

# **Item 155 (ex item 106) – Tuberculose de l'adulte et de l'enfant**

**Collège Français des Pathologistes (CoPath)**

2013

## Table des matières

1. Prérequis.....	3
1.1. Définition d'inflammation granulomateuse.....	3
1.2. Réaction immunitaire à médiation cellulaire de type Th1.....	3
1.3. Différents modes de recherche d'une mycobactérie.....	4
2. Histoire naturelle de la tuberculose et lésions tissulaires.....	4
2.1. Primo-infection tuberculeuse (PIT).....	4
2.2. Tuberculose maladie.....	4
3. Diagnostic et prélèvements.....	5
3.1. Bactériologie des liquides et prélèvements multiples.....	5
3.2. Anatomie pathologique.....	6

## Objectifs ENC

- Connaître la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

## 1. Prérequis

### 1.1. Définition d'inflammation granulomateuse

L'inflammation granulomateuse correspond à la formation dans les tissus de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires. C'est la traduction morphologique visible d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire de type Th1.

**Attention** : ne pas confondre le terme de « granulome inflammatoire », signifiant un mélange de cellules de l'inflammation, et celui d'« inflammation granulomateuse » qui lui signifie la présence de granulomes épithélioïdes.

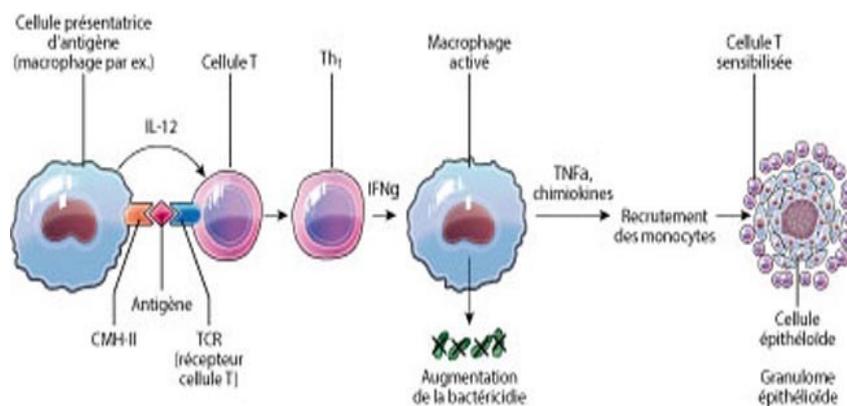
### 1.2. Réaction immunitaire à médiation cellulaire de type Th1

Il s'agit d'une réaction immunitaire déclenchée principalement par des pathogènes à multiplication intracellulaire (*Mycobacterium tuberculosis* par exemple).

Les différentes étapes de cette réaction sont (figure 1) :

- une cellule présentatrice d'antigène sécrète de l'IL-12 induisant une différenciation de type Th1 au niveau des lymphocytes T. Elle présente l'antigène à ces lymphocytes Th1 ;
- les lymphocytes Th1, qui reconnaissent l'antigène, sécrètent de l'IL-2 et de l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ;
- l'IFN- $\gamma$  active les macrophages provoquant une augmentation de leur bactéricidie et une sécrétion de TNF- $\alpha$  par les macrophages ;
- le TNF- $\alpha$  recrute de nombreux autres macrophages qui vont changer de morphologie (transformation en cellules épithélioïdes  $\pm$  formation de cellules géantes multinucléées) et former ainsi des amas appelés granulomes épithélioïdes et géantocellulaires.

**Figure 1 : Réaction immunitaire à médiation cellulaire type Th1**



*D'après Robbins and Cotran pathologic basis of disease. V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. Elsevier Saunders, 2005.*

N.B : l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  sont les médiateurs essentiels de cette réaction immunitaire.

Cela explique le principe des tests type QuantiFERON® pour le diagnostic de tuberculose

(mise en évidence d'une sécrétion d'IFN- $\gamma$  par les lymphocytes du patient en présence d'antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*), ainsi que le risque de développement d'une tuberculose maladie chez les patients avec infection latente traités par anti-TNF- $\alpha$ .

Toute réaction immunitaire Th1, quelle qu'en soit la cause, se traduira par la présence de granulomes épithélioïdes. L'inflammation granulomateuse parfois appelée à tort « inflammation spécifique » n'est donc pas spécifique de la tuberculose. Elle peut se rencontrer dans de très nombreuses autres circonstances (sarcoïdose, maladie de Crohn, cirrhose biliaire primitive, infections fongiques, réaction d'hypersensibilité à des médicaments, etc.).

Le granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose de type caséux est parfois aussi appelé granulome tuberculoïde.

### 1.3. Différents modes de recherche d'une mycobactérie

Les mycobactéries ont une paroi bactérienne particulière leur donnant une propriété d'acido-alcoolrésistance : après application de fuschine (colorant rose), la coloration persiste au niveau de la paroi, même après application d'alcool et d'acide. C'est le principe de la coloration de Ziehl-Neelsen. Une bactérie Ziehl positive est appelée un bacille acido-alcoolrésistant (BAAR). Cette propriété tinctoriale est commune à toutes les mycobactéries.

## 2. Histoire naturelle de la tuberculose et lésions tissulaires

- Contamination : transmission aérienne (interhumaine directe).
- Primo-infection tuberculeuse (le plus souvent asymptomatique) avec phase de latence, puis passage à n'importe quel moment (le plus souvent dans les deux ans) à la tuberculose maladie (pulmonaire ou disséminée).

### 2.1. Primo-infection tuberculeuse (PIT)

- Inhalation de *Mycobacterium tuberculosis* et développement d'un foyer alvéolaire (parties postérieures des lobes apicaux préférentiellement). Les bacilles sont phagocytés par les macrophages intra-alvéolaires et se multiplient dans les macrophages.
- Drainage des bactéries vers le ganglion hilair satellite.
- L'immunité à médiation cellulaire (type Th1) se développe en deux à trois semaines et induit la formation de granulomes épithélioïdes  $\pm$  géantocellulaires avec possibilité de nécrose caséuse centrale au niveau du foyer pulmonaire primaire et du ganglion.
- Les éléments du complexe primaire (foyer granulomateux sous-pleural infracentimétrique + infestation du ganglion hilair de drainage = complexe de Ghon) ne sont presque jamais biopsiés.
- Suit la tuberculose maladie ou le plus souvent une phase plus ou moins longue de latence (dépendante du statut immunitaire du patient).

### 2.2. Tuberculose maladie

- Réactivation au cours d'une baisse de l'immunité (âge, diabète, immunosuppression, traitement par anti-TNF- $\alpha$ , etc.).
- Développement d'une tuberculose pulmonaire (classique ou miliaire) ou dissémination à distance.

#### 1. Localisation pulmonaire

→ **Forme classique**

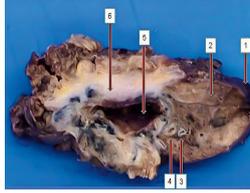
Au sein des foyers primaires anciens, les mycobactéries se multiplient et induisent une réaction inflammatoire granulomateuse avec nécrose caséuse détruisant le parenchyme pulmonaire.

Ce foyer s'entoure progressivement d'une coque fibreuse pour former un tubercule mesurant de 1 à

plusieurs centimètres et se traduit radiologiquement, par une opacité visible à contours plus ou moins nets.

Le caséum peut se liquéfier et le tubercule se fistuliser dans une bronche donnant une caverne (figure 2). Il y a alors une dissémination bronchogène du bacille.

**Figure 2 : Caverne tuberculeuse. Pièce de lobectomie pulmonaire**



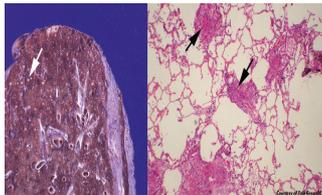
1- plèvre, 2- parenchyme normal, 3- branche artère pulmonaire, 4- bronche, 5- cavité (caverne), 6- coque fibreuse. Reproduction avec la permission du Dr Claire Danel.

#### → **Miliaire tuberculeuse**

Elle correspond à la **dissémination hémotogène des bacilles** (fistulisation d'un tubercule dans un vaisseau ou sujet très immunodéprimé).

Radiologiquement, il y aura un aspect de pneumopathie interstitielle diffuse micronodulaire. Les micronodules inframillimétriques vus en radiologie correspondent à des granulomes confluents (figure 3).

**Figure 3 : Miliaire tuberculeuse. Macroscopie (image de droite) : parenchyme pulmonaire contenant de très nombreux micronodules blanchâtres (flèche blanche) correspondant microscopiquement (image de gauche) à des granulomes confluents disséminés (flèches noires)**



Reproduction avec la permission du Dr Yale Rosen.

## **2. Localisations extrapulmonaires**

Après dissémination hémotogène, tous les organes peuvent être atteints (localisations classiques : os, ganglion, plèvre, atteinte neuroméningée, génito-urinaire, hépatique...).

## **3. Diagnostic et prélèvements**

Le diagnostic de tuberculose repose sur la mise en évidence du germe (*Mycobacterium tuberculosis*, rarement *bovis* ou *africanum*).

La mise en évidence du germe est souvent difficile (peu nombreux, culture difficile), d'où des prélèvements multiples avec envoi en bactériologie (crachats, tubages gastriques, urines, LCR, etc.).

Si des prélèvements de **tissus** sont faits, il faut prévoir l'analyse bactériologique et anatomopathologique.

### **3.1. Bactériologie des liquides et prélèvements multiples**

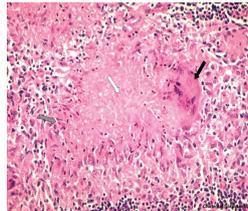
- Examen direct avec coloration de Ziehl (BAAR ?) et d'auramine (immunofluorescence).
- Culture sur milieux spéciaux solides (Löwenstein-Jensen) ou liquides.
- Identification du germe (sous-type de mycobactérie).
- Antibiogramme.

## 3.2. Anatomie pathologique

En cas de biopsie, il faut aussi envoyer un fragment en anatomie pathologique pour recherche sur les prélèvements fixés en formol et inclus en paraffine de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires avec nécrose caséuse centrale et coloration de Ziehl.

**Aspect du granulome** (figure 4) : association des cellules épithélioïdes (cellules histiocytaires de grande taille, allongées) et des cellules géantes multinucléées autour de la nécrose caséuse (matériel acellulaire, éosinophile et granuleux). Des lymphocytes sont présents en périphérie.

**Figure 4 : Granulome épithélioïde et gigantocellulaire avec nécrose caséuse**



*Il associe des cellules épithélioïdes (flèche grise : cellules histiocytaires de grande taille, allongées, au cytoplasme éosinophile et au noyau allongé excentré) et des cellules géantes multinucléées (flèche noire) entourant la nécrose caséuse (flèche blanche – matériel acellulaire, éosinophile et granuleux).  
Reproduction avec la permission du Dr Yale Rosen.*

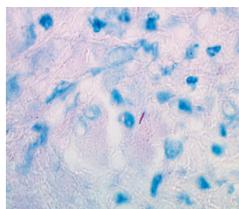
La présence de granulomes épithélioïdes sera un fort argument en faveur du diagnostic de tuberculose.

La nécrose centrale caséuse n'est pas constante. Lorsqu'elle est présente, elle est très évocatrice de tuberculose, mais non totalement spécifique. Des granulomes avec nécrose caséuse peuvent se voir au cours d'autres infections (champignons par exemple).

La coloration de Ziehl-Neelsen à la recherche de BAAR doit être faite (figure 5), mais c'est une coloration peu performante et **sa négativité n'élimine pas le diagnostic +++** (les bacilles sont très peu nombreux dans les lésions granulomateuses et dans la nécrose caséuse).

Les prélèvements tissulaires possibles sont : biopsie d'une lésion sous repérage écho- ou scannographique en fonction de la clinique (os, foie, biopsie transbronchique, biopsie pleurale).

**Figure 5 : Mise en évidence d'un bacille acido-alcoolorésistant (BAAR) par coloration de Ziehl-Neelsen. Le BAAR (mycobactérie) apparaît sous la forme d'un bâtonnet rose**



N.B : les ganglions doivent faire l'objet d'une biopsie-exérèse (risque de fistulisation après ponction).

Les prélèvements tissulaires sont toujours à partager entre la bactériologie et l'anatomie pathologique.

## Points essentiels

- Pour le diagnostic de tuberculose, les prélèvements **tissulaires** doivent être adressés en bactériologie et en anatomie pathologique.
- Lésion élémentaire tissulaire quasi diagnostique : granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse centrale.
- Rechercher des BAAR visibles par la coloration de Ziehl-Neelsen permet d'affirmer la présence de mycobactéries.
- L'absence de BAAR après coloration de Ziehl ou l'absence de nécrose caséuse n'élimine pas le diagnostic (la nécrose caséuse est inconstante et les BAAR sont peu nombreux dans les lésions granulomateuses).