'enfant, lorsqu'un traitement d'infection tuberculeuse latente est indiqué en cas de contact avec un cas de tuberculose à bacilles à priori sensibles, l'association INH-RMP (INH 10 mg/kg/j avant 2 ans et 5 mg/kg/j après 2 ans, RMP 10 mg/kg/j) est recommandée pour une durée de trois mois.

Surveillance : lorsqu'un traitement d'infection tuberculeuse latente comportant de l'INH est justifié, il est recommandé de surveiller cliniquement l'enfant tous les mois et de donner une information soigneuse aux parents sur les signes témoignant d'une éventuelle toxicité du traitement : douleurs abdominales, vomissements, ictère. Un dosage systématique des transaminases est

recommandé chez les enfants ayant une pathologie hépatique ou dont la famille a une mauvaise compréhension des signes cliniques de toxicité.

7.3.3.2 -Tuberculose maladie

Le traitement de la tuberculose pulmonaire repose sur le même principe que chez l'adulte (durée totale de 6 mois) mais on ne peut utiliser la forme associée chez l'enfant de moins de 30 kg. Le PZA est utilisé à 20-30 mg/kg, la dose d'INH est de 4 à 6 mg/kg. La présentation de la RMP sous forme de sirop permet une bonne adaptation des posologies (8 à 12 mg/kg). L'EMB est peu utilisé chez le jeune enfant du fait des difficultés à contrôler la vision des couleurs.

Dans les formes sévères (miliaire ou méningite), on associe l'EMB ou l'amikacine aux trois antituberculeux majeurs pendant 2 mois et le traitement par bithérapie INH-RMP est prolongé 10 mois.

VIII

BCG et IDR

8 -BCG et IDR (37) (38) (39) (40)

La vaccination par le bacille de Calmette et Guérin vise à stimuler l'immunité contre *M. tuberculosis*. C'est la seule vaccination commercialisée contre la tuberculose.

Le vaccin BCG est constitué de bacilles vivants. La souche originelle ayant servi à fabriquer le vaccin BCG dérive d'un isolat de *M. bovis*, dont la virulence a été atténuée au laboratoire au moyen de 230 passages sur pomme de terre biliée glycélinée. Cette préparation, mise au point en 1921, a été distribuée dans le monde entier. Actuellement, on dénombre 7 sous-souches de BCG et 18 fabricants dans le monde.

En France, la vaccination contre la tuberculose a été réglementée en 1950, à une époque où l'épidémiologie de la tuberculose était fort différente de la situation actuelle. Bien que le BCG constitue le vaccin pour lequel la couverture vaccinale est la plus élevée dans le monde, il existe encore bien des inconnues concernant son efficacité et son impact épidémiologique. Des divergences quant à sa place comme outil de lutte contre la tuberculose persistent, au moins dans les pays industrialisés, comme en atteste la diversité des stratégies de vaccination BCG mises en œuvre dans la région européenne, allant de l'absence totale de vaccination à plusieurs vaccinations par enfant.

Parmi les pays de l'Union Européenne, il n'y avait plus aujourd'hui que la France et la Grèce à avoir conservé une vaccination généralisée des enfants entre la naissance et 6 ans et la France était le seul pays de l'Union à avoir maintenu une politique de revaccination systématique.

8.1 - Avant le décret du 30 juin 2004

Les personnes soumises à l'obligation de vaccination BCG n'ont pas été modifiées par ce décret (confère liste ci-après). Cependant jusqu'alors, un individu était considéré comme ayant satisfait à l'obligation vaccinale :

- quand l'IDR était positive, ou pour les enfants de moins de 3 ans, quand le test percutané (Monotest®) était positif ;
- quand l'IDR était négative mais que la personne pouvait faire état de 2 vaccinations par le BCG.

8.2 - Depuis le décret du 30 juin 2004

La primo-vaccination est désormais pratiquée après s'être assuré de l'absence d'une tuberculose infection ou d'une tuberculose maladie chez la personne à vacciner, par la réalisation d'une IDR à la tuberculine, sauf chez le nouveau né, qui peut être vacciné sans test préalable.

En cas de positivité de l'IDR, la vaccination par le BCG n'a pas lieu d'être réalisée.

8.3 - Suppression de l'obligation de la revaccination

L'obligation de la revaccination des sujets tuberculino-négatifs, ne se justifiant plus dans le contexte épidémiologique actuel de la tuberculose en France, est supprimée. Il n'y a donc pas lieu de revacciner une personne ayant eu une première vaccination, même en cas d'IDR négative, en population générale comme en milieu exposé.

Par contre la vaccination demeure obligatoire pour :

- les enfants de moins de 6 ans admis en collectivité ;
- les enfants de plus de 6 ans, les adolescents et jeunes adultes scolarisés ;
- les étudiants en médecine, en chirurgie dentaire et en pharmacie ainsi que les élèves sages-femmes et les personnes inscrites dans les écoles et établissements préparant aux professions de caractère sanitaire ou social (aides-soignants, ambulanciers, animateurs socio-éducatifs...) ;
- les personnes exerçant une activité les exposant au risque de tuberculose (activité professionnelle dans les laboratoires de biologie médicale, personnel des établissements pénitentiaires...).

8.4 -Suppression des tests tuberculiques de contrôle systématique

La suppression de la revaccination rend donc inutile la pratique des contrôles systématiques par IDR. Elle n'a donc pas lieu d'être pratiquée à titre systématique après vaccination par le BCG.

Elle doit cependant être réalisée :

- pour vérifier l'absence de tuberculose infection ou maladie avant la primo vaccination ;
- lors de l'enquête autour d'un cas de tuberculose ;
- comme aide ponctuelle au diagnostic de tuberculose ;
- comme test de référence dans le cadre de la surveillance des membres des professions à caractère sanitaire ou social exposés à la tuberculose.

L'IDR ne doit plus être utilisée pour mettre en évidence la réaction d'hypersensibilité retardée induite par le BCG.

8.5 -La pratique vaccinale

La technique vaccinale de référence consiste en l'injection du vaccin BCG par voie intradermique. Chez l'enfant jusqu'à 3 ans, la vaccination par multipuncture peut être utilisée.

- Vaccin BCG Pasteur® (nourrisson de moins d'un an : 0,05 ml de vaccin reconstitué/ Enfant de plus d'un an et adultes : 0,1 ml de vaccin reconstitué)
- Monovax®, suspension intradermique pour multipuncture (nourrisson de 0-6 mois : 2 impacts/ nourrisson de 6-30 mois : 3 impacts).

L'administration intradermique du BCG entraîne par la suite l'apparition d'une papule et d'une induration. Cette papule s'ulcère au bout de six à huit semaines environ, avec présence d'un écoulement, puis laisse place à une cicatrice au bout de trois mois en moyenne. Pendant l'évolution de cette réaction locale normale, seuls les pansements secs sont recommandés. La protection vaccinale s'installe environ trois mois après la vaccination. Sa durée variable d'un sujet à un autre est parallèle à celle de l'allergie tuberculinique.

Les complications de la vaccination sont exceptionnelles. Dans un cas sur 1 000 environ, une adénopathie apparaît dans le creux axillaire ou au niveau du coude. Elle peut devenir fluctuante et fistuler spontanément. Le traitement consiste en des ponctions évacuatrices au stade de la fluctuation et des pansements secs jusqu'à cicatrisation. La guérison est obtenue en quelques jours ou quelques semaines.

Les contre-indications à la vaccination par le BCG sont de deux ordres ; définitives en cas de déficits immunitaires congénitaux ou acquis, notamment dus

au VIH, ou temporaires en cas de dermatose étendue en évolution. Dans le cas d'un enfant né d'une mère infectée par le VIH, la contre indication demeure tant que la preuve de sa non infection par le VIH n'a pas été faite.

8.6 -La pratique de l'IDR

L'IDR à la tuberculine (Tubertest®) consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 ml de tuberculine PPD (Dérivé Protéinique Purifié), soit 5 unités de tuberculine liquide.

Tubertest est préparé à partir d'un lot initial de dérivés protéiniques purifiés de tuberculine (PPD-CT68), lui-même obtenu par culture de *M. tuberculosis* humain sur milieu synthétique exempt de protéine.

La composition exacte des tests tuberculiques varie en fonction des souches utilisées en production. Les tuberculines doivent être testées cliniquement chez l'homme par rapport à une tuberculine de référence afin de pouvoir être comparées les unes aux autres en terme de sensibilité et de spécificité. La réaction tuberculique est une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire qui consiste en une induration due à l'infiltration de cellules et occasionnellement à une vésiculation et une nécrose.

De façon classique, la réaction d'hypersensibilité retardée commence 5 à 6 heures après l'administration du produit, est maximale de 48 à 72 heures et persiste quelques jours.

Cliniquement, la réaction d'hypersensibilité à la tuberculine est la manifestation d'une infection antérieure par *M. tuberculosis* ou par une autre mycobactérie. Dans la plupart des cas, la sensibilisation est induite par une infection naturelle à une mycobactérie ou par la vaccination par le BCG. Lors d'une étude clinique comparative contrôlée, randomisée, en double aveugle,

incluant 779 sujets, Tubertest a démontré une forte sensibilité (95,4 %), une haute spécificité (95,7 %) et des diamètres d'induration similaires à ceux de la tuberculine PPD-RT23 (référence OMS).

L'interprétation de l'IDR prend en compte la taille de l'induration, bien sûr mais également le contexte, tant épidémiologique que clinique.

C'est de cette interprétation, souvent délicate, que peut dépendre la mise en route d'un traitement de la tuberculose infection, ou une simple surveillance (cf annexe 14).

**Annexe 14 - Tableaux d'aide à l'interprétation de l'IDR
(dans le cadre exclusif de la décision thérapeutique)**

| AIDE À L'INTERPRÉTATION DE L'IDR. uniquement pour la DECISION THERAPEUTIQUE (il s'agit du traitement de la tuberculose-infection après avoir éliminé une tuberculose-maladie) | | | |
|---|--|--|---------------------------------------|
| Chez l'enfant de moins de 15 ans | | | |
| DANS LE CADRE D'UNE ENQUÊTE AUTOUR D'UN CAS | | | |
| Induration IDR | BCG < 10 ans | BCG > ou = 10 ans | Absence de BCG |
| < 5 mm | IDR négative | | |
| | PAS DE TRAITEMENT | | |
| Entre 5 et 9 mm | IDR positive | | |
| | En faveur d'une réaction due au BCG | En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose-infection | En faveur d'une tuberculose-infection |
| | PAS DE TRAITEMENT | Avis spécialisé | TRAITEMENT |
| Entre 10 et 14 mm | IDR positive | | |
| | En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose-infection | En faveur d'une tuberculose-infection | |
| | Avis spécialisé | TRAITEMENT | |
| > ou = 15 mm | IDR positive | | |
| | En faveur d'une tuberculose-infection récente | | |
| | TRAITEMENT | | |

| AIDE À L'INTERPRÉTATION DE L'IDR. uniquement pour la DECISION THERAPEUTIQUE (il s'agit du traitement de la tuberculose-infection après avoir éliminé une tuberculose-maladie) | | |
|---|---|--|
| Chez une personne de 15 ans ou plus | | |
| Induration IDR | Dans le cadre d'une enquête autour d'un cas | Profession exposée (embauche et surveillance) |
| < 5 mm | IDR négative | |
| | Tuberculose-infection ancienne ou récente peu probable | |
| | PAS DE TRAITEMENT | |
| | Surveillance à 3 mois | Surveillance fonction du risque du secteur professionnel |
| Entre 5 et 9 mm | IDR positive | |
| | Réaction due au BCG ou tuberculose-infection mais non en faveur d'une infection récente | |
| | PAS DE TRAITEMENT | |
| | Surveillance à 3 mois | Surveillance fonction du risque du secteur professionnel |
| Entre 10 et 14 mm | IDR positive | |
| | Tuberculose-infection probable | |
| | Le contexte aide à définir l'ancienneté | |
| | Si contexte en faveur d'une infection récente, | |
| | TRAITEMENT | |
| | Sinon | |
| Surveillance à 3 mois | Surveillance fonction du risque du secteur professionnel | |
| > ou = 15 mm | IDR positive | |
| | Tuberculose-infection probablement récente | |
| | TRAITEMENT | |
| Pour les sujets immunodéprimés, pour lesquels l'IDR peut être faussement négative, la décision est prise en fonction du type, du degré et de la durée de l'immunodépression. | | |
| Traitement : il s'agit du traitement d'une tuberculose-infection après avoir éliminé une tuberculose-maladie | | |
| De manière générale chez l'adulte, la primo vaccination par le BCG est suffisamment ancienne pour ne pas interférer dans l'interprétation de l'IDR. | | |
| Dans les circonstances ci-dessus, plus l'IDR est positive, plus elle est en faveur d'une infection récente et doit inciter au traitement. | | |
| avis du CSHPF du 16 novembre 2002 | | |

CONCLUSION

La tuberculose pulmonaire est une maladie infectieuse que l'on croyait en voie de disparition du fait de l'utilisation d'antibiotiques actifs depuis une cinquantaine d'années. Or il n'en est rien ! La tuberculose pulmonaire n'est plus, en 2004, une maladie en voie d'éradication. Selon l'OMS, 2 millions de personnes sont mortes de la tuberculose en 2002.

Il paraît important de rappeler que *Mycobacterium tuberculosis* est le principal agent responsable de la tuberculose pulmonaire et que sa transmission est majoritairement aérienne.

Les traitements, médicaments et protocoles thérapeutiques, sont maintenant bien connus et maîtrisés. La tri- voire quadrithérapie sont indispensables. Les équipes médicales possèdent des traitements de seconde ligne en cas de résistance aux antituberculeux majeurs. Ces traitements sont à adapter au cas par cas.

L'observance du traitement est un paramètre primordial, en effet lorsque ce dernier est mal conduit, il génère des risques de rechutes associées à une résistance au bacille tuberculeux.

L'enfant et la femme enceinte sont des patients à surveiller de manière attentive avec des adaptations posologiques nécessaires pour l'un et l'éviction du PZA en cas de grossesse.

L'épidémie de SIDA est venue bouleverser l'épidémiologie de la tuberculose. On a noté depuis 1991 une recrudescence de la tuberculose liée principalement à l'infection à VIH, la tuberculose étant souvent un des premiers signes du SIDA.

Depuis le décret du 30 juin 2004, le schéma d'administration du BCG a été réduit à une vaccination unique, l'IDR n'étant plus utilisée que dans certaines situations bien précises.

Pour le futur, la recherche s'oriente vers une lutte plus efficace et vers des traitements plus courts pour une meilleure observance. Ainsi les équipes de Vincent Villeret et d'Alain Baulard (CNRS/Inserm/Institut Pasteur de Lille) ont réussi à rendre le bacille tuberculeux plus sensible à l'*éthionamide* et l'équipe de Koen Andries, du laboratoire de recherche Johnson & Johnson basé en Belgique, a identifié un nouvel antibiotique (en test actuellement sur des souris) très efficace contre *M. tuberculosis*.

ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

APEC : association à prendre en compte

ARN : acide ribonucléique

ASDEC : association déconseillée

BAAR : bacille acido-alcoolo résistant

BCG : bacille de Calmette et Guérin

BK : bacille de Koch

CI : contre indication

EMB : éthambutol

Euro TB: centre européen pour la surveillance de la tuberculose en Europe

INH : isoniazide

InVs: institut national de veille sanitaire

LCR : liquide céphalorachidien

M : million

MAC: *mycobacterium avium complex*

OMS: organisation mondiale de la santé

PE : précaution d'emploi

PIT : primo-infection tuberculeuse

PZA : pyrazinamide

RMP : rifampicine

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

LEXIQUE

Adénopathie : Hypertrophie pathologique d'un ganglion lymphatique (due à la prolifération lymphocytaire réactionnelle à une stimulation antigénique et à l'accumulation de cellules pathologiques filtrées par le ganglion).

Consommation : Amaigrissement et dépérissement progressif.

Dysgonique : On parle de croissance dysgonique pour les mycobactéries dont la croissance est limitée.

Eugonique : On parle de croissance eugonique pour les mycobactéries dont la croissance est luxuriante.

Fébricule : Petite fièvre.

Granulome des piscines: Eruptions à type de lupus tuberculeux, liées à une infection provoquée par les mycobactéries atypiques contenues dans l'eau. Le granulome peut siéger sur le nez, sur les coudes, les genoux... La biopsie est souvent nécessaire pour affirmer le diagnostic.

Fistulation : Apparition d'un trajet, congénital ou accidentel, livrant passage à un liquide physiologique ou pathologique et entretenu par l'écoulement même de ce liquide.

Kératoconjonctivite phlycténulaire : Affection de l'enfance caractérisée par le développement sur la conjonctive et la cornée de petits nodules grisâtres avec inflammation, photophobie, larmoiement...

Pathognomonique : Qui est spécifique d'une maladie.

Phtisie : Autrefois synonyme de consommation. Plus tard, nom générique donné à toutes les maladies chroniques du poumon. Enfin ce terme a désigné la tuberculose pulmonaire.

Porphyrie : Les porphyries héréditaires sont des maladies monogéniques, pour la plupart de transmission autosomique et dominante, caractérisées par l'accumulation et l'excrétion accrue de porphyrines et de leurs précurseurs (acide delta aminolévulinique, ALA et porphobilinogène, PBG). Chacune de ces porphyries est la conséquence d'un déficit d'une des enzymes intervenants dans

la biosynthèse de l'hème. Ces déficits résultent tous de mutations des gènes codants correspondants, avec souvent une très grande hétérogénéité allélique.

Prodromes : Symptômes de début d'une maladie.

Propension: Inclination, tendance naturelle à faire quelque chose ; penchant de quelqu'un pour quelque chose.

Rash cutané : Eruption cutanée transitoire.

Résistance croisée : C'est la résistance, par le même mécanisme, d'une souche bactérienne à deux ou plusieurs antibiotiques d'une même famille.

Thoracoplastie : Résection sous-périostée d'une ou de plusieurs côtes destinée à affaisser une partie plus ou moins importante de la paroi thoracique.

Ulcère de Buruli: L'ulcère de Buruli commence par une simple irritation indolore sur le corps qui se transforme progressivement en une plaie ouverte où la bactérie, *Mycobacterium ulcerans*, de la même famille que les germes de la lèpre ou de la tuberculose, ronge inexorablement le corps.

Ziehl-Neelsen (Coloration) : Coloration spécifique des mycobactéries. Cette technique permet après coloration des acides nucléiques par la fuschine à chaud, décoloration par une solution acido-alcoolique et coloration par le bleu de méthylène, de mettre en évidence au microscope optique les mycobactéries (gardant une coloration rouge) présentes dans le milieu analysé.

BIBLIOGRAPHIE

1. HUCHON G.
Tuberculose.
Paris : Estem, 1994, 119 p. (Sciences en marche)
2. VERGNE N.
L'histoire de la tuberculose et de ses traitements.
Thèse de doctorat en médecine.
Limoges : Université de Limoges, 1994, 84 p.
3. Larousse Médicale Illustré.
Paris : Librairie Larousse, 1929, (nouvelle édition)
4. ZINK A., HASS C.-J., REISCHL U... [*et al.*]
Molecular analysis of skeletal *tuberculosis* in an ancient Egyptian population.
Journal of Medical Microbiology, 2001, 50, p. 355-366
5. DENIS F., PERRONNE C.
Mycobacterium tuberculosis et mycobactéries atypiques.
Paris : Elsevier, 2004, 298 p. (Guides médi-bio)
6. Surveillance de la tuberculose.
MDO infos [Maladies à Déclaration Obligatoire], 2003, 3
7. FAUCHERE J.-L., AVRIL J.-L.
Bactériologie générale et médicale.
Paris : Ellipses, 2002, 365 p.
8. BERCHE P., GAILLARD J.-L., SIMONET M.
Bactériologie : les bactéries des infections humaines.
Paris : Flammarion, 1988, 660 p. (De la biologie à la clinique)
9. EYQUEM A., ALOUF J., MONTAGNIER L.
Traité de microbiologie clinique.
Paris : Piccin, 1998, 1596 p.
10. Mycobactéries, Mycobactérioses.
Cahier de formation Biologie médicale, 2003, n°29. [en ligne].
Site disponible sur <http://perso.wanadoo.fr/bioforma/cahiers/cahier29a.pdf>.
(Page consultée le 11 novembre 2004)
11. CHRETIEN J., MARSAC J.
Pneumologie. 3^{ème} éd.
Paris : Masson, 1990, 553 p. (Abrégés)
12. Transmission de la tuberculose.
La Revue Prescrire, 1997, tome 17, n°178, p. 770
13. ZIGANI A., BONNAUD F.
Tuberculose. *La Revue du Praticien*, 2002, n° 52, p. 1809-1820

14. LEMARIE E.

La pneumologie fondée sur les preuves.
Paris : Margaux Orange, 2002, 360 p.

15. Les infections à mycobactéries tuberculeuses et non tuberculeuses.

La Revue des Maladies Respiratoires, 1997, vol. 14, n° spécial

16. Global tuberculosis control -surveillance, planning, financing. In : WHO Report 2004.
Site de la World health Organization. [en ligne].

Disponible sur : <http://www.who.int/gtb/publications>. (Page consultée le 11/11/2004)

17. Treatment of tuberculosis infection in adults and children.

American Review Respiratory Diseases, 1986, 134, p. 355-363

18. BASS J. B. *et coll.*

Diagnostic standards and classification of tuberculosis.

American Review Respiratory Diseases, 1990, 142, p. 725-735

19. FARI A.

Diagnostic biologique de la tuberculose.

La Revue Prescrire, 1995, 15, 156, p. 765-771

20. MOULIN M., COQUEREL A.

Pharmacologie. 2^{ème} éd.

Paris : Masson, 2002, 845 p. (Abrégés : connaissance et pratique)

21. SCHORDERET M. *et coll.*

Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3^{ème} éd.

Paris : Frison-Roche, 1998, 1010 p.

22. CARDIN Caroline.

La tuberculose pulmonaire actuellement : sa chimiothérapie.

Thèse de doctorat en pharmacie.

Limoges : Université de Limoges, 1985, 106 p.

23. Vidal 2004 : le dictionnaire. 80^{ème} éd. Paris : Ed du Vidal, 2004, 2624 p. [en ligne].

Site disponible sur : <http://www.vidal.fr>. (Page consultée le 27/11/2004)

24. Drugs information. Tuberculosis: a persistent but treatable disease.

WHO Drugs information, 1990, 4, p. 30-41

25. SCHWOEBEL V. *et coll.*

Investigation à conduire autour d'un cas de tuberculose ou de primo-infection tuberculeuse récente.

Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 1994, n° 9, p. 39-43

26. GUIGAY J.

Traitement antituberculeux. *Concours Médical*, 2004, tome 126, n° 22, p. 1258-1262

27. DAUTZENBERG B.

Traitement de la tuberculose.

La Revue du Praticien, 1996, 46, p. 1350-1355

28. Groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France.

Traitement de la tuberculose maladie.

Revue des Maladies Respiratoires, 2003, tome 20, n° 7, p. 45-51

29. BERREBI A., DAMASE-MICHEL C., ELEFANT E.

Guide des médicaments anti-infectieux lors de la grossesse et de l'allaitement.

Rueil-Malmaison : Doin, 2003, 238 p.

30. PERRONNE C.

Tuberculose et autres mycobactérioses. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.infectio-lille.com/diaporamas/invites/mycobact-perronne-03.PDF>. (Page consultée le 30/11/2004)

31. DEMANGE CI.

Infections opportunistes et infection à VIH : traitements, prophylaxie.

Actualités pharmaceutiques, 1997, n° 353, p. 45-46

32. DELFRAISSY J.-F.

Prise en charge des personnes infectées par le VIH.

Paris : Flammarion, 2004, 402 p.

33. DARIOSECQ J.M., TABURET A.-M., GIRARD P.-M.

Infection VIH. Mémento thérapeutique 2003. 6^{ème} éd.

Rueil-Malmaison : Doin, 2003, 358 p.

34. Société de pneumologie de langue française.

Recommandations de la Société de pneumologie de langue française sur la prise en charge de la tuberculose en France.

La Lettre du Pneumologue, 2004, vol. 7, n° 4, p. 141-146

35. Colloque du réseau tuberculose.

Epidémiologie clinique moléculaire et perspectives vaccinales.

Paris : Maulde et Rénou, février 2002, 16 p.

36. Tuberculose : traitement et prévention.

Bulletin épidémiologique hebdomadaire, janvier 1997, n° spécial. Site de l'Institut de veille sanitaire. [en ligne]. Site disponible sur :

<http://www.invs.sante.fr/beh/1997/97janvier/index.html>. (Page consultée le 21/10/2003)

37. « Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux B.C.G. et aux tests tuberculiques ».

Journal Officiel du 29 juillet 2004, 2 p.

38. « Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le

vaccin antituberculeux B.C.G. et modifiant les articles R. 3112-2 et R. 3112-4 du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) ».

Journal Officiel du 2 juillet 2004, 2 p.

39. Le BCG en France.

La Revue Prescrire, mai 2003, tome 23, n° 239, p. 352-370

40. Vaccination contre la tuberculose par le BCG : allègement des obligations vaccinales.

La Revue Prescrire, septembre 2004, tome 24, n° 253, p. 628

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 14 |
| 1 -EPIDEMIOLOGIE | 18 |
| 1.1 -Tuberculose dans le monde | 19 |
| 1.2 -Tuberculose en Europe | 20 |
| 1.3 -Tuberculose en France | 20 |
| 2 -LES MYCOBACTERIES | 24 |
| 2.1 - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 27 |
| 2.1.1 -Caractères bactériologiques | 27 |
| 2.1.2 -Culture de <i>M. tuberculosis</i> | 28 |
| 2.1.3 -Sensibilité aux antibiotiques | 29 |
| 2.1.3.1 -Résistance acquise ou secondaire | 29 |
| 2.1.3.2 -Résistance primaire | 29 |
| 2.2 - <i>Mycobacterium bovis</i> | 30 |
| 2.2.1 -Caractères bactériologiques | 30 |
| 2.2.2 -Habitat et épidémiologie | 30 |
| 2.3 <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> | 31 |
| 2.3.1 -Caractères bactériologiques | 31 |
| 2.3.2 -Habitat et épidémiologie | 31 |
| 2.3.3 -Pouvoir pathogène | 31 |
| 3 -LA TUBERCULOSE PULMONAIRE : MALADIE CONTAGIEUSE | 32 |
| 3.1 -Transmission | 33 |
| 3.2 -Les lésions tuberculeuses | 34 |
| 3.2.1 -Lésions élémentaires | 34 |
| 3.2.2 -Lésions de primo-infection | 34 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.3 -Lésions pulmonaires | 35 |
| 3.3 -Premier contact avec BK : Immunité/Allergie ? | 36 |
| 3.3.1 -La réaction allergique | 36 |
| 3.3.2 -La réaction immunitaire | 37 |
| 3.4 -La primo-infection | 37 |
| 3.5 -La tuberculose pulmonaire | 41 |
| 3.6 -Evolution de la tuberculose pulmonaire | 42 |
| 3.6.1 -Au cours des premiers mois | 42 |
| 3.6.2 -Evolution lointaine | 42 |
| 3.7 -Les tuberculoses pulmonaires aiguës | 43 |
| 3.7.1 -La tuberculose miliaire | 43 |
| 3.7.2 -La broncho-pneumonie tuberculeuse | 43 |
| 3.7.3 -La pneumonie caséeuse | 43 |
| 4 -DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE | 44 |
| 4.1 -Diagnostic clinique | 45 |
| 4.1.1 -Signes et symptômes généraux | 45 |
| 4.1.2 -Signes et symptômes plus spécifiques | 46 |
| 4.2 -Diagnostic radiologique | 46 |
| 4.2.1 -Dans la primo-infection tuberculeuse | 46 |
| 4.2.2 -Dans la tuberculose maladie | 46 |
| 4.2.2.1 -Les lésions actives | 46 |
| 4.2.2.2 -Les lésions séquellaires | 47 |
| 4.3 -Diagnostic biologique | 47 |
| 4.4 -Diagnostic bactériologique | 47 |
| 4.4.1 -Le recueil des échantillons | 47 |
| 4.4.1.1 -Les crachats | 48 |
| 4.4.1.2 -La décontamination des prélèvements | 48 |

| | |
|---|-----------|
| 4.4.2 -Les techniques conventionnelles | 49 |
| 4.4.2.1 -L'examen microscopique | 49 |
| 4.4.2.2 -L'isolement par culture | 50 |
| 4.4.2.3 -L'antibiogramme | 51 |
| 4.4.3 -Respirométrie radiométrique et hybridation moléculaire | 52 |
| 5 -TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE | 53 |
| 5.1 -Généralités | 54 |
| 5.1.1 -Profil de l'antituberculeux idéal | 54 |
| 5.1.2 -Mode d'action des antituberculeux essentiels | 55 |
| 5.2 -L'INH | 56 |
| 5.2.1 -Identification/spectre d'activité | 56 |
| 5.2.2 -Pharmacocinétique | 56 |
| 5.2.2.1 -Absorption | 57 |
| 5.2.2.2 -Distribution | 57 |
| 5.2.2.3 -Métabolisation | 57 |
| 5.2.2.4 -Elimination | 57 |
| 5.2.3 -Effets indésirables | 58 |
| 5.2.4 -Contre-indications/précautions d'emploi | 59 |
| 5.3 -La RMP | 60 |
| 5.3.1 -Identification/spectre d'activité | 60 |
| 5.3.2 -Pharmacocinétique | 61 |
| 5.3.2.1 -Absorption | 61 |
| 5.3.2.2 -Distribution | 61 |
| 5.3.2.3 -Métabolisation | 62 |
| 5.3.2.4 -Elimination | 62 |
| 5.3.3 -Effets indésirables | 62 |
| 5.3.4 -Contre-indications/précautions d'emploi | 63 |

| | |
|--|----|
| 5.4 -L'EMB | 65 |
| 5.4.1 -Identification/spectre d'activité | 65 |
| 5.4.2 -Pharmacocinétique | 65 |
| 5.4.2.1 -Absorption | 65 |
| 5.4.2.2 -Distribution | 66 |
| 5.4.2.3 -Métabolisation et élimination | 66 |
| 5.4.3 -Effets indésirables | 66 |
| 5.4.4 -Contre-indications/précautions d'emploi | 66 |
| 5.5 Le PZA | 67 |
| 5.5.1 -Identification/spectre d'activité | 67 |
| 5.5.2 -Pharmacocinétique | 68 |
| 5.5.2.1 -Absorption | 68 |
| 5.5.2.2 -Distribution | 68 |
| 5.5.2.3 -Métabolisation | 68 |
| 5.5.2.4 -Elimination | 68 |
| 5.5.3 -Effets indésirables | 69 |
| 5.5.4 -Contre-indications/précautions d'emploi | 69 |
| 6 -THERAPEUTIQUE PRATIQUE | 71 |
| 6.1 -Quel bilan pré-thérapeutique ? | 72 |
| 6.2 -Quels médicaments ? | 72 |
| 6.3 -Traitement d'une tuberculose infection latente | 73 |
| 6.4 -Traitement e la tuberculose maladie | 73 |
| 6.5 -Surveillance sous traitement | 74 |
| 6.6 -Découverte secondaire d'une résistance | 75 |
| 6.7 -En cas de rechute | 75 |
| 6.8 -En cas de résistance initiale connue des bacilles | 76 |
| 6.8.1 -La rifabutine | 76 |

| | |
|--|------------|
| 6.8.2 -Certaines fluoroquinolones | 76 |
| 6.8.3 -Les aminosides | 76 |
| 6.8.4 -L'éthionamide | 77 |
| 6.8.5 -La cyclosérine | 77 |
| 6.8.5 -Le PAS | 77 |
| 7 -STRATEGIE THERAPEUTIQUE : CAS PARTICULIERS | 80 |
| 7.1 -Comment traiter en cours de grossesse ? | 81 |
| 7.2 -Tuberculose et VIH | 83 |
| 7.2.1 -La cohabitation des traitements | 84 |
| 7.2.2 -Interactions avec IP et INN | 85 |
| 7.2.3 -La chimioprophylaxie | 86 |
| 7.2.4 -Infection à <i>M. avium</i> | 87 |
| 7.3 -Tuberculose chez l'enfant | 87 |
| 7.3.1 -Le diagnostic | 88 |
| 7.3.2 -Recommandations de traitement | 89 |
| 7.3.3 -Nature du traitement | 89 |
| 7.3.3.1 -Tuberculose infection latente | 89 |
| 7.3.3.2 -Tuberculose maladie | 90 |
| 8 -BCG et IDR | 91 |
| 8.1 -Avant le décret du 30 juin 2004 | 93 |
| 8.2 -Depuis le décret du 30 juin 2004 | 93 |
| 8.3 -Suppression de l'obligation de la revaccination | 93 |
| 8.4 -Suppression des tests tuberculiques de contrôle systématiques | 94 |
| 8.5 -La pratique vaccinale | 95 |
| 8.6 -La pratique de l'IDR | 96 |
| CONCLUSION | 99 |
| ABREVIATIONS | 102 |

| | |
|--------------------|-----|
| LEXIQUE | 103 |
| BIBLIOGRAPHIE | 105 |
| TABLE DES MATIERES | 110 |
| SERMENT DE GALIEN | 116 |

SERMENT de GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 302

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La tuberculose reste une des causes les plus fréquentes de décès par maladie infectieuse dans le monde. La tuberculose pulmonaire est une maladie contagieuse, dont l'agent responsable est le plus souvent *Mycobacterium tuberculosis*.

En l'absence de traitement, la tuberculose évolue lentement vers une atteinte grave, mortelle dans la moitié des cas. Le traitement antibiotique de la tuberculose est efficace mais contraignant. Une bonne observance du traitement et une multithérapie d'une durée de 6 mois permettent une guérison, dans la plupart des cas, des tuberculoses pulmonaires à bacilles non résistants. Les antituberculeux majeurs sont représentés par l'*isoniazide*, la *rifampicine*, le *pyrazinamide* et l'*éthambutol*.

Le traitement nécessite un bilan préthérapeutique qui appréciera le risque des bacilles résistants, les signes de dissémination, les contre-indications ou les précautions d'emploi du traitement.

Ce traitement sera toutefois adapté en fonction de certaines situations : résistance des bacilles, immunodépression, association d'infection à VIH, femmes enceintes, enfants...

Du fait de l'incidence actuelle de la tuberculose en France, le décret du 30 juin 2004 redessine le protocole de vaccination BCG.

MOTS CLES

Pneumologie

Tuberculose pulmonaire

Antituberculeux

VIH

BCG

Université de Limoges : Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Chimie Thérapeutique