
La tuberculose

Epidémiologie

- Monde
 - 8 millions de cas par an et 2 millions de morts annuels
 - Incidence importante en Europe de l'Est 90/100000 avec MDR (bacilles multirésistants)
- France
 - Incidence de **11,2/100000**, 30 en région parisienne, 50 à Paris, 250 chez SDF à Paris
 - Depuis les années 90 progression du nombre de cas liée à l'immunodépression (VIH, anti-TNF alpha), la précarité, la baisse de vigilance des praticiens
 - Déclaration obligatoire : signalement puis notification
 - Terrain : homme de 45 ans, transplanté
 - Forme clinique : 75% de tuberculose pulmonaire
 - Evolution des résistances stables :
 - Sujet naïf, 1 antituberculeux résistant 9% (streptomycine)
 - Déjà traité, 1 antituberculeux résistant 21%
 - MDR (INH-R RIF-R) 0,6 %

Mycobacterium tuberculosis et son hôte

- Homme est l'hôte unique
- Bacille acido-alcool résistant : enveloppe riche en lipide +++ lui confère un fort pouvoir hydrophobe
- Contamination : aérosol, alvéole, macrophage, résistance lyse intracellulaire, exposition antigénique, stimulation système lymphocytaire, formation d'un granulome (pas toujours de nécrose caséuse chez VIH), contamination système ganglionnaire

Diagnostic biologique

- Tuberculose pulmonaire : crachats, tubage gastrique matinaux avant le lever pendant 3 jours de suite. Possibilité de recherche en endoscopie : lavage, crachat après fibroscopie.
- Tuberculose extra-pulmonaire : prélèvements spécifiques
- Examen direct : auramine, **Ziehl-Nielsen** si positif : isolement
- Culture :
 - Milieu solide : **Lowenstein**, avec destruction des commensaux par la soude ;
 - Milieux liquides : **Bactec** plus rapide mais radioactivité, MGIT
- Anatomico-pathologie :
 - **Granulome épithélioïde et giganto-cellulaire avec nécrose caséuse, lésions caséo-folliculaires**
 - Ramollissement de la nécrose dans un conduit naturel : caverne, dans tissu mou : fistulisation avec abcès froid
 - Lésions anciennes : fibrose, calcifications
 - Diagnostics différentiels : histoplasmoses (USA), syphilis tertiaire, sarcoïdose, maladie des griffes du chat, yersiniose
- Identification de la souche :
 - Hybridation moléculaire par sonde spécifique
 - Polymorphisme de longueur des fragments de restriction
 - Antibiotogramme, **PCR identifiant gène muté traduisant la résistance à la RIF**
 - Puces à ADN

- Conduite à tenir :

Direct positif (50%)	Immunocompétent : tuberculose, isolement, traitement Immunodéprimé : PCR	Recherche RIF-R en biologie moléculaire
Direct négatif	Culture +++ Bactec/Löwenstein	

- Intradermoréaction à la tuberculine
 - < 5 négatif ; 5- 9 non significatif ; > 10 positif
 - Faux négatifs : miliaire, immunodéprimé, pathologie lymphoïde, infection intercurrente, vaccination récente par VVA, jeune âge ou âge avancé, problème technique, test mal fait, lecture trop précoce
 - Faux positifs : BCG, tuberculose guérie, infection ancienne par autre mycobactérie, autre IDR récente
 - IDR c'est nul

Tuberculose thoracique

- Clinique
 - Evolution depuis plus de 3 semaines
 - AEG : asthénie (persistant durant le traitement), amaigrissement, fièvre, frissons, sueurs nocturnes
 - Toux, hémoptysie, dyspnée (miliaire ou atteinte pleural), douleur (pleurésie)
- Suspicion → thorax de face/profil, si signes évolutifs/cavité : isolement en attente du direct
- Diagnostic positif
 - Pulmonaire Thorax de face/profil :
 - **nodules, infiltrats péri-bronchovasculaires, excavations** dans les segments postérieurs du lobe supérieur, segment apical du lobe inférieur
 - rétraction : signe d'ancienneté
 - autre : miliaire, pneumonique, signes d'infection banale ne regressant pas
 - Pleurale : épanchement
 - Péricarde : élargissement de la silhouette cardiaque, ETT
 - Médiastin : TDM, endoscopie bronchique +++ à la recherche d'une fistule
- Confirmation bactériologique et histologique

Tuberculose extra-thoracique

- 15-30% des formes de tuberculose
- Délai diagnostic de 3 mois
- Atteinte ganglionnaire
 - Superficielle : cervicale ou axillaire
 - Profonde : médiastinale (unilatérale) ou abdominale
 - TDM : hypodensité centrale traduisant la nécrose
 - Biopsie plutôt que ponction
 - On peut voir une augmentation transitoire des adénopathies sous traitement
- Atteinte osseuse
 - Point de départ pulmonaire ou lymphatique
 - Touche les articulations portantes
 - Rachis dorsal ou lombaire haut, spondylite ou spondylodiscite
 - Ponction sous TDM, scintigraphie pour recherche une dissémination, IRM examen le plus sensible
 - Articulation : monoarticulaire, subaigue, genou/hanche, ponction/biopsie synoviale

- *Atteinte neuro-méningée*
 - Méningite : **hyponatrémie**, hyperprotéinorachie > 2g/L mauvais pronostic, complication majeure : **hydrocéphalie majeure malgré corticothérapie → dérivation ventriculaire**
 - Tuberculomes cérébraux
- *Atteinte génito-urinaire*
 - Voies urinaires
 - Dysurie, hématurie, douleur lombaire, leucocyturie aseptique
 - UIV : lésions multifocales
 - Appareil génital
 - Homme : prostate +++ infertilité peut révéler ; échographie/IRM
 - Femme : bilan de stérilité (tuberculose latente) endométrite, salpingite, atteinte cervico-vaginal (diagnostic différentiel = cancer)
- *Atteinte digestive*
 - Péritonéale : ascite fébrile, nombreux lymphocytes, protides > 30 g/l, augmentation LDH, activité adénosine désaminase, laparoscopie : biopsie et prélèvements bactériologiques
 - Hépatique : fréquente, souvent asymptomatique
 - Colique : atteinte iléo-caecale, colique segmentaire, multifocale ou diffuse
- *Milaire*
 - Dissémination hémotogène
 - Hépatomégalie, splénomégalie
 - Risque de CIVD, SAM, Cytopénies
 - Fond d'œil, ponction lombaire +++

Tuberculose de l'enfant

- *Epidémiologie*
 - 6% des tuberculoses déclarées
 - Tuberculose de l'enfant témoigne toujours de la contamination récente par un adulte, c'est donc un indicateur important de la circulation du bacille dans la population
 - On peut distinguer les atteintes selon l'âge :
 - < 5 ans : 4/100000
 - > 5 ans : 2/100000
- *Particularités*
 - **Tuberculose-infection = primo-infection latente : uniquement IDR positive** (asymptomatique)
 - Tuberculose-maladie = primo-infection patente
 - PIT suivie immédiatement d'une tuberculose-maladie plus fréquent
 - Les formes graves sont plus fréquentes : miliaires, méningite (IRM, FO +++)
 - Formes congénitales = tuberculose du nouveau-né
 - Nourrisson plus à risque de complications trachéo-bronchiques à type de fistulisations plus fréquentes pouvant mener à l'asphyxie
- *Diagnostic*
 - IDR +++
 - > 10 tuberculose (BCG seul plutôt 5-10)
 - > 15 +/- phlyctènes : tuberculose +++
 - Thorax de face et de profil en inspiration et expiration
 - Opacité parenchymateuse et adénopathie = complexe primaire
 - Trouble de ventilation : atéléctasie ou hyperclarté avec distension pulmonaire
 - Miliaire/Epanchement pleural/Péricardite
 - TDM si > 5 ans +++
 - Fibroscopie bronchique si anomalie sur le thorax +++
 - Corticothérapie si obstruction > 50% de la lumière bronchique
 - Bactériologie : toujours PL avant 18 mois
- *Traitement*
 - Toute tuberculose de l'enfant doit être traitée
 - Tuberculose-maladie :
 - traitement standard de 6 mois en prise quotidienne
 - possibilité de DOT, traitement bihebdomadaire avec augmentation des posologies

- si atteinte extra-pulmonaire : traitement de 9 mois (quadri/3 mois ; bi/6mois)
- Tuberculose-infection :
 - INH 9-12 mois
- Nouveau-né de mère tuberculeuse
 - Toujours traitement
 - Minimum de 3 mois puis IDR : négative = BGC, positive = 6 mois de traitement
- Nourrisson de 18 mois
 - IDR négative : RIF INH 3 mois puis IDR et thorax : négative et normal : arrêt
 - IDR positive : traitement standard tuberculose-maladie
- Sujets contacts
 - Clinique, thorax, IDR
 - Attention particulière chez moins de 4 ans et les adolescents
 - Non vaccinés
 - Négatif : INH pendant 3 mois puis IDR : négative arrêt ; positive INH 3 mois (total : 6 mois)
 - Positif : INH 6 mois
 - Vaccinés
 - Virage = augmentation de 10 mm du diamètre
 - Pas de virage : INH pendant 3 mois puis IDR : négative arrêt ; positive INH 3 mois (total : 6 mois)
 - Virage probable : INH 6 mois

Dépression immunitaire et tuberculose

- **12% des cas de tuberculose sont liés au VIH**
- Plus de tuberculose-maladie après primo-vaccination
- Plus de MDR car acquisition de MDR dans la population et moins bonne absorption digestive
- Toute tuberculose doit avoir une sérologie VIH
- **Traitement standard de 6 mois** (certaines équipes font des traitements prolongés)
 - Préférer la rifabutine dans le traitement mais
 - IP inhibe le métabolisme de la rifabutine augmentant sa toxicité
 - Et interactions majeures entre INNTI et rifabutine
- Essayer de retarder la mise en route d'un traitement antirétroviral
- Il existe des possibilités de réactions paradoxales en début de traitement notamment en cas de traitement antirétroviral, si grave : corticothérapie
- Sujets contacts/PIT latente : INH 9 mois
- CI BCG

Traitement

- Bilan préthérapeutique
 - **Bilan d'extension** : clinique, ECBU, bilan hépatique, PL ?
 - Bilan à la recherche de **situation favorisant la tuberculose** : glycémie, sérologie VIH, insuffisance rénale chronique, hépatopathie (sérologie hépatites, alcool), grossesse, tabac
 - Recherche d'une **allergie** médicamenteuse
 - Uricémie (PZH)
 - Bilan ophtamologique si EMB
 - **Bilan psycho-social évaluant l'observance, nécessité de DOT (directly observed therapy)**
 - Recherche de **facteurs de risques de MDR** : antécédents de traitement de tuberculose, contagé, pays d'origine, prison
 - **Déclaration obligatoire : signalement et notification**
 - **Service régionaux de lutte contre la tuberculose**
 - Prise en charge à **100%**
 - Demande de prise en charge dans le cadre d'une **maladie professionnelle**

- Antituberculeux
 - Souvent débuté en parentéral en hospitalisation, avec isolement respiratoire spécifique.
 - **Traitement antituberculeux bactéricide, à diffusion extracellulaire, intracellulaire et intracaséux/intracavitaire**
 - Le traitement per os est à prendre le matin à jeun
 - **INH : pierre angulaire du traitement**, 3-5 mg/kg
 - EI : toxicité hépatique, neuropathie périphérique (supplémentation B6)
 - RIF : 10 mg/kg
 - EI : troubles digestifs, réactions d'hypersensibilité, inducteur enzymatique (corticoïdes, AVK, INNTI, oestro-progestatifs), coloration en orange des liquides biologiques
 - PZH : 25 mg/kg
 - EI : toxicité hépatique tardive, hyperuricémie (goutte → symptomatique et uricosurique)
 - EMB : 15 mg/kg bactériostatique
 - EI : NORB, attention si insuffisance rénale
 - RIFATER : 1 cp/12 kg de poids
 - RIFINAH : 2 cp/jour
- Traitement standard
 - quadrithérapie pendant 2 mois puis bithérapie pendant 4 mois
 - Si pas possible d'utiliser les trois antituberculeux majeurs : schéma de 9 mois
 - Si résistance à la rifampicine : traitement de 18 à 24 mois
 - Prolongé si atteinte méningée ou osseuse (9-12 mois)
- Si MDR : avis spécialisé : moxifloxacine, amiklin
- Isolement
 - levée quand la bactériologie est négative (15j de traitement)
 - levée retardée si petits enfants dans l'entourage ou VIH+
- Corticothérapie
 - Péricardite
 - Méningite
 - Miliaire
 - Réaction paradoxale au cours du VIH
- **Surveillance de l'observance, de l'efficacité et de la tolérance du traitement**
 - Observance : urines, uricémie, motivation
 - Tolérance : digestive, éruption/prurit, ictère, arthralgies, vision, transaminases
 - Efficacité : on peut encore trouver des bacilles dans les expectorations 3 mois après le début du traitement mais il faut que leur quantité baisse, sinon vérifier l'observance et l'antibiogramme voire dosage sériques des thérapeutiques (malabsorption)
 - Guérison : plus de signes cliniques, bactério négative depuis 3 mois, radiographie : séquelles

	J0	J15	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M9	M12	M18
Clinique	x	X	x	x	x	x	X	x	x	x	X
Radiographie	x		x		X			x	x	x	X
Bactériologie	x	A répéter jusqu'à négativation									
Transaminases	x	x	x	x	A répéter si anomalies						
Créatinine	x	A répéter si anomalies									
Uricémie	x	x	x	X	Pour vérifier observance si traitement par PZH						

- Cytolyse hépatique : vérifier sérologies, alcoolisme
 - 3x : diminution des doses et surveillance
 - 3-6x : diminution des doses et surveillance
 - 6x : arrêt RIF, INH, PZH, reprise RIF et INH progressive, diminution des doses et surveillance très rapprochée. Autre thérapie pendant l'arrêt

A retenir +++

Grandes notions épidémiologiques : Paris,
VIH, précarité, transplantés

Bactec et technique de biologie moléculaire

Déclaration obligatoire

Sérologie VIH

Miliaire → PL

Traiter toutes les tuberculoses de l'enfant
(nouveau-nés, nourrissons +++)

Surveillance de l'observance : DOT possible