

Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose

Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène

2013

Table des matières

1. Agents étiologiques.....	4
2. Physiopathologie.....	4
2.1. Formation du granulome.....	4
2.2. Evolution de la nécrose caséuse.....	8
3. Mode de transmission du complexe tuberculosis.....	9
4. Epidémiologie.....	10
4.1. Dans le monde.....	10
4.2. En France.....	11
5. Diagnostic clinico-radiologique.....	12
5.1. Signes cliniques.....	12
5.2. Radiologie pulmonaire.....	13
6. Prélèvements à réaliser.....	14
6.1. Arbre respiratoire.....	14
6.2. Autres sites anatomiques.....	14
7. Diagnostic bactériologique.....	14
7.1. Diagnostic direct.....	14
7.2. Diagnostic indirect.....	15
7.2.1. Diagnostic de l'infection latente par intradermoréaction à la tuberculine.....	15
7.2.2. Diagnostic de l'infection latente par les tests de libération d'IFN γ (tests IGRA).....	15
8. Antituberculeux.....	16
9. Prophylaxie – Déclaration.....	17
10. Mesures d'hygiène pour la prise en charge d'un cas de tuberculose.....	17

Objectifs ENC

- Programme 2ème cycle (Bulletin officiel n° 20 du 16 mai 2013)

Unité d'enseignement 6. Maladies transmissibles - Risques sanitaires - Santé au travail

Objectifs N° 155. Tuberculose de l'adulte et de l'enfant :

- Connaître les populations à risque de tuberculose et l'épidémiologie de la résistance du BK
- Connaître les indications et savoir interpréter une IDR à la tuberculine, un test interféron gamma
- Diagnostiquer une primo infection tuberculeuse, une tuberculose dans ses différentes localisations et chez l'immunodéprimé.
- Connaître les principes du traitement d'une tuberculose dans ses différentes localisations, et de sa surveillance notamment de l'observance.
- Connaître les mesures de prévention à appliquer dans l'entourage d'un patient atteint de tuberculose.

1. Agents étiologiques

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse contagieuse à prédominance respiratoire. Ses agents étiologiques sont des **mycobactéries** du complexe *tuberculosis* regroupant comme espèces les plus fréquentes ***Mycobacterium tuberculosis*, *M. africanum* et *M. bovis***. Il s'agit d'une maladie dont le principal réservoir et l'agent de transmission est l'homme.

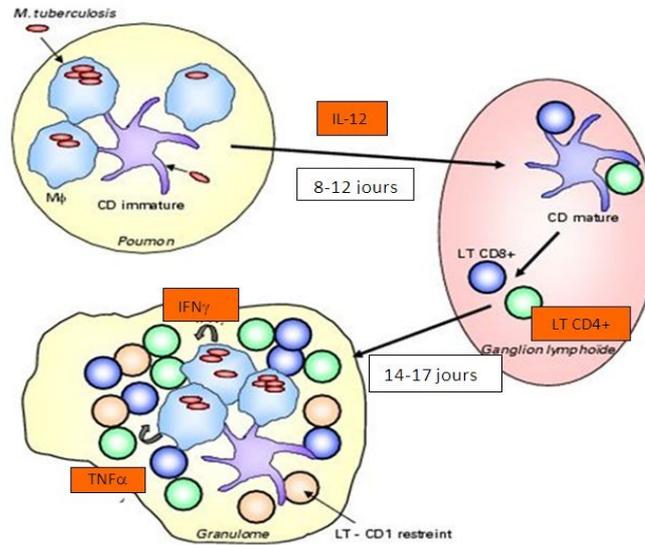
2. Physiopathologie

2.1. Formation du granulome

Une fois que le bacille tuberculeux inhalé, a atteint les alvéoles, il est reconnu grâce à des constituants de sa paroi et est **phagocyté** par différentes cellules immunitaires : les **macrophages alvéolaires**, les **cellules dendritiques** qui sont des cellules présentatrices d'antigène et les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules constituent la **1^{ère} barrière de défense non spécifique** (immunité innée). Le bacille tuberculeux a des facteurs de virulence qui lui permettent de **survivre dans les cellules phagocytaires**.

Une autre caractéristique du bacille de la tuberculose est de **retarder la mise en place de l'immunité spécifique** (immunité adaptative) qui, dans le cadre de la tuberculose, est essentiellement une **réponse de type cellulaire**. Les **lymphocytes T CD4⁺** et 3 cytokines et/ou interleukines : **Tumor Necrosis Factor α (TNF α)**, **Interféron γ (IFN γ)** et **l'interleukine 12 (IL12)** sont des acteurs majeurs pour contrôler l'infection tuberculeuse (**Figure 1**). Ainsi, les pathologies diminuant le taux de LT CD4+ (infection par le VIH), le taux de TNF α (traitement par anti-TNF α de pathologies auto-immunes) augmentent considérablement le risque de développer une tuberculose.

Figure 1 : Réponse immunitaire à l'infection par le bacille tuberculeux



D'après Herrmann et coll (2006)

Figure 1 : Réponse immunitaire à l'infection par le bacille tuberculeux. Circulation du bacille tuberculeux du poumon vers le ganglion relais par l'intermédiaire des cellules dendritiques (migration sous la dépendance de l'IL12) → différenciation des LT naïfs en LT CD4⁺ et CD8⁺ qui rejoignent **la lésion pulmonaire initiale (Figure 4 "Formation de la lésion initiale primaire")** pour participer à la **formation du granulome (Figure 5 "Organisation du granulome primaire")**.

La migration des cellules dendritiques (CD) infectées par le bacille tuberculeux (cellule dendritique activée) vers le **ganglion relais** n'apparaît qu'au bout d'une dizaine de jours après l'inoculation. Les cellules dendritiques activées participent à la **maturation des lymphocytes T (LT)** naïfs du ganglion en **CD4⁺ et CD8⁺**. Là encore, l'induction de la **réponse immunitaire à médiation cellulaire est retardée** (délai de maturation 15 jours environ).

En gagnant les ganglions lymphatiques, les cellules dendritiques ayant phagocytés le bacille tuberculeux, participent à sa **dissémination par voie lymphatique** au même titre que les polynucléaires neutrophiles le font par **voie sanguine**. Cette dissémination est à l'origine des **formes extra-pulmonaires (Figure 2)** voire disséminée de la TB et est favorisée par l'immunodépression. La forme ganglionnaire (**Figure 3**) est la forme extra-pulmonaire la plus fréquente.

Figure 2 : Localisations anatomiques les plus fréquentes du bacille tuberculeux après dissémination par voie sanguine et lymphatique à partir de la lésion initiale pulmonaire

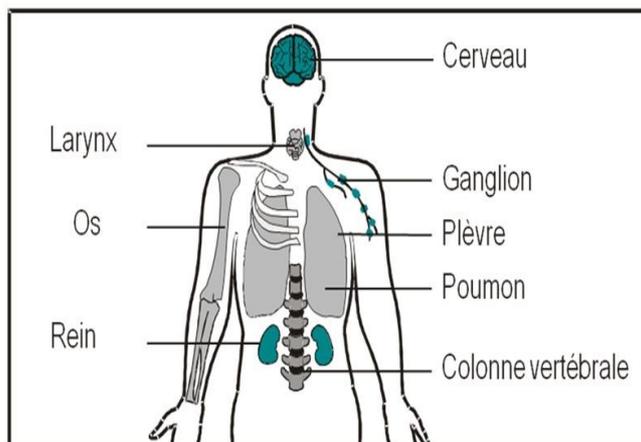
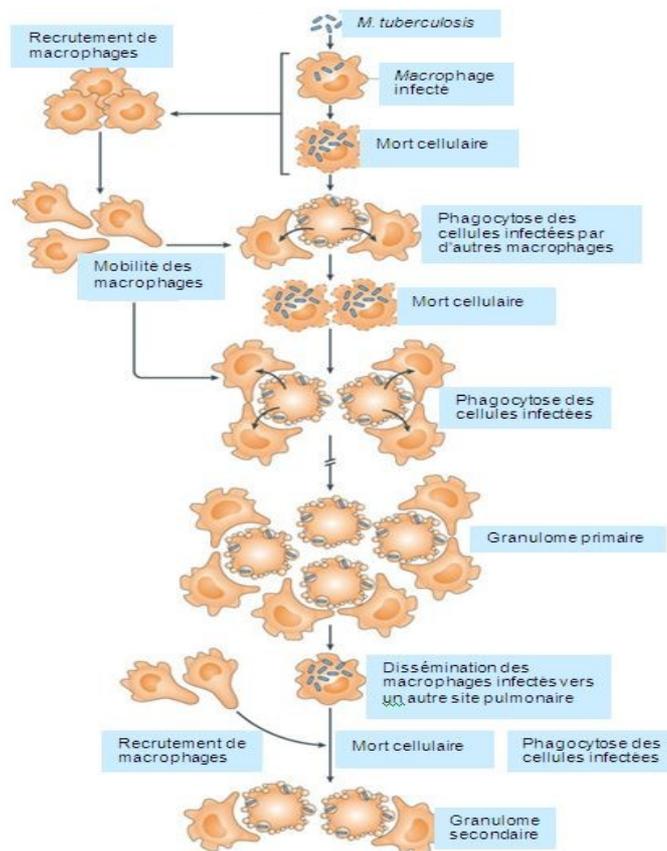


Figure 3 : Adénopathie cervicale volumineuse (J. Mazza-Staldera, 2012)



L'induction retardée de la réponse immunitaire adaptative permet au **bacille tuberculeux** de continuer de se multiplier dans le poumon et dans le ganglion relais et d'atteindre une **masse critique** qui forme la **lésion initiale pulmonaire (granulome primaire)** (Figure 4)

Figure 4 : Formation de la lésion initiale primaire



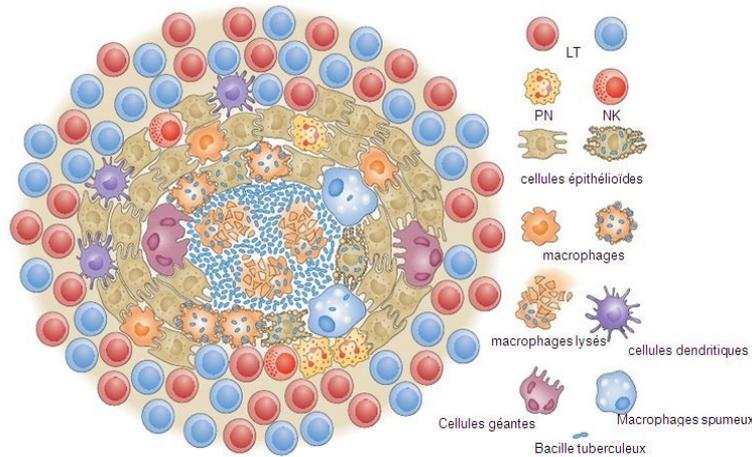
D'après Ramakrishnan, 2009

Figure 4 : Formation de la lésion initiale primaire. La multiplication du bacille au sein des cellules phagocytaires aboutit à la **mort de ces cellules** qui sont phagocytées par de nouveaux macrophages qui ont été recrutés au site de l'infection. Cette **succession de cycles de multiplication intracellulaire du bacille tuberculeux et de mort cellulaire** aboutit à la formation d'une lésion initiale pulmonaire (**granulome primaire**). Des macrophages infectés vont essaimer du granulome primaire pour donner des granulomes secondaires.

L'**infiltration** tardive (4 à 6 semaines après l'inoculation) du granulome primaire par les **CD4⁺** et **CD8⁺** va

aboutir à la formation d'un granulome plus large et plus organisé pour contenir l'infection (**Figure 5**). L'induction de la réponse immunitaire cellulaire est contemporaine de l'apparition de la **nécrose caséuse** (*cf. glossaire*) qui est très évocatrice d'une infection par le bacille de la tuberculose sur les coupes histologiques (**Figure 6**).

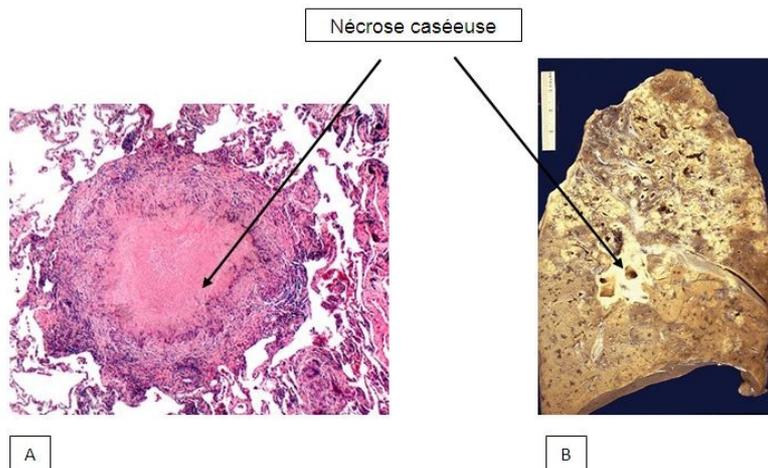
Figure 5 : Organisation du granulome primaire



D'après Ramakrishnan, 2009

Figure 5 : Organisation du granulome primaire. Au centre : les macrophages, **cellules épithélioïdes** (macrophages activés sécrétant de cytokines et d'enzymes), macrophages différenciés en cellules géantes multinucléées ou **cellules de Langhans**, qui correspondent à la fusion de cellules épithélioïdes et de macrophages), macrophages spumeux (chargés de vacuoles lipidiques) qui sont au bord du foyer de nécrose caséuse. Des bacilles tuberculeux sont présents dans la **nécrose caséuse** (**Figure 6**) mais, leur métabolisme est ralenti (phase de dormance). D'autres cellules sont présentes dans le granulome, les polynucléaires neutrophiles (PN), des cellules dendritiques, des cellules natural killer (NK). En périphérie : couronne de **lymphocytes** CD4⁺ et CD8⁺ et de fibroblastes qui forment une sorte de capsule. C'est une zone beaucoup mieux oxygénée → multiplication active du bacille tuberculeux en périphérie du granulome.

Figure 6 : A. Coupe histologique d'un granulome avec au centre un dépôt anhiste correspondant à la nécrose caséuse. B. Aspect macroscopique du tissu pulmonaire avec plusieurs foyers de nécrose caséuse (lésions blanchâtres disséminées)



Le **développement du granulome est asymptomatique** (aucun signe clinique et radiologique). La seule manifestation est le **virage des réactions cutanées à la tuberculine** (extrait protéique de bacille tuberculeux) après intradermo réaction de Mantoux ([Figure 17 "Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de l'avant bras"](#)) ou la **positivité des tests IGRA** (Quantiféron® et TspotTB® qui explorent la production d'IFN γ de l'individu en réponse à des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*). Ces tests immunologiques positifs traduisent la **réaction d'hypersensibilité retardée** mise en place au cours de l'infection tuberculeuse (**Phénomène de Koch (cf. glossaire)**).

2.2. Evolution de la nécrose caséuse

Dans **90 %** des cas, **l'infection est maîtrisée par la réaction immunitaire de l'individu**. Les petits foyers de nécrose caséuse s'entourent de sclérose progressivement, le nombre de bacilles décroît et le foyer se calcifie (calcifications parfois visibles à la radiographie). Les foyers de plus grande taille peuvent persister des années, voire même toute la vie. Les **bacilles** dans ces foyers **persistent** mais ne se multiplient pas activement. Ils ont un métabolisme ralenti (bacilles dormants). On parle d'**infection tuberculeuse latente**.

Dans **les 10 % de cas restant**, l'infection n'est pas maîtrisée et le bacille continue de se multiplier → phase de progression rapide vers **la maladie tuberculeuse** immédiatement après l'infection ou au contraire après une **phase de latence** qui peut durer plusieurs années. On estime que le risque cumulé de développer une TB maladie est **de 10% sur toute une vie**. La moitié des cas de TB maladie surviennent dans les 2 ans qui suivent le contagé. Les personnes immunodéprimées sont plus à risque de développer une TB maladie (**Tableau 1**)

Tableau 1 : Facteurs qui augmentent le risque d'évoluer vers une TB maladie en cas d'infection tuberculeuse latente

Facteurs de risque
Infection par le VIH : 40% de risque de développer une TB maladie après infection en général dans la continuité de la PIF
Age < 5 ans
Infection récente par le bacille tuberculeux (< 2 ans)
Traitement immunosuppresseur : anti TNF α , corticothérapie prolongée par voie systémique (≥ 15 mg de prednisone/ jour)
Transplantation d'organe
Insuffisance rénale chronique, diabète, malnutrition
Cancer, leucémie
Silicose, tabagisme
Ethylisme, toxicomanie

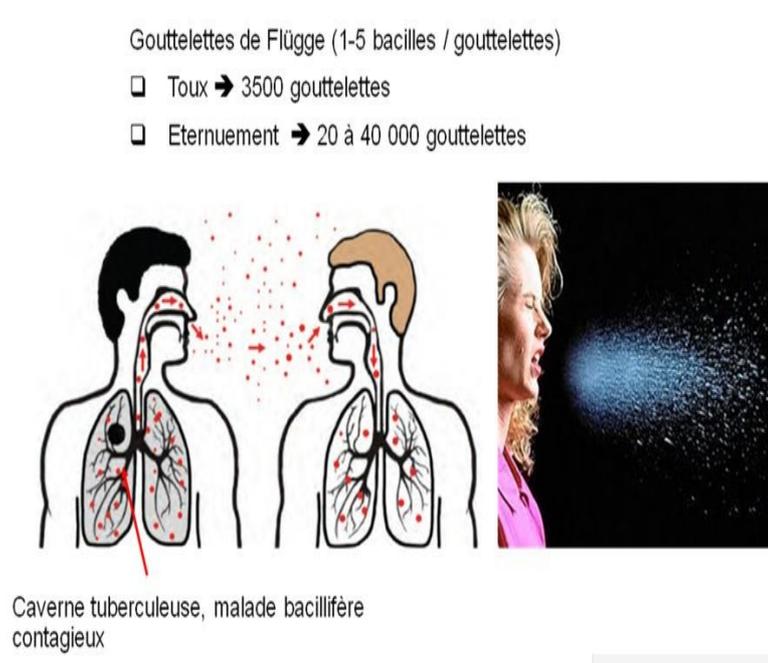
La **nécrose caséuse** s'accumule dans le granulome et se **ramollit** ce qui aboutit à la nécrose et au collapsus du granulome avec la formation d'une caverne pulmonaire. Cette caverne peut s'ouvrir dans une bronche. A partir des **lésions cavitaires ouvertes**, les bacilles vont être dispersés à l'occasion de la toux dans l'air pour contaminer d'autres personnes. La caverne étant bien oxygénée, elle va être le siège d'une **multiplication intense** du bacille tuberculeux. En effet, le bacille tuberculeux est une bactérie aérobie stricte. Sa **multiplication est fonction de la tension en oxygène du milieu environnant**. Il va donc se multiplier bien plus rapidement dans une caverne pulmonaire bien oxygénée que dans les tissus profonds. Ceci explique que les formes extra-pulmonaires de TB sont rarement riches en bacilles à la différence de la caverne pulmonaire qui contient environ 10^8 bacille tuberculeux.

3. Mode de transmission du complexe tuberculosis

A l'exception de *M. bovis* qui peut-être transmis par ingestion de produits laitiers contaminés, la transmission de *M. tuberculosis* et de son variant africain *M. africanum* est aérienne ce qui explique qu'environ 80% des cas de TB sont des formes pulmonaires.

A l'occasion de la toux, de la parole et de l'éternuement, le malade ayant une tuberculose pulmonaire excavée, (**malade bacillifère ou malade contagieux (cf. glossaire)**) émet des micro-gouttelettes de mucus (**gouttelettes de Flügge**) qui contiennent des bacilles tuberculeux (1 à 3 bacilles/gouttelette) (**Figure 7**). Ces micro-gouttelettes se dessèchent très rapidement → noyaux de condensation (droplets nuclei de Wells). Les droplet nuclei sont capables de rester en **suspension dans l'air pendant plusieurs heures** (environ 6 heures) et, sont inhalés par les sujets en contact avec la source d'infection. Les droplet-nuclei les plus petites (1-3 µm de diamètre) ne sont pas éliminées par le tapis muco-ciliaire et traversent l'appareil respiratoire, les bacilles atteignent ainsi **l'alvéole pulmonaire** où ils seront phagocytés par les cellules immunitaires.

Figure 7 : Transmission aérienne du bacille tuberculeux lors de l'émission de gouttelettes de Flügge par un malade tuberculeux bacillifère



Le risque de transmission est plus élevé dans une atmosphère confinée et si les contacts sont répétés et durables (**Tableau 2**). Ceci explique les épidémies survenues dans des espaces confinés (sous-marin, discothèque...) lors de contacts répétés avec une source de contamination et, le risque maximal de contamination chez les contacts vivant au domicile des malades bacillifères.

Tableau 2

Facteurs de risque	
Facteurs clinique	Toux persistante Atteinte laryngée Traitement antituberculeux inadapté ou retardé

Manœuvres instrumentales provoquant la toux	Induction d'expectorations - Bronchoscopie - Administration d'aérosols
Facteurs radiologiques	Caverne à la radiographie du thorax
Bactériologiques	Présence de BAAR visibles à l'examen microscopique, plus le nombre de BAAR est élevé plus la personne est contagieuse (cf. fiche synoptique mycobactéries)

4. Epidémiologie

4.1. Dans le monde

On estime qu'un **1/3 de la population mondiale est infectée** (stade infection tuberculeuse latente) par le bacille tuberculeux. En 2011, **6 millions de nouveaux cas de tuberculose maladie** (nombre de nouveaux cas estimés = 9 millions) ont été notifiés à l'OMS dont environ la moitié sont des cas contagieux (<http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>).

L'incidence mondiale de la maladie est de 137/100 000 h avec **de fortes disparités géographiques** → 40% et 26% des cas de tuberculose sont répertoriés en Afrique et en Asie du sud-est, respectivement.

Co-infection par le VIH : 13% des cas de tuberculose, **superposition de l'infection à VIH et de l'infection tuberculeuse en Afrique.**

Figure 8 : Nombre de cas estimés de tuberculose dans le monde en 2011 (OMS rapport 2012)

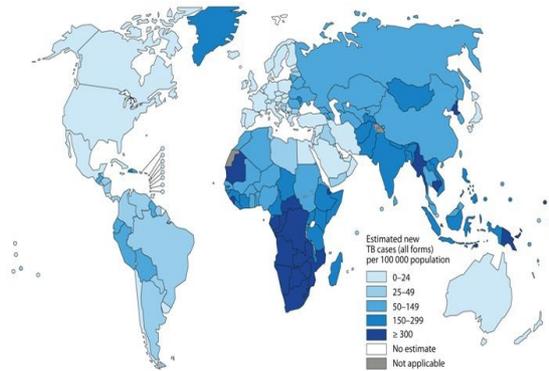
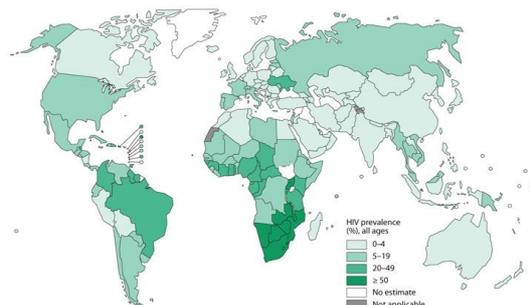
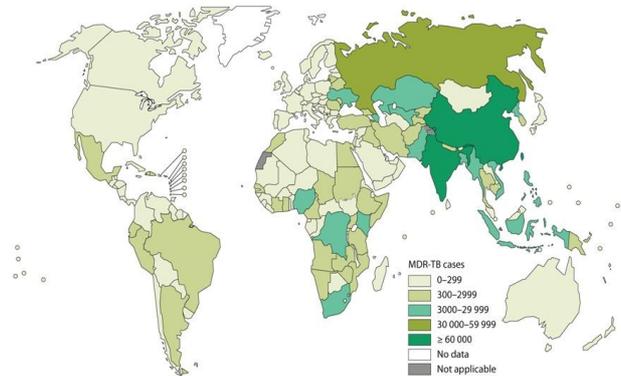


Figure 9 : Estimation de la prévalence de l'infection par le VIH parmi les nouveaux cas de tuberculose en 2011 (OMS rapport 2012)



La mortalité est de 1,4 millions de décès par an. Malgré ce chiffre élevé de mortalité, la situation épidémiologique s'améliore puisque la mortalité a été réduite de 41% par rapport à 1990, c'est-à-dire depuis la mise en place par l'OMS d'une stratégie mondiale de lutte antituberculeuse. Néanmoins, l'apparition et la diffusion de souches multirésistantes aux antituberculeux est préoccupante. Ces souches prédominent en Asie centrale, Chine, Inde et Fédération de Russie. Le pronostic d'une tuberculose multirésistante est mauvais, équivalent à une tuberculose à bacilles sensibles non traitée : 50% de décès.

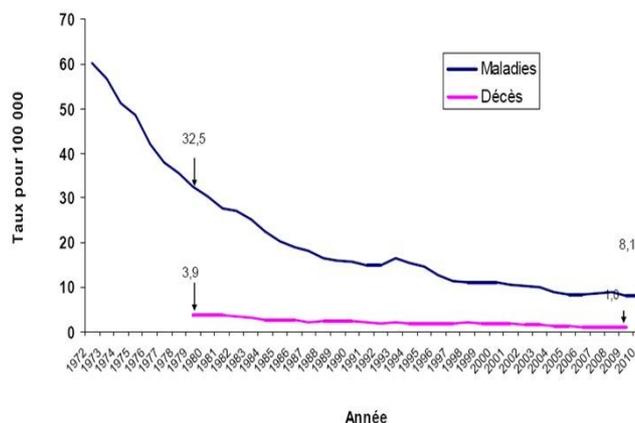
Figure 10 : Nombre de cas estimés de tuberculose multirésistante parmi les cas de tuberculose notifiés en 2011 (OMS rapport 2012)



4.2. En France

En France comme dans l'ensemble des pays industrialisés, l'incidence de la tuberculose est en constante diminution depuis plus d'un siècle. La France est considérée comme un pays à faible incidence (incidence 8,1/100 000 h soit 5187 cas déclarés en 2010).

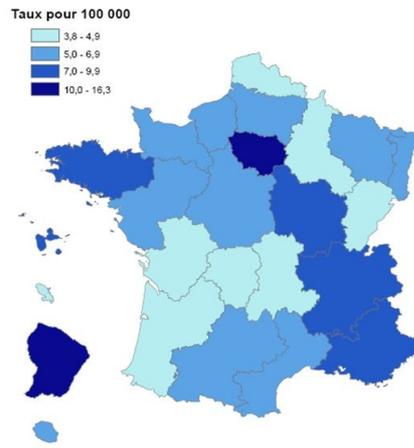
Figure 11 : Incidence de la tuberculose (courbe en bleue) et mortalité attribuable (courbe rose) en France métropolitaine entre 1972 et 2010



Sources : l'InVS (déclaration obligatoire de tuberculose) et INSERM (CépiDc).

Néanmoins, de fortes disparités persistent avec une incidence élevée en Ile-de-France et en Guyane et dans certains groupes de populations (personnes sans domicile fixe, migrants de pays à forte prévalence de tuberculose).

Figure 12 : Taux de déclaration de tuberculose par région française en 2010



Sources InVS (déclaration obligatoire de tuberculose) et INSEE (estimations localisées de population).

Concernant la multirésistance aux antituberculeux, le nombre moyen de cas est relativement constant depuis le début de la surveillance (1992). Il est d'environ 50 cas soit, une proportion de ~ 1% de souches. La France fait partie des pays à faible prévalence de multirésistance.

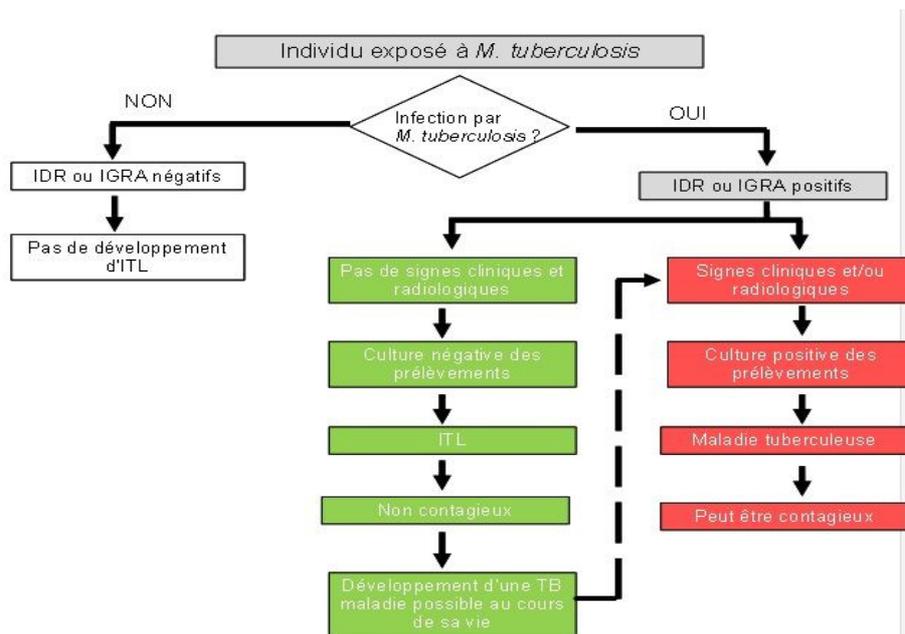
5. Diagnostic clinico-radiologique

5.1. Signes cliniques

Les signes cliniques de la tuberculose maladie sont une association d'altération de l'état général avec une perte de poids, parfois > 10 kg, une fièvre à prédominance nocturne, des sueurs nocturnes, une toux et éventuellement des hémoptysies.

En raison de la lenteur de multiplication du bacille (temps de dédoublement d'environ 20 h), **la maladie tuberculeuse est lentement évolutive**. L'infection tuberculeuse latente est asymptomatique (Figure 13).

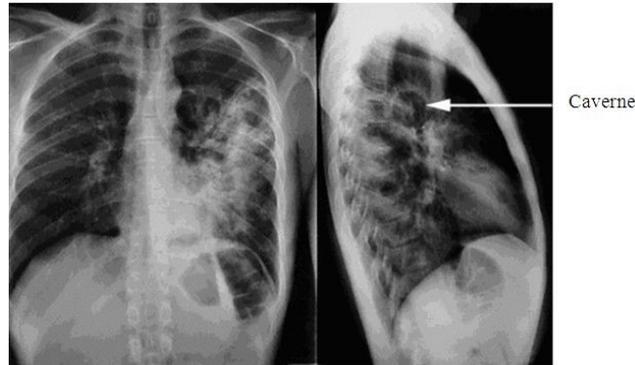
Figure 13 : Devenir du bacille tuberculeux chez les individus exposés



5.2. Radiologie pulmonaire

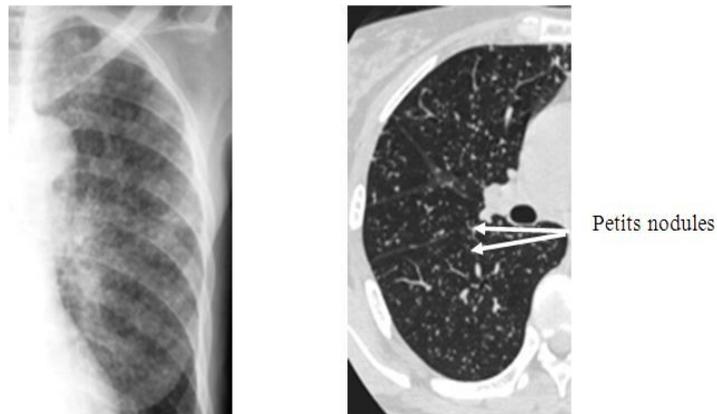
En cas de TB maladie, trois types de lésions évocatrices du diagnostic : caverne (**Figure 14**), nodules (**Figure 15**) et infiltrats (**Figure 16**). Ces 3 lésions peuvent être associées et siègent préférentiellement dans les segments supérieurs ou postérieurs du poumon où la teneur en oxygène est la plus élevée car le bacille tuberculeux est une bactérie aérobie stricte.

Figure 14 : Caverne



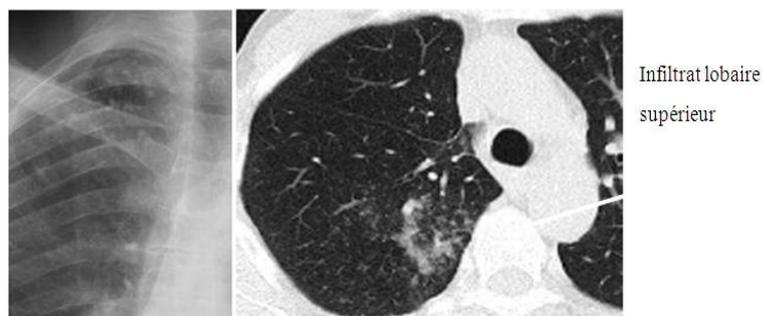
Respir.com est un site gratuit mis en ligne pour tous par la FGLMR

Figure 15 : Miliare tuberculeuse : multiple petits nodules de 2–3-mm



(Burill et coll. RadioGraphics 2007)

Figure 16 : Infiltrats



6. Prélèvements à réaliser

6.1. Arbre respiratoire

Le diagnostic de certitude de la tuberculose pulmonaire repose sur la mise en évidence de *M. tuberculosis* dans les prélèvements à visée respiratoire. **L'émission des bacilles tuberculeux étant intermittente**, il faut **répéter les prélèvements** non invasifs : recueil de 3 crachats si émission spontanée ou si pas de crachats spontanés → 3 tubages gastriques de préférence le matin (recueil de crachats déglutis pendant la nuit).

En cas de fibroscopie bronchique, aspiration des sécrétions et recueil des crachats post-fibroscopie.

6.2. Autres sites anatomiques

Pour les localisations extra-pulmonaires : urines (typiquement il y a une leucocyturie à culture négative sur les milieux usuels de bactériologie), liquide de ponction des séreuses, biopsies tissulaires. **Ne seront répétés que les prélèvements non invasifs**, par exemples les urines (3 prélèvements sur 3 jours).

7. Diagnostic bactériologique

7.1. Diagnostic direct

IMPORTANT

Spécifier sur l'ordonnance la recherche de mycobactéries pour que l'examen microscopique par coloration de Ziehl-Neelsen et la culture sur milieu adapté à la recherche de mycobactéries soient réalisés +++.

L'**examen microscopique** des produits d'expectoration est **fondamental**. Il permet **rapidement** de mettre en évidence des **BAAR (cf. glossaire)** ([cf. fiche synoptique mycobactéries](#)) ce qui traduit la contagiosité du malade et permet un diagnostic de forte présomption de TB s'il est positif (détection d'environ la moitié des cas de TB pulmonaire).

La culture sur milieu adapté **confirme le diagnostic** de TB et permet de réaliser un **antibiogramme**. En raison de la lenteur de multiplication du bacille tuberculeux (temps de doublement d'environ 20 h) et la croissance rapide des autres bactéries éventuellement associées, les produits pathologiques susceptibles d'être contaminés par une flore commensale doivent être **décontaminés** avant d'être ensemencés. Le **décal** d'obtention de la culture est **d'environ 3 à 4 semaines** en milieu solide de Löwenstein-Jensen et de 10-15 jours en milieu liquide. Ce délai est d'autant plus réduit que le prélèvement mis en culture est riche en bacilles.

L'identification des mycobactéries du complexe *tuberculosis* se fait par détection d'antigène spécifique ou par biologie moléculaire.

L'**amplification génique** par PCR du **complexe tuberculosis directement** dans les **prélèvements à visée diagnostique** s'avère particulièrement sensible et spécifique dans les prélèvements respiratoires positifs à l'examen microscopique (sensibilité et spécificité voisines de 100%). Elle est **un peu moins sensible** dans les **prélèvements respiratoires négatifs** à l'examen microscopique (sensibilité entre 70-80%, taux de faux négatifs entre 20 et 30%). Dans les **formes extra-pulmonaires de TB** qui sont souvent **pauci-bacillaires** la **sensibilité de la PCR est encore plus faible** (environ 50 à 60%, taux de faux négatifs entre 50 et 40%).

IMPORTANT

Une PCR négative n'exclut pas le diagnostic de tuberculose ++++.

7.2. Diagnostic indirect

Il n'existe pas de sérodiagnostic fiable de la tuberculose.

7.2.1. Diagnostic de l'infection latente par intradermoréaction à la tuberculine

Figure 17 : Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de l'avant bras



Figure 17. Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de l'avant bras. Le résultat est lu par mesure du diamètre d'induration (en mm) selon le plus grand diamètre au point d'injection à la 72^{ème} heure après l'inoculation. La rougeur n'est pas prise en compte. Le développement de l'**induration** est lent (hypersensibilité retardée, elle prend 48 à 72 heures). L'induration est liée à l'infiltration de la peau par les macrophages et les LT. La positivité de l'IDR témoigne d'un contact avec le bacille tuberculeux ou une vaccination par le BCG.

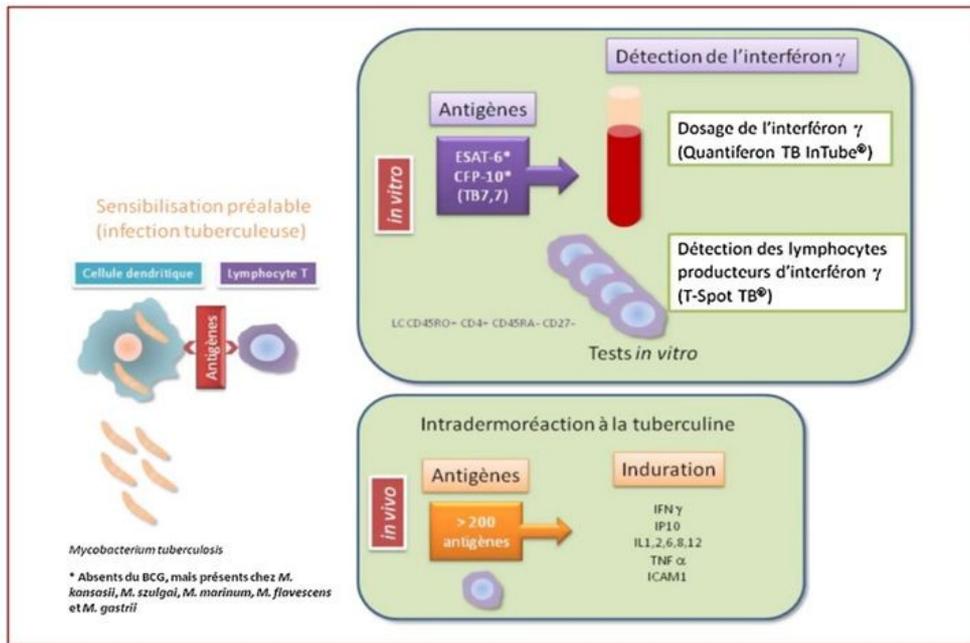
Trois situations peuvent se présenter de signification clinique variable :

- < 5 mm IDR négative
- 5-15 mm IDR positive mais zone d'incertitude à interpréter en fonction de la notion de vaccination par le BCG ou la probabilité d'infection récente ou d'immunodépression.
- > 15 mm IDR positive, infection certaine.

7.2.2. Diagnostic de l'infection latente par les tests de libération d'IFN γ (tests IGRA)

Diagnostic de l'infection latente par les tests de libération d'IFN γ (tests IGRA) réalisé à partir d'un tube de sang chez les personnes exposées aux bacilles tuberculeux. Consiste à doser l'IFN γ ou les LT producteurs d'IFN γ en réponse à la présence d'**antigènes spécifiques** de *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 et CFP-10). Avantage → pas de réponse positive en cas de vaccination par le BCG.

Figure 18 : Diagnostic de l'infection latente par les tests de libération d'IFN γ



8. Antituberculeux

Une des particularités de la TB est que chez un même individu, **coexistent des bacilles tuberculeux qui sont à différents stades métaboliques** :

- bacille intra intracellulaire dans les macrophages,
- extracellulaire à multiplication active
- à multiplication fortement ralentie dans la nécrose caséeuse.

Le traitement antituberculeux fait appel à l'association de différents antibiotiques actifs sur les bacilles présents dans ces différents stades. Le **traitement** doit aussi être **suffisamment long** pour éradiquer les bacilles à croissance fortement ralentie pour **éviter les rechutes** à l'arrêt du traitement.

Du fait, du long temps de doublement (20 h) du bacille tuberculeux, une **prise unique quotidienne** est suffisante.

L'association d'antibiotique est indispensable **pour prévenir la sélection de mutants résistants** au sein de la population de bacilles tuberculeux. La résistance est acquise par sélection de mutants résistants (**mutation chromosomique**). Le risque de sélection est d'autant plus élevé que la quantité de bacille est abondante dans la lésion comme c'est le cas dans la caverne tuberculeuse (~ 10⁸ bacilles).

Le traitement standardisé de la tuberculose pulmonaire comprend une phase de **quadrithérapie** pendant **2 mois** associant isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol et une phase de **bithérapie** par isoniazide et rifampicine pendant **4 mois**. Le traitement bien conduit s'accompagne de **moins de 2% de rechute**.

L'isoniazide, le pyrazinamide et l'éthambutol sont des antibiotiques qui agissent sur des composés spécifiques de la paroi des mycobactéries (**acides mycoliques et arabinogalactane**) ce qui explique leur inefficacité sur les autres espèces bactériennes. La rifampicine est un antibiotique à spectre plus large, actif sur les bactéries à Gram positif, elle inhibe la transcription de l'ADN.

D'autres antituberculeux sont utilisés en cas de TB multirésistante : amikacine (aminoside), moxifloxacin (fluoroquinolones), éthionamide....

9. Prophylaxie – Déclaration

Vaccination par le BCG (**bacille de Calmette et Guérin**), souche de *M. bovis* ayant perdu sa virulence par repiquage successifs (vaccin vivant atténué).

- Efficace pour prévenir les 2 formes de tuberculose presque toujours mortelles: la miliaire et la méningite,

- Recommandée pour les enfants à risque ((Recommandation : [Vaccinations par le BCG : recommandations actuelles](#))),

- **Obligatoire** pour les professionnels et étudiants des professions de santé.

Chimioprophylaxie : par isoniazide en monothérapie pendant 9 mois ou 3 mois de bithérapie par rifampicine et isoniazide chez certains groupes à risque (jeunes enfants, sujet infecté par le VIH, sujet relevant d'un traitement par antiTNFa) de développer une TB maladie après le contage :

Maladie à déclaration obligatoire pour la mise en œuvre des mesures prophylactiques des sujets contacts ((Recommandation : [Institut de veille sanitaire](#))).

10. Mesures d'hygiène pour la prise en charge d'un cas de tuberculose

De façon générale dans le cadre des précautions Standard, pour toute personne qui tousse, conformément aux recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) (http://sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes_2013.pdf), il faut couvrir le nez et la bouche avec un mouchoir à usage unique, lors de toux, éternuement, écoulement nasal, ou mouchage puis jeter immédiatement les mouchoirs après usage et réaliser une hygiène des mains après contact avec des sécrétions respiratoires ou des objets contaminés. En milieu de soins (visites, consultation...), le patient doit porter un masque chirurgical.

En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire contagieuse (examen microscopique positif ou conviction clinique), des précautions complémentaires **Air** doivent être mises en place dès l'entrée dans l'établissement :

- Le patient suspect ou atteint de pathologie à transmission respiratoire Air doit être en chambre individuelle porte fermée.
- Le personnel et le visiteur en contact avec un patient suspect ou atteint de tuberculose portent un appareil de protection respiratoire (APR). La mise en place de cet APR se fait avant l'entrée dans la chambre. Le choix du FFP2 est une exigence minimale. Un test d'ajustement doit être réalisé avant d'entrer dans l'atmosphère contaminée (fit check). L'APR est ôté après la sortie de la chambre, une fois la porte refermée.

La durée des précautions Air est d'au moins 15 jours à partir de la mise en route du traitement. On prendra en compte pour lever les précautions Air :

- l'absence de facteurs de risque de multirésistance aux antibiotiques (primo-traitement, observance au traitement, bonne réponse clinique au traitement),
- la diminution de la toux
- l'intensité de l'inoculum de départ (appréciée par l'examen microscopique) et son évolution sous traitement,
- l'environnement du patient et la présence ou non d'immunodéprimés dans le service d'hospitalisation.

En cas de suspicion de tuberculose multi-résistante aux antibiotiques, il faut s'assurer du maintien des

précautions Air pendant toute la durée de l'hospitalisation. Il est préférable de diriger les patients vers une équipe habituée à la prise en charge de ces patients, et de prendre avis/appui d'une de ces équipes. Des mesures complémentaires d'ordre technique sont recommandées :

- assurer un taux de renouvellement de l'air suffisant (\geq à 6 volumes/h)
- disposer de chambre à pression négative dont les caractéristiques aérauliques sont maîtrisées.

Annexes

Glossaire

- **BAAR** : Bacilles Acido-Alcool-Résistants. Ceux sont des mycobactéries qui apparaissent colorées en rose par la fuchsine sur un fond bleu à la coloration de Ziehl-Neelsen. Cette propriété d'acido-alcool résistance est due à la présence d'acides mycoliques, composés spécifiques de la paroi des mycobactéries (cf. figure fiche Mycobactéries)
- **malade bacillifère ou malade contagieux** : Malade bacillifère : malade ayant des BAAR (Bacilles Acido Alcool Résistant) visibles à l'examen microscopique des produits d'expectoration, la contagiosité d'un malade atteint de TB pulmonaire est proportionnelle au nombre de BAAR émis. Le malade expectorant \geq 100 BAAR/champ microscopique est plus contagieux que celui expectorant $<$ 10 BAAR/champ).
- **nécrose caséuse** : foyer de destruction tissulaire (aspect de fromage frais ou de mastic) dans lequel la teneur en oxygène est réduite et qui est très riche en lipides issus de la lyse des macrophages spumeux (macrophages chargés de vacuoles lipidiques) --> multiplication ralentie du bacille tuberculeux, 3 scénarios évolutifs possibles : persistance, ramollissement, calcification
- **Phénomène de Koch** : Le cobaye est l'animal le plus sensible au bacille tuberculeux, il fait une tuberculose progressivement mortelle : 15 jours à 3 semaines après l'inoculation d'un million de bacilles, un nodule se forme au point d'inoculation. Ce nodule s'ulcère et laisse sourdre un pus blanchâtre, le caséum. L'ulcération va persister jusqu'à la mort de l'animal. En 1890, Robert KOCH constate que la réinoculation de bacilles tuberculeux à un cobaye déjà infecté s'accompagne n'est pas suivie des mêmes lésions que la primo-inoculation. C'est le phénomène de KOCH qui se traduit de la manière suivante : d'abord l'ulcération nécrotique se forme plus rapidement en 2 à 3 jours (témoigne de l'hypersensibilité aux constituants du bacille tuberculeux) au point d'inoculation et elle guérit spontanément (traduit une immunité de surinfection à la base de la vaccination par le BCG).

Bibliographie

- **Antoine A, Che D.** : *Les cas de tuberculose déclarés en France en 2010. BEH 2012, N°24-25.*
- **Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR** : *Tuberculosis: radiologic review. Radiographics. 2007. 27:1255-1273.*
- **Fraisse P; Groupe tuberculose de la SPLF** : *Treatment of latent tuberculosis infection. Rev Mal Respir. 2012. 29:579-600.*
- **Fraisse P.** : *Diagnosis of latent tuberculous infections (healthy, currently or potentially immunocompromised subjects) Rev Mal Respir. 2012. 29:277-318.*
- **Herrmann JL, Tailleux L, Nigou J, Giquel B, Puzo G, Lagrange PH, Neyrolles O.** : *The role of human dendritic cells in tuberculosis: protector or non-protector? Rev Mal Respir. 2006. 23: 6S21-6S28.*
- **Mazza-Staldera J, Nicoda L, Janssens J.-P.** : *La tuberculose extrapulmonaire. Revue des Maladies Respiratoires 2012. 29: 566–578.*
- **O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP.** : *The immune response in tuberculosis. Annu Rev Immunol. 2013. 31:475-527.*
- **Ramakrishnan L.** : *Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. Nat Rev Immunol. 2012.*

12:352-366.

- **Russell DG, Cardona PJ, Kim MJ, Allain S, Altare F.** : *Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma. Nat Immunol. 2009; 10:943-948.*
- **WHO** : 2012, *global report 2012.*

Recommandation

- [Institut de veille sanitaire](#)
- [Vaccinations par le BCG : recommandations actuelles](#)