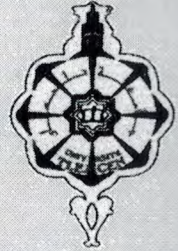
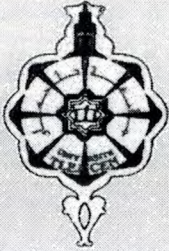


République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l' Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

CHU TIDJINI DAMERDJI

- Tlemcen -

Service de PEDIATRIE



Rapport de stage en vue de l'obtention de diplômes
de doctorat en medecine.

Thème

La tuberculose de l'enfant

Présenté par :

- BRAHMI Rouai
- ADDA Benaouda
- ZERROUKI Mohammed
- DJALMOUDI Hamid
- MEZOUAR Karima

Sous la direction de:

D^r. MASSEN

Année Universitaire: 2005_2006

I- INTRODUCTION

Alors que la réduction du problème posé par la tuberculose semblait accessible à un nombre de plus en plus grand de pays aux approches de l'an 2000, une augmentation du nombre de cas de tuberculose a été enregistrée dans le monde au cours de la dernière décennie.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé que en 1997, 7.96 millions de nouveaux cas de tuberculose, dont la moitié hautement contagieux, seraient survenus dans le monde. Le nombre de décès au niveau mondial durant la même année a été estimé à plus de 1,9 millions. La tuberculose représenterait ainsi la deuxième cause de décès dans le monde dû à un seul agent infectieux. Actuellement en 1998, 1,9 milliards de sujets seraient infectés par le bacille de la tuberculose, soit un tiers de la population mondiale. Bien que plus de 95% des cas de tuberculose surviennent en Asie, en Afrique et en Amérique Latine, l'augmentation du nombre de cas de tuberculose a été enregistrée dans pratiquement tous les pays.

Devant cette nouvelle « épidémie », la lutte contre la tuberculose a été proclamée « urgence mondiale ». Une analyse de sa «résurgence» a permis de retrouver les principales causes suivantes :

- L'augmentation de la pauvreté non seulement dans les pays déjà les plus pauvres mais aussi dans les couches de population défavorisées des pays industrialisés.
- L'accroissement démographique : les enfants nés au cours de ces dernières décennies dans les pays à fort accroissement démographique parviennent à l'âge où dans ces pays la morbidité tuberculeuse est élevée.
- L'épidémie de SIDA qui a contribué à l'augmentation du nombre de cas dans des régions du monde où le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est endémique.
- La négligence des autorités sanitaires qui n'ont pas accordé à la lutte contre la tuberculose le rang de priorité qu'elle méritait et les ressources nécessaires à son organisation.
- L'absence de « Programmes Nationaux de lutte contre la Tuberculose », ou l'application de programmes obsolètes favorisant l'anarchie thérapeutique et l'émergence de cas de tuberculose à bacilles multirésistants.

Selon des estimations faites par l'OMS, en l'an 2000 le nombre de cas de tuberculose atteindra plus de 8,4 millions de cas, entraînant plus de 2 millions de décès. Si la lutte contre la tuberculose ne s'améliore pas de manière radicale, 80 millions de nouveaux cas de tuberculose vont apparaître et entraîner près de 20 millions de décès durant la prochaine décennie. La plupart des cas surviendront dans le groupe d'âge 20-49 ans, atteignant ainsi le groupe le plus actif de la population.

Cependant des programmes antituberculeux modèles tels ceux qui sont soutenus par l'OMS et/ou par l'Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires

(UICMR) dans des pays aussi divers que la Chine, la Tanzanie, le Bénin, le Nicaragua, le Pérou, et la Guinée ont fait la preuve de leur efficacité.

Pour la Banque Mondiale, la tuberculose est l'une des interventions de santé les plus rentables (Rapport annuel 93).

La stratégie recommandée par l'OMS depuis 1994 vise à mettre en place dans chaque pays un Programme National de lutte contre la Tuberculose efficient s'appuyant sur cinq éléments essentiels :

- engagement politique et financier du gouvernement ;
- intégration des activités de dépistage et de traitement dans le système général de soins ;
- application de régimes standardisés de chimiothérapie de courte durée incluant l'administration des médicaments sous supervision directe au moins pendant la phase initiale du traitement, et spécialement pour toute prise de rifampicine ;
- approvisionnement régulier en médicaments antituberculeux ;
- système standardisé d'enregistrement et de notification des cas.

Cette stratégie est appelée la stratégie « DOTS » (acronyme anglais de Directly Observed Treatment, Short Course).

Le succès de ces programmes est directement lié à la qualité des activités de dépistage et de traitement développées pour atteindre les objectifs fixés par l'OMS : guérir au moins 85% des cas dépistés à frottis positif, et dépister au moins 70% des cas à frottis positif existant dans la collectivité.

La mise en place durable d'une telle stratégie n'est possible que si la formation et le recyclage de tous les personnels de santé impliqués dans la lutte contre la tuberculose sont assurés. Ce manuel a pour objectif de fournir le matériel d'apprentissage nécessaire à une telle formation.

II- BASES FONDAMENTALES

II.1- LA TRANSMISSION DU BACILLE DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'HOMME ET LA REPOSE IMMUNITAIRE

La tuberculose est une maladie bactérienne, contagieuse principalement par voie aérienne. Elle se transmet d'homme à homme. Le germe responsable est le bacille de la tuberculose ou *Mycobacterium tuberculosis*.

Exceptionnellement les bacilles peuvent être transmis à l'homme par le lait non stérilisé d'une vache malade. Ce mode de transmission rare joue un rôle très faible dans l'histoire naturelle de la maladie chez l'homme.

La tuberculose peut atteindre n'importe quel tissu de l'organisme. La tuberculose pulmonaire est la plus commune, les tuberculoses extra-pulmonaires sont plus rares. Seule la tuberculose pulmonaire est contagieuse.

II.1.1 Histoire naturelle de la tuberculose

II.1.1.1 Sources d'infection

Le bacille de la tuberculose est un bacille non tellurique ayant pour réservoir essentiel les malades atteints de tuberculose pulmonaire. En effet de tels malades ont souvent des 'cavernes pulmonaires' riches en bacilles (100 millions de bacilles pour une caverne d'environ 2 cm de diamètre).

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire est facilement évoqué chez ces malades car ils présentent toujours des symptômes respiratoires durables : toux et expectoration.

Le diagnostic de certitude est simple car les bacilles très nombreux dans leur expectoration (plus de 5000 bacilles par millilitre) sont retrouvés à l'examen microscopique direct d'un frottis de cette expectoration, ces malades sont dits à « frottis positifs ».

Point pratique :

Les malades ayant une tuberculose pulmonaire excavée, ont pratiquement toujours des « frottis positifs » et constituent la principale source de contagion ou de transmission de la tuberculose.

II.1.1.2 Contamination et primo-infection

Au moment où un malade atteint de tuberculose pulmonaire parle, et surtout lorsqu'il tousse ou éternue, il disperse autour de lui un aérosol fait de gouttelettes de sécrétions bronchiques muco-purulentes, chacune d'entre elles contenant quelques bacilles : ce sont les gouttelettes infectantes.

Le nombre de gouttelettes infectantes projetées dans l'atmosphère par un malade est très élevé au cours d'un effort de toux (3500) ou d'un éternuement (1 million). Au contact de l'air ces gouttelettes se dessèchent en surface et deviennent des particules très légères contenant toujours les bacilles vivants qui restent quelque temps en suspension dans l'air. Dans un local fermé, les gouttelettes peuvent rester longtemps en suspension dans l'air et les bacilles restés vivants plusieurs heures dans l'obscurité : ce sont des « particules infectantes ».

La lumière directe du soleil détruisant rapidement les bacilles, l'aération et l'ensoleillement des locaux où vivent les tuberculeux permet de diminuer les risques de contamination pour les sujets vivant à leur contact.

Lorsque des personnes vivent ou dorment à proximité d'un malade, elles sont exposées à inhaler des « particules infectantes ». Chez la personne qui a inhalé les « particules infectantes » les grandes particules se déposent sur la muqueuse du rhino-pharynx ou de l'arbre trachéo-bronchite et sont rejetés grâce au système d'épuration muco-ciliaire. Les particules les plus fines d'un diamètre inférieur à quelques microns peuvent pénétrer à travers les bronchioles jusqu'aux alvéoles d'une personne non encore infectée.

Le risque de contagion est d'autant plus important que le contact est étroit, car il est lié à la densité des bacilles dans l'air respiré. Ainsi une forte proportion d'enfants vivant à proximité d'une source de contamination sera infectée.

Point pratique :

Deux facteurs essentiels déterminent le risque de transmission du bacille de la tuberculose à un sujet sain : la concentration des gouttelettes infectantes en suspension dans l'air, et la durée pendant laquelle le sujet respire cet air contaminé.

Lorsque quelques bacilles tuberculeux virulents pénètrent dans l'alvéole pulmonaire d'un sujet sain, ils sont phagocytés par les macrophages alvéolaires à l'intérieur desquels ils se multiplient. D'autres macrophages et monocytes sont attirés, et participent au processus de défense contre l'infection. Le foyer infectieux ainsi constitué est le **foyer initial**. Les bacilles ainsi que les antigènes qu'ils libèrent sont drainés par les macrophages vers le ganglion lymphatique satellite. A l'intérieur du ganglion, les lymphocytes T identifient les antigènes de *Mycobacterium tuberculosis* et se transforment en **lymphocytes T spécifiques** entraînant la libération de lymphokines et l'activation des macrophages qui inhibent la croissance des bacilles phagocytés. Au niveau du foyer initial se forme alors un tissu inflammatoire puis cicatriciel fibreux dans lequel les macrophages contenant des bacilles sont isolés et meurent.

Ce foyer initial ou « chancre d'inoculation » est ensuite le siège d'une **nécrose caséuse** spécifique à la tuberculose. Il existe alors dans ce foyer 1000 à 10 000 bacilles qui perdent progressivement leur viabilité et ont une multiplication très ralentie. Quelques bacilles peuvent persister quelques mois ou plusieurs années ; ce sont des « bacilles quiescents ».

La même évolution se produit au niveau du ganglion lymphatique entraînant la formation du ganglion caséux qui évolue spontanément dans la majorité des cas vers la guérison

fibreuse puis la calcification.

L'expérimentation chez l'animal a montré que c'est en moyenne 2 à 3 semaines après l'infection expérimentale qu'apparaissent en même temps la réaction d'hypersensibilité retardée à médiation humorale et l'immunité à médiation cellulaire.

L'hypersensibilité retardée à médiation humorale est mise en évidence par l'injection intradermique de tuberculine. En effet, la tuberculine fabriquée à partir d'un broyât de *M. tuberculosis* ne contient pas de bacilles vivants mais des antigènes spécifiques des bacilles. Lorsqu'on injecte de la tuberculine à un sujet déjà infecté par *M. tuberculosis*, il possède des anticorps circulant spécifiques contre les antigènes injectés et une réaction d'hypersensibilité retardée se produit. Elle se traduit après 48 heures par une réaction locale inflammatoire due à l'afflux de lymphocytes au niveau du point d'injection.

Cette réaction, appelée « réaction tuberculique », est observable et mesurable (Annexe 1). Au contraire, lorsqu'un sujet n'a jamais été infecté, il ne possède pas d'anticorps spécifiques contre le bacille de la tuberculose, et la réaction tuberculique est négative.

Tous ces phénomènes cliniques et immunologiques observés après la contamination d'un sujet sain constituent la primo-infection tuberculeuse. Elle confère au sujet infecté un certain degré d'immunité.

Dans la plupart des cas la primo-infection tuberculeuse est asymptomatique et passe inaperçue. Elle se traduit par la conversion tuberculique : l'intradermo réaction à la tuberculine du sujet qui était négative avant la contamination devient positive 6 à 12 semaines après le contact infectant. Cette conversion tuberculique est la preuve d'une infection récente et reflète l'immunité qui en a résulté.

Point pratique :

La contamination d'un sujet sain par le bacille de la tuberculose, ou primo-infection, se traduit par l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité retardée la tuberculine et par une immunité à médiation cellulaire survenant plus d'un mois après la première contamination par *Mycobacteriu m tuberculosis*.

II.1.1.3 Constitution des foyers secondaires

L'infection s'arrête généralement à cette étape. Mais, avant que l'immunité ne s'installe, des bacilles provenant du foyer infectieux initial ou du ganglion satellite ont été transportés et disséminés dans tout l'organisme par voie lymphatique puis sanguine. Des foyers secondaires, contenant un nombre limité de bacilles, sont ainsi constitués en particulier dans les ganglions, les séreuses, les méninges, les os, le foie, le rein et le poumon. Dès que survient la réponse immunitaire la plupart de ces foyers guérissent spontanément. Cependant, quelques bacilles restent quiescents au niveau des foyers secondaires pendant des mois ou des années.

Différentes causes susceptibles de diminuer les moyens de défense de l'organisme peuvent entraîner une réactivation des bacilles et leur multiplication au niveau de l'un de ces

foyers. Cette réactivation est à l'origine de toutes les tuberculoses extra-pulmonaires et d'une partie des tuberculoses pulmonaires, celles qui sont dues à une réactivation endogène. Les tuberculoses extra-pulmonaires qui surviennent et les formes rares de tuberculose généralisée (miliaire avec ou sans méningite) ne constituent pas de nouvelles sources d'infection.

II.1.1.4 La tuberculose pulmonaire maladie

La tuberculose pulmonaire survient chez un sujet précédemment infecté en cas de contage massif et/ou de déficience immunitaire par l'un des trois mécanismes suivants :

- **soit de manière rare par aggravation progressive du foyer initial de la primo-infection ;**
- **soit par réactivation endogène** de bacilles restés quiescents après la primo-infection. En l'absence de traitement et d'immunodéficience ce risque a été estimé à 5 à 10% dans les 3 à 5 ans qui suivent la primo-infection, et à 5% pour le reste de la vie ;
- **soit par réinfection exogène** : les bacilles à l'origine de cette tuberculose proviennent d'une nouvelle contamination.

La répartition des différents mécanismes dépend de la densité des sources d'infection dans une collectivité : dans les pays où le nombre de sources d'infection est élevé la réinfection exogène est fréquente ; dans les pays où les sources d'infection sont moins nombreuses la réactivation endogène est le mécanisme le plus important de survenue de la tuberculose post-primaire.

Quel que soit le mécanisme, la réaction immunitaire secondaire à la primo-infection est insuffisante pour éviter la multiplication des bacilles dans un foyer qui devient le siège d'une nécrose caséeuse. Sa liquéfaction et son évacuation caséeuse par les bronches entraînent la formation d'une cavité dans le poumon : la caverne pulmonaire.

II.1.1.5 Evolution de la maladie et cycle de la transmission

L'évolution de la tuberculose pulmonaire en dehors de tout traitement explique la perpétuation de la maladie : 30% des malades guérissent spontanément grâce aux mécanismes de défense de l'organisme, 50% décèdent dans les cinq ans, 20% continuent à excréter des bacilles et constituent de nouvelles sources de contamination pendant plusieurs années avant de décéder.

Les malades atteints de tuberculoses extra-pulmonaires vont soit décéder, soit guérir spontanément, souvent au prix d'importantes séquelles parfois invalidantes.

Point pratique :

Les sujets infectés par le bacille de la tuberculose peuvent développer une tuberculose maladie à tout moment. Les nouveaux cas de tuberculose pulmonaires sont fortement contagieux lorsqu'ils sont à frottis positifs et représentent de nouvelles sources d'infection, bouclant ainsi le cycle de la transmission.

II.1.1.6 Facteurs modifiant l'histoire naturelle de la tuberculose

L'histoire naturelle de la maladie explique sa perpétuation : un malade à frottis positif non traité, infecte environ 10 personnes par an, pendant en moyenne 2 ans, avant de devenir non contagieux (par guérison spontanée ou par décès). Il peut infecter 20 personnes au cours de sa vie et produire deux nouveaux cas de tuberculose, dont un au moins est contagieux.

Pour un individu, la survenue de la maladie est essentiellement liée à l'intensité de la transmission et à la qualité des moyens de défense de l'organisme. L'histoire naturelle de la maladie peut ainsi être modifiée par différents facteurs.

• Facteurs augmentant les risques de transmission

Facteurs augmentant le risque d'infection chez un sujet non infecté :

Ce sont les facteurs qui augmentent l'intensité de la transmission secondaire à la promiscuité dans des lieux souvent mal ventilés. Ce type de promiscuité se retrouve dans des groupes de population les plus défavorisés : familles démunies vivant dans un habitat surpeuplé, prisonniers, travailleurs migrants hébergés dans des dortoirs collectifs, populations réfugiées ou déplacées vivant en habitat précaire.

Facteurs augmentant le passage de l'infection à la maladie :

Ce sont tous les facteurs susceptibles de diminuer les moyens de défense de l'organisme : malnutrition liée à la pauvreté, affections entraînant une immunodéficience comme l'infection par le VIH, ou le diabète, ou encore un traitement au long cours aux corticoïdes ou aux immunosuppresseurs.

Parmi ces facteurs de risque l'infection d'un sujet par le VIH joue un rôle majeur : elle augmente le risque d'être infecté par la tuberculose, elle entraîne une évolution beaucoup plus rapide de l'infection à la maladie, et elle accroît le risque de réactivation d'une tuberculose ancienne. Le risque de voir apparaître une tuberculose-maladie d'un sujet VIH+ est de 5% à 8% par an.

Point pratique :

Le risque cumulatif de tuberculose-maladie est d'environ 50% pour la période de vie d'un sujet VIH+, alors qu'il est d'environ de 5 à 10% chez les sujets non infectés par le VIH.

• Facteurs diminuant les risques de transmission

Ce sont les facteurs qui permettent d'interrompre la chaîne de transmission :

En tarissant progressivement les sources d'infection dans une collectivité. La détection et le traitement du plus grand nombre de cas à frottis positifs existant dans une collectivité est le facteur essentiel, car il permet « d'assécher » le réservoir de germes.

En diminuant les risques d'infection des sujets sains, par l'amélioration de l'habitat

(réduction de la promiscuité, aération et ensoleillement) et de la nutrition.

En prévenant le risque de maladie dans les groupes à risque par la vaccination BCG des sujets jeunes non infectés et la chimioprophylaxie individuelle de sujets exposés à un risque particulier.

Point pratique :

Le diagnostic des nouveaux cas de tuberculose à frottis positifs et leur traitement jusqu'à guérison constituent la meilleure prévention de la tuberculose. Elle permet de tarir progressivement les sources de contamination présente dans la communauté.

II.1.2 Réponse immunitaire de la tuberculose

II.1.2.1 La réponse immunitaire humorale

L'immunité secondaire à la formation des anticorps circulants joue un rôle marginal en tuberculose, car les mycobactéries résistent à l'effet direct des anticorps et du complément. Par contre l'existence de ces anticorps est à la base de la recherche des nouvelles techniques de diagnostic sérologique de la tuberculose.

II.1.2.2 La réponse immunitaire cellulaire

Après la phagocytose des bacilles par les macrophages, les antigènes des bacilles sont libérés. Les antigènes provoquent l'activation de lymphocytes non spécifiques qui deviennent des lymphocytes spécifiques CD4 et CD8. Ces lymphocytes spécifiques sont le support de l'immunité en tuberculose.

Leur rôle fondamental dans le contrôle de la tuberculose est confirmé par des observations faites chez les sujets infectés par le VIH. Ces sujets ont un nombre de lymphocytes spécifiques circulants et en particulier de CD4 qui diminue au cours de l'évolution de leur maladie. C'est la raison pour laquelle ils sont plus exposés au risque de développer une tuberculose maladie.

II.1.3 Applications pratiques

II.1.3.1 La vaccination BCG

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

II.1.3.2 L'intradermo réaction à la tuberculine

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

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

L'intradermo réaction à la tuberculine est utilisée :

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

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

II.1.3.3 Les examens sérologiques de la tuberculose

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

II.1.4 Conclusion

La tuberculose est une maladie contagieuse inter-humaine dont le cycle de transmission est lent. L'infection par le bacille entraîne une réaction d'hypersensibilité retardée qui peut être mesurée par le test cutané à la tuberculine.

Après la primo-infection apparaît une immunité partielle vis à vis de la tuberculose. Cette immunité est à la fois humorale par l'intermédiaire des anticorps et cellulaire par l'intermédiaire des lymphocytes T spécifiques.

Mais cette immunité est insuffisante pour empêcher l'apparition de la maladie en cas de contagion massif ou de défaillance immunitaire.

II.2- BACTERIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE

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

Ces trois espèces de bacilles sont des **mycobactéries tuberculeuses** et constituent le « complexe tuberculosis ».

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

II.2.1 Caractéristiques des bacilles tuberculeux

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

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

II.2.2 Les prélèvements pour le diagnostic

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

Pour les tuberculeux pulmonaires : le produit pathologique à recueillir est l'expectoration obtenue après un effort de toux du malade (plus rarement le recueil se fera par tubage gastrique ou fibroscopie bronchique). Ce produit étant un produit contaminé par une flore polymorphe, le recueil se fera dans des crachoirs propres (non stériles), qui doivent fermer de manière étanche. Tout échantillon d'expectoration qui n'est pas examiné sur place doit être conservé et transporté selon des règles strictes (Annexe 2).

Pour les tuberculoses extra-pulmonaires : liquides d'épanchement de séreuses, liquide céphalo rachidien (LCR) ou encore fragments de biopsie peuvent être adressés au laboratoire pour une culture. Le prélèvement doit être fait avec une asepsie rigoureuse pour permettre une mise en culture directe sans décontamination préalable. Il ne doit en aucun cas être placé dans du formol, qui tue les bacilles.

II.2.3 Principales techniques de bactériologie

II.2.3.1 L'examen microscopique

Un frottis sur lame d'une parcelle du prélèvement pathologique est réalisé, puis examiné au microscope après coloration

• Méthodes de coloration

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

Coloration de Ziehl-Neelsen

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

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

Coloration fluorescente à l'auramine

La fuchsine est remplacée par l'auramine, les bacilles fixent le colorant fluorescent et le conservent après effet de l'acide et de l'alcool.

• Méthodes de lecture au microscope

Après coloration de Ziehl-Neelsen

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

Après coloration à l'auramine

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

La sensibilité et la spécificité de l'examen par fluorescence sont comparable à celles au microscope après coloration de Ziehl. Le principal avantage est la facilité et la rapidité de la

lecture : la même surface de lame qui nécessite 10 minutes de lecture au microscope optique est lue en 2 minutes avec le microscope à fluorescence.

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

• Expression des résultats

Après coloration au Ziehl-Neelsen

Le nombre de bacilles présents dans l'expectoration d'un malade est en relation directe avec son degré de contagiosité. Pour cette raison, le résultat doit être exprimé de façon quantitative. Le code suivant, proposé par l'UICMTR, peut être utilisé :

Code de lecture de frottis colorés par la méthode de Ziehl-Neelsen (objectif à immersion ¥ 100)

| NOMBRE DE BARR | CODE UTILISÉ |
|------------------------------|----------------------|
| Pas de BAAR pour 100 champs | 0 |
| 1 à 9 BAAR pour 100 champs | nombre exact de BAAR |
| 10 à 99 BAAR pour 100 champs | + |
| 1 à 10 BAAR par champ | ++ |
| Plus de 10 BAAR par champ | +++ |

Après coloration à l'auramine

Dans le même temps, la surface examinée est d'autant plus grande que l'objectif est plus petit. C'est la raison pour laquelle on ne peut pas utiliser le même code de lecture qu'après coloration au Ziehl. Le code suivant est souvent utilisé (proposé par J Grosset, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris).

Code de lecture de frottis colorés à l'auramine (objectif ¥ 25°)*

| NOMBRE DE BAAR | CODE UTILISÉ |
|---|-----------------------|
| Pas de BAAR sur la lame | 0 |
| 1 à 10 BAAR sur la lame | douteux (faire Ziehl) |
| Moins de 1 BAAR par champ mais plus de 10 sur la lame | + |
| 1 à 9 BAAR par champ | ++ |
| 10 à 99 par champ | +++ |
| Plus de 10 BAAR par champ | ++++ |

* Pour comparer la richesse d'une lame lue en fluorescence avec celle d'une lecture au Ziehl, le plus simple est de recolorer la lame au Ziehl-Neelsen et de refaire la lecture.

• Sensibilité

Le produit pathologique examiné doit contenir au moins 10 000 bacilles par millilitre pour être positif à l'examen microscopique. Une telle richesse en bacilles n'est atteinte que dans les lésions des malades atteints de tuberculoses pulmonaires cavitaires.

Point pratique :

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

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

Critères d'identification des mycobactéries

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

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

Point pratique :

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

II.2.3.2 Autres méthodes de culture

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

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

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

II.2.3.3 Méthode de génétique moléculaire ou PCR

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

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

II.2.3.4 Les tests de sensibilité ou antibiogrammes

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

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

- Héritaire : cette mutation est transmise à tous les bacilles issus de la multiplication du mutant résistant.
- Ainsi, lorsqu'un malade présente une souche bacillaire résistante à un antibiotique, la population bacillaire totale contient une proportion très élevée de bacilles résistants. Pour déterminer la résistance d'une souche bacillaire aux antibiotiques, la méthode classique utilisée est la « méthode des proportions » basée **sur la détermination d'une proportion suffisamment forte de colonies de bacilles résistants** dans la population bacillaire totale pour pouvoir affirmer la résistance de la souche.

Point pratique:

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

II.2.4 Conclusion

L'examen microscopique et la culture restent à l'heure actuelle les examens permettant le

diagnostic de certitude de la tuberculose. Les techniques plus sophistiquées, en particulier celles de biologie moléculaire, sont peu efficaces et n'ont pas leur place pour la prise en charge des malades dans les pays à forte prévalence tuberculeuse.

Pour les tuberculoses pulmonaires, l'examen de choix est l'examen microscopique. Une série de trois échantillons () sera demandée..

Pour les tuberculoses extra-pulmonaires, l'examen anatomopathologique d'une biopsie du tissu ou de l'organe atteint.

II.3- ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE

La multiplication des bacilles de la tuberculose dans n'importe quel site de l'organisme humain provoque une inflammation spécifique avec formation d'un granulome caractéristique

L'anatomopathologie est une aide au diagnostic, lorsque ce diagnostic ne peut pas être fait par les techniques de bactériologie. Cet examen est surtout utile dans les tuberculoses extra-pulmonaires. Il est parfois possible de coupler des examens d'anatomopathologie avec des techniques de bactériologie.

II.3.1 Types de prélèvement

II.3.1.1 Ponction des ganglions

Les ganglions périphériques d'évolution chronique, en particulier cervicaux, peuvent être ponctionnés. La ponction doit être faite au pôle supérieur de l'adénite afin d'éviter de favoriser une fistulisation.

II.3.1.2 Ponction des séreuses

Tous les épanchements liquidiens des séreuses peuvent facilement être ponctionnés.

II.3.1.3 Biopsies tissulaires

II.3.2 Méthodes

II.3.2.1 Techniques cytologiques

• Sur du matériel prélevé par ponction d'un tissu plein

Après ponction d'un tissu plein comme par exemple un ganglion, un frottis est réalisé en étalant sur une lame le matériel prélevé. Le frottis est ensuite séché à l'air puis coloré au May-Grunwald-Giemsa.

• Sur un liquide de ponction

Le liquide, prélevé dans un tube à essai, doit être centrifugé à 2000 tours/minute. Un frottis est alors réalisé à partir du culot de centrifugation puis coloré comme précédemment.

II.3.2.2 Techniques histo-bactériologiques pour matériel biopsié

Ces techniques ne sont possibles que s'il existe au moins un fragment tissulaire dans le prélèvement. Quel que soit le type de prélèvement, il faut :

- **Fixer le prélèvement :**

Le fragment biopsique doit être placé dès son prélèvement dans une quantité de liquide fixateur égale à 10 fois au moins le volume du fragment (on utilise du formol dilué à 10%, ou à défaut du liquide de Bouin).

- **Préparer le prélèvement pour l'examen :**

Le prélèvement est déshydraté puis inclus dans de la paraffine et coupé au microtome. Des lames sont ensuite colorées à l'hématéine éosine pour l'examen histologique. D'autres lames sont colorées par la méthode de Ziehl-Neelsen ou par l'auramine, puis examinées pour rechercher des bacilles de la tuberculose.

II.3.2.3 Techniques bactériologiques

- **Pour matériel biopsié**

Un fragment biopsique est placé dans un tube contenant du sérum physiologique et envoyé au laboratoire de bactériologie où il sera mis en culture.

- **Pour matériel de ponction**

Le liquide de ponction des séreuses ou le matériel prélevé par ponction d'un ganglion peuvent aussi bénéficier d'une mise en culture dans un laboratoire de bactériologie.

Point pratique :

Lors d'une biopsie, deux fragments au moins sont prélevés : l'un placé dans du sérum physiologique est envoyé au laboratoire de bactériologie pour culture, l'autre est placé dans un liquide fixateur pour examen histo-bactériologique.

II.3.3 Aspects macroscopiques

Le caséum, ou nécrose caséuse, est spécifique de la tuberculose. Récent, il est blanc jaunâtre, pâteux, onctueux rappelant le fromage blanc ; plus ancien il devient grisâtre et peut s'imprégner de calcaire. Lorsque du caséum est retrouvé (ponction d'abcès froid, fistulisation d'un ganglion . . .), le diagnostic de tuberculose est immédiatement évoqué. Parfois ce caséum subit un ramollissement, devient liquide et peut s'éliminer par un conduit de drainage laissant en place une cavité appelée caverne.

La tuberculose peut être suspectée devant des lésions macroscopiques diverses. Certaines de ces lésions peuvent être observés durant l'examen clinique d'un malade :

- **Les ulcérations**, à la surface de la peau ou des muqueuses, sont des pertes de substance irrégulières à bords décollés, à fond sale et irrégulier contenant de la nécrose caséuse.

- **Les fistules** se forment en l'absence d'un conduit de drainage naturel (adénite, abcès froid).

D'autres lésions peuvent être observés pendant une endoscopie (laparoscopie, fibroscopie, thoracoscopie, cœlioscopie) :

- **Les nodules isolés** se présentant comme des granulations blanchâtres ou jaunâtres disséminées. Ces granulations peuvent être de taille différente: de la granulation miliaire de moins de 1 mm de diamètre au tuberculome qui peut atteindre 20 mm de diamètre.
- **Les lésions diffuses** parfois gélatiniformes, de couleur grise ou jaune.

Lors de l'examen d'une pièce d'exérèse ou d'autopsie toutes ces lésions peuvent être observées. La coupe de la pièce permet parfois (poumon, rein) d'observer **des cavernes tuberculeuses** qui se présentent sous forme de **cavités remplies ou tapissées de caséum**. Ce sont les lésions les plus caractéristiques de tuberculose.

Généralement sur une même pièce d'exérèse, plusieurs types de lésions macroscopiques sont présents. Mais si évocateurs que puissent être ces aspects, l'examen doit être complété par l'examen microscopique de coupes tissulaires après coloration spécifique.

II.3.4 Aspects microscopiques

L'atteinte d'un organe par le bacille de la tuberculose provoque un phénomène inflammatoire au niveau du site atteint. L'inflammation se déroule en trois stades successifs qui peuvent être intriqués (aigu, subaigu et chronique), se traduisant par différents aspects histologiques.

II.3.4.1 Au stade aigu

L'infection par le bacille tuberculeux déclenche d'abord une réaction inflammatoire non spécifique fugace qui se traduit par des **lésions exsudatives** peu spécifiques de la tuberculose et correspondant à une inflammation banale. Le foyer inflammatoire est le siège d'un exsudat séro fibrineux avec de nombreux macrophages en son sein.

A ce stade, le bacille de Koch peut être mis en évidence au sein de ce foyer inflammatoire.

II.3.4.2 Au stade subaigu

La lyse des bacilles libère les phospholipides de leur capsule, qui provoquent une réaction tissulaire spécifique avec formation de follicules, « **les follicules de Koëster** »). Deux types de lésions folliculaires peuvent être observés :

- **Le follicule épithélio-gigantocellulaire**

Foyer arrondi constitué :

-**de nombreuses cellules épithélioïdes**. Ce sont des monocytes à noyau ovoïde, à cytoplasme abondant et à limites cytoplasmiques indistinctes.

-de quelques cellules géantes de Langhans disposés généralement au centre du follicule. Ce sont de grosses cellules à cytoplasme abondant, à limites floues et à noyaux multiples disposés en couronne ou en fer à cheval. Les cellules de Langhans sont constituées à partir de la fusion de cellules épithélioïdes. Les cellules épithélioïdes et les cellules de Langhans proviennent de la métamorphose des monocytes sous l'action des lymphokines.

-et d'une couronne périphérique de lymphocytes.

Ce follicule ne contient pas de nécrose et n'est pas spécifique de la tuberculose. Il est commun aux « granulomatoses » : lèpre tuberculoïde, sarcoïdose, connectivites . . .

• **Le follicule caséeux**

Le follicule épithélio-gigantofolliculaire présente **une nécrose centrale caséuse**. Cette lésion caséo-folliculaire est très spécifique de la tuberculose.

La nécrose caséuse est une nécrose d'homogénéisation, d'aspect éosinophile, finement granuleuse, anhiste.

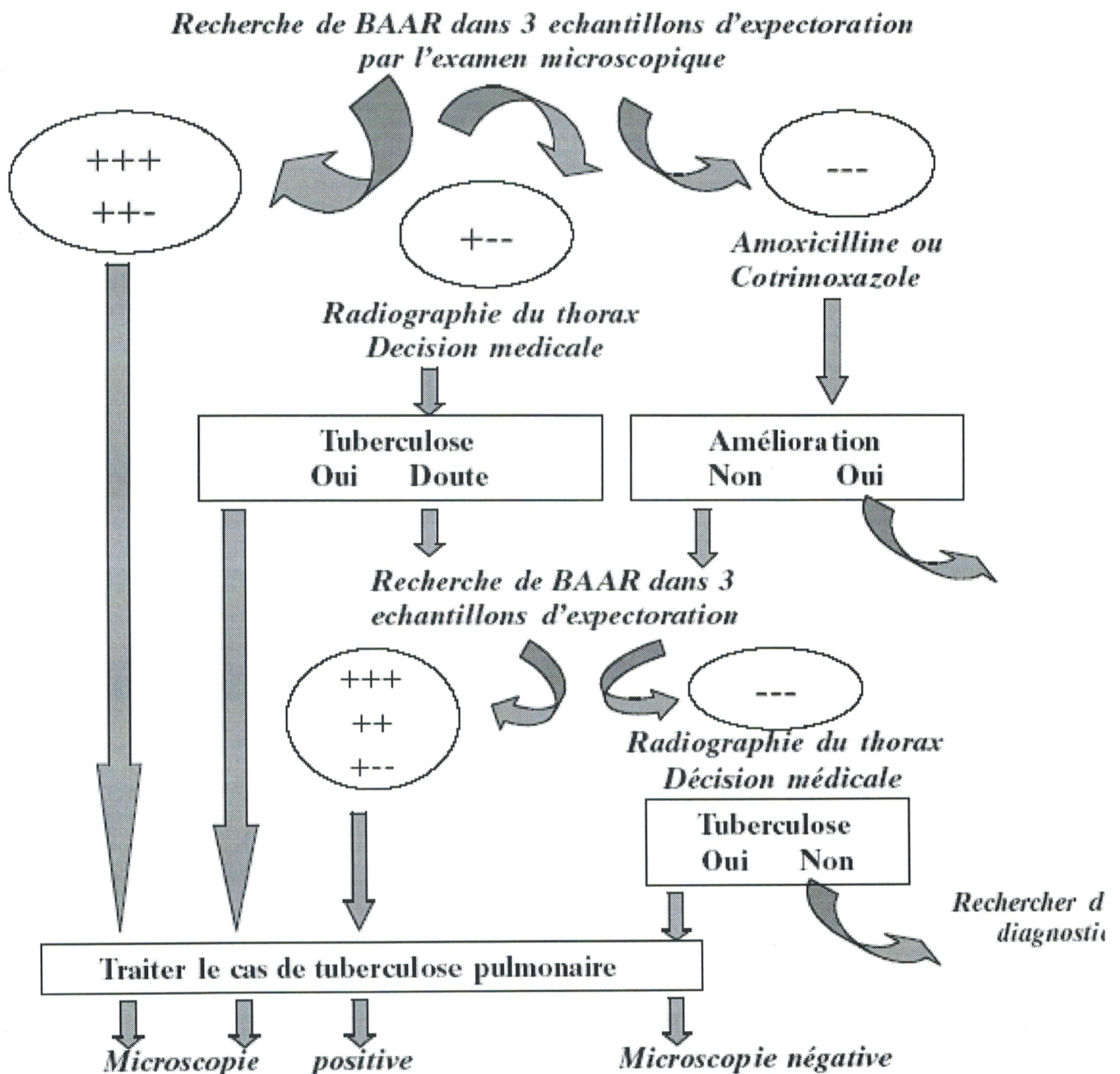
II.3.4.3 Au stade chronique

Le follicule fibreux : l'évolution du follicule tuberculeux se fait progressivement vers un follicule fibreux. Les fibres de collagène envahissent le foyer tuberculeux qui est limité par une coque fibreuse avec fibroblastes et lymphocytes formant un follicule fibro-caséux qui se transforme ensuite en un follicule entièrement fibreux. Ce follicule est souvent le siège d'une **surcharge calcaire et peut être entièrement calcifié**.

Parmi toutes ces lésions, seules les lésions folliculaires avec nécrose caséuse sont suffisamment spécifiques pour confirmer le diagnostic de tuberculose, de même que la détection du bacille sur des coupes histologiques après les colorations appropriées.

III- La clinique de la tuberculose :

Personne suspecte de tuberculose pulmonaire



ASPECTS SPECIFIQUES DE LA TUBERCULOSE DE L'ENFANT

Le diagnostic de la tuberculose de l'enfant est considéré habituellement comme difficile y compris dans les formes pulmonaires, car l'enfant expectorant rarement, la confirmation

bactériologique par l'examen direct de l'expectoration ne peut pas être, comme chez l'adulte, l'examen clef du diagnostic. Le diagnostic se fait grâce à une approche rationnelle qui demande l'interprétation d'un faisceau d'arguments.

Le nouveau-né et l'enfant sont généralement contaminés dans le milieu familial, et deux indices ont une valeur déterminante dans le diagnostic de la tuberculose de l'enfant :

- l'identification d'un adulte contamineur dans l'entourage proche ;
- une perte de poids ou un ralentissement de la croissance.

Le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant se fait, soit lors d'une visite de dépistage systématique des sujets vivant au contact d'un cas de tuberculose contagieuse, soit au moment d'une consultation motivée par des symptômes.

La maladie tuberculeuse se présente sous des tableaux très différents :

- la primo-infection et la tuberculose pulmonaire primaire ;
- les tuberculoses aiguës généralisées : méningite et miliaire ;
- la tuberculose post-primaire pulmonaire ;
- les tuberculoses extra-pulmonaires.

III.1- La primo-infection

La primo-infection tuberculeuse peut s'observer à tous les âges. Dans les pays à forte prévalence tuberculeuse, elle survient le plus souvent chez l'enfant de moins de 5 ans non vacciné par le BCG.

- **La primo-infection est asymptomatique** dans la majorité des cas et passe inaperçue.
- **Dans 10% des cas la primo-infection est patente** et se manifeste par des signes cliniques et/ou radiologiques.
- **Les symptômes généraux** sont souvent discrets : fièvre peu élevée, perte de poids, apathie et asthénie peuvent attirer l'attention des parents. Parfois le tableau est plus bruyant et alerte les parents : fièvre élevée à 39°–40°C avec asthénie profonde.
- **Les signes cutanéomuqueux** sont inconstants, mais lorsqu'ils existent ils sont très évocateurs. **L'érythème noueux** se manifeste par des nodules douloureux enchâssés dans la peau, qui apparaissent en deux à trois poussées, sur la face antérieure des jambes, parfois à la face postérieure des avant-bras et rarement sur le front. Ils sont rouges au début puis violacés, d'allure ecchymotiques. **La kérato-conjonctivite phlycténulaire** commence en général par une douleur d'un œil avec irritation, larmolement et photophobie. A l'examen, on retrouve une ou plusieurs taches grises ou jaunes dans la région où la cornée rejoint le blanc de l'œil, et un certain nombre de petits vaisseaux sanguins partent du bord de la conjonctive pour rejoindre les taches, donnant l'aspect d'un lacis vasculaire conjonctival. Chaque tache persiste environ une semaine puis disparaît pour être remplacée par d'autres. Dans les atteintes graves, la cornée peut s'ulcérer.

• **Les signes radiologiques** sont caractéristiques. Sur la radiographie thoracique de face et de profil, on trouve :

- le plus souvent un **complexe primaire typique** constitué par un chancre d'inoculation parenchymateux et une adénopathie médiastinale satellite. Le chancre d'inoculation s'est constitué au moment où les bacilles ont été inhalés la première fois (réaction de défense autour du point d'introduction des bacilles), il apparaît comme un nodule de 3 à 10 mm de diamètre, siégeant à la partie inférieure du lobe supérieur ou à la base, à 1 ou 2 cm au-dessus du diaphragme. Parfois cette opacité nodulaire est noyée dans une zone d'opacité moins dense à bords flous. L'adénopathie médiastinale satellite se présente comme une opacité arrondie ou grossièrement ovale latéro-trachéale ou hilare se projetant sur un cliché de profil dans le médiastin moyen.
- dans quelques cas, une **adénopathie médiastinale isolée**, sans anomalie visible dans le parenchyme pulmonaire.
- Plus rarement, la lésion radiologique de primo-infection se présente sous la forme d'une **opacité segmentaire (ou lobaire) associée à une adénopathie médiastinale**. Cette opacité systématisée, à bords rectilignes, traduit un trouble de ventilation dû à la compression d'une bronche par l'adénopathie. Elle peut masquer le chancre d'inoculation et même en partie l'adénopathie causale. Les opacités siègent le plus souvent dans le segment ventral du lobe supérieur droit (dans le culmen à gauche) ou dans le lobe moyen (ou la lingula à gauche).

Point pratique :

L'association d'une opacité médiastinale et d'un test tuberculinique positif permet de faire le diagnostic de primo-infection chez un enfant non vacciné au BCG surtout s'il vit au contact d'un tuberculeux pulmonaire.

Chez un enfant porteur d'une cicatrice vaccinale présentant une opacité médiastinale, le diagnostic de primo-infection ne sera retenu qu'après avoir éliminé une hypertrophie du thymus chez l'enfant de moins de 2 ans, et les lymphomes non hodgkiniens chez l'enfant plus âgé.

L'évolution des lésions locales est habituellement bénigne et se fait, parfois même sans traitement, vers la disparition des lésions ou leur calcification.

Les complications locales évolutives, bien que rares, peuvent tout de même être observées :

La fistulisation de l'adénopathie dans les bronches : l'adénopathie augmente de volume puis se ramollit et fistulise dans les bronches (entre le 4ème et 7ème mois d'évolution). C'est un accident brutal et le caséum peut provoquer chez le nourrisson un encombrement bronchique aigu ; chez l'enfant plus grand cette fistulisation s'accompagnera de toux.

La formation d'une caverne tuberculeuse primaire au niveau du chancre d'inoculation est une complication plus rare.

Dans ces deux cas l'enfant est le plus souvent incapable de cracher, mais si un prélèvement des sécrétions évacuées dans les bronches (par fibroscopie) ou dégluties (par tubage gastrique) est examiné, **des bacilles sont retrouvés à l'examen direct.**

Des complications locales tardives sont celles des séquelles : au cours de l'évolution sans traitement l'adénopathie peut avoir comprimé une bronche lobaire ou segmentaire provoquant un trouble de ventilation. La zone pulmonaire, mal ventilée, devient le siège de **bronchectasies**, source de surinfections bronchiques et d'hémoptysies récidivantes. Le tableau le plus complet de ce type de séquelles est la « **maladie du hile** » ou « syndrome du lobe moyen » associant atélectasie, bronchectasies, calcifications hilaires et des hémoptysies récidivantes. Sur les radiographies de face et de profil on observe une opacité systématisée rétractile, très dense à bords concaves, présentant en son sein quelques images claires ainsi que des calcifications hilaires du même côté.

III.2- Les tuberculoses aiguës

Ce sont des complications précoces de la primo-infection (dans les 2 à 10 mois). Secondaires à la dissémination hémotogène de bacilles de la primo-infection, elles se voient à tous les âges, mais surtout chez les jeunes enfants non vaccinés par le BCG, en particulier avant l'âge de 2 ans. Elles sont graves, et souvent mortelles lorsque le diagnostic est tardif.

III.2.1 La méningite tuberculeuse

Les signes cliniques de début de la méningite sont parfois très frustes, en particulier chez un enfant de moins de 5 ans. Il ne joue plus, devient irritable, se plaint de céphalées et présente des vomissements. Plus tard l'apparition de troubles de la conscience, d'un strabisme avec ou sans raideur méningée doit faire évoquer une méningite tuberculeuse, surtout si cet enfant n'est pas vacciné au BCG. La ponction lombaire doit être faite immédiatement. A un stade encore plus tardif, le diagnostic de méningite est évident : le malade est couché en chien de fusil avec une photophobie et une importante raideur méningée, ou il est déjà dans le coma et est couché sur le dos avec les jambes tendues et raides. A ce stade, la guérison est rare. Lorsqu'elle est obtenue, elle laisse d'importantes séquelles fonctionnelles : paralysies, surdité, cécité . . .

La radiographie du thorax peut être normale ou au contraire révéler des images évoquant une primo-infection ou une image caractéristique de miliaire.

L'examen du fond d'œil est difficile chez l'enfant : il peut montrer des tubercules choroïdiens caractéristiques.

La ponction lombaire est l'élément décisif : le LCR est clair ou opalescent, hypertendu, riche en cellules lymphocytaires, le taux de glucose est abaissé. Le taux d'albumine est augmenté (0,6 à 2 g/l), d'autant plus élevé que le pronostic est mauvais.

L'examen bactériologique du LCR (microscopie et surtout culture), de préférence sur trois prélèvements différents recueillis après ponction lombaire ou sous occipitale, permet d'identifier le bacille de la tuberculose dans la majorité des cas, mais bien après la décision

thérapeutique.

En effet, le traitement doit être commencé immédiatement sans attendre les résultats des cultures du LCR (si cet examen est possible pour une confirmation à posteriori), ni même le résultat du test tuberculinique, qui est souvent négatif.

Point pratique :

Une forte albuminorachie avec hypercellularité lymphocytaire du LCR d'un malade présentant une méningite à liquide clair sont le plus souvent des arguments suffisants pour décider d'administrer un traitement antituberculeux, surtout s'il s'agit d'un enfant de moins de 5 ans, non vacciné au BCG et/ou vivant au contact d'un tuberculeux pulmonaire.

Si les arguments de présomption sont insuffisants, devant le risque vital, le traitement antituberculeux sera entrepris sauf si l'on dispose d'éléments suffisants permettant de confirmer une autre étiologie de la méningite. Le diagnostic différentiel se fera avec les autres méningites à liquide clair les plus fréquentes chez l'enfant :

- la méningite bactérienne insuffisamment traitée ;
- la méningite à méningocoque ;
- les méningites virales ;
- les réactions méningées discrètes (« méningisme ») au cours des infections chez l'enfant.

Critères de diagnostic différentiel des méningites à liquide clair de l'enfant

| ETIOLOGIES | SIGNES CLINIQUES | ALBUMINORACHIE G/L | CELLULARITÉ DU LCR/MM ³ | EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE |
|--|--|--------------------|------------------------------------|--|
| Tuberculeuse | Début progressif 1 à 2 semaines | 0,6 à 2 | Lymphocytes 30 à 300 | Examen direct négatif Culture positive dans 90% des cas |
| Virales | 1 à 2 jours (oreillons ou autre virose) | 0,2 à 0,3 | Lymphocytes 200 à 1000 | Négatif |
| Bactérienne insuffisamment traitée | Syndrome méningé atténué | > à 0,8 | Polynucléaires altérés | Germes parfois (examen direct et culture) |
| Méningocoque | Rhinopharyngite Herpès Purpura | 0,4 à 0,5 | Polynucléaires altérés : 200 à 500 | Méningocoques intra et extracellulaires |
| « Méningisme » au cours des infections | Syndrome méningé fruste | 0,2 à 0,3 | Moins de 10 | Absence de germes |

III.2.2 La miliaire aiguë tuberculeuse

Elle peut survenir dans les premières semaines qui suivent la primo-infection ; elle se manifeste comme une maladie générale sévère évoquant une typhoïde : fièvre en plateau à 39–40°C avec torpeur, vomissements et diarrhée. Mais contrairement à la typhoïde, il n'existe ni taches rosées lenticulaires sur l'abdomen, ni splénomégalie, et le pouls est accéléré (il n'y a pas de dissociation entre le pouls et la température), ce qui permet d'éliminer ce diagnostic. Il existe par contre des signes respiratoires d'appel : une dyspnée avec cyanose et parfois une détresse respiratoire.

Une radiographie de face de bonne qualité permet d'établir le diagnostic de miliaire devant des opacités micronodulaires toutes de la même taille, réparties de façon homogène à l'ensemble du parenchyme pulmonaire. Il existe parfois d'autres lésions telles une adénopathie médiastinale de primo-infection, une confluence de nodules ou des bulles d'emphysème.

Chez l'enfant la dissémination des nodules à d'autres organes est constante. On recherchera cette dissémination hématogène par le fond d'œil et la ponction lombaire sera faite même en l'absence de tout signe d'appel méningé.

L'IDR à la tuberculine est un très bon argument de présomption lorsqu'elle est positive, mais elle est négative dans la majorité des cas.

Le diagnostic doit se fonder sur les arguments de présomption et le traitement décidé rapidement, après avoir éliminé les autres causes de miliaire aiguë fébrile de l'enfant (essentiellement la miliaire virale et la miliaire staphylococcique), car surtout en cas d'association avec une méningite le pronostic vital et fonctionnel dépend directement de la précocité du traitement.

Point pratique :

Une miliaire aiguë fébrile (dont l'origine staphylococcique ou virale n'a pas été établie) survenant chez un enfant doit être considérée et traitée comme tuberculeuse surtout si cet enfant n'a pas été vacciné par le BCG et/ou qu'il vit au contact d'un tuberculeux pulmonaire.

III.3- La tuberculose pulmonaire post-primaire

La tuberculose post-primaire est une tuberculose survenant à partir de bacilles de la primo-infection restés quiescents et qui se multiplient à la faveur d'une diminution des moyens de défense de l'organisme. Ce type de tuberculose, accident tardif de la primo-infection, survient le plus souvent chez l'adulte, mais peut survenir chez l'enfant particulièrement s'il souffre de malnutrition.

Elle se manifeste par les mêmes signes que la tuberculose pulmonaire commune de l'adulte. La radiographie thoracique permet de distinguer **des formes non cavitaires** : opacités en nappes parsemées de nodules plus denses ou opacités lobaires massives, et **des formes cavitaires** où des cavernes typiques sont associées aux images non cavitaires. Les

lésions pulmonaires peuvent être associées à une adénopathie médiastinale (forme médiastino pulmonaire), ou pleurale (forme pleuro-pulmonaire) ou toucher l'ensemble de l'appareil respiratoire (forme médiastino-pleuro-pulmonaire).

Le diagnostic de certitude de la tuberculose peut être fait dans 50 à 80% des cas si l'on peut procéder à des examens directs et à la culture de trois échantillons de crachats recueillis après expectoration matinale (seulement chez le grand enfant capable de ramener par un effort de toux une véritable expectoration) ou après tubage gastrique (chez tous les autres enfants).

Si l'on ne dispose pas de ces moyens diagnostiques, la décision du traitement se fera sur des arguments de présomption :

- notion de contagé familial ;
- test tuberculique positif ;
- absence d'hyperleucocytose et de polynucléose sanguines ;
- aucune amélioration clinique et/ou radiologique après un traitement par un antibiotique non spécifique.

Contrairement aux formes aiguës où le traitement doit être décidé en urgence, le pronostic vital n'est généralement pas en jeu, et le médecin peut prendre le temps d'éliminer les autres diagnostics différentiels, en particulier les infections respiratoires aiguës, avant de décider d'un traitement antituberculeux.

III.4- Les tuberculoses extra-pulmonaires

La dissémination hématogène des bacilles de primo-infection est à l'origine de toutes les tuberculoses extra-pulmonaires (TEP). Chez l'enfant, les formes les plus graves de TEP sont la méningite et la miliaire aiguë généralisée ; les formes les plus fréquentes sont celles des ganglions périphériques, du squelette, des séreuses.

La tuberculose des ganglions périphériques est la plus fréquente et représente environ 50% des TEP de l'enfant.

Les tuberculoses ostéo-articulaires sont au deuxième rang des TEP de l'enfant et surviennent dans les premières années qui suivent la primo-infection.

Les tuberculoses des séreuses : la tuberculose pleurale et la péricardite sont rares chez l'enfant, par contre la péritonite à forme ascitique est relativement fréquente, en particulier chez les filles entre 10 et 14 ans. Les formes localisées au petit bassin ou « pelvi-péritonite » peuvent être à l'origine de stérilité par obstruction tubaire.

Critères de diagnostic de la tuberculose de l'enfant

| CATÉGORIES | CRITÈRES DE PRÉSUMPTION | DIAGNOSTIC DE CERTITUDE |
|--|--|--|
| Primo-infection | Adénopathie médiastinale avec ou sans chancre d'inoculation IDR positive | Culture de crachats positive (rare seulement si fistulisation de l'adénopathie dans la bronche) |
| Tuberculose pulmonaire primaire | Cavité pulmonaire avec adénopathie médiastinale | BAAR à l'examen direct et à la culture (tubage gastrique) |
| Méningite tuberculeuse | Syndrome méningé, strabisme, parfois image miliaire et tubercules choroïdiens LCR clair : albuminorachie et lymphocytose | Culture LCR positive |
| Miliaire | Altération état général Image typique de miliaire Signes de dissémination (tubercules choroïdiens, méningite) | Culture (liquide pleural, LCR . . .) ou biopsie d'une autre lésion (foie, plèvre . . .) |
| Tuberculose pulmonaire post primaire | Lésions radiologiques polymorphes avec ou sans cavités IDR positive | Examen direct et culture positive des crachats (tubage gastrique) |
| Autres (épanchement tuberculeux extra-pulmonaires) | Tableau radio-clinique IDR positive Examen cytochimique des épanchements (richesse en albumine et lymphocytose prédominante) | Culture positive (épanchements séro-fibrineux ou pus) Biopsie des tissus (culture et examen anatomo-pathologique) |

III.5- Conclusion

Le diagnostic de la tuberculose de l'enfant nécessite une analyse rationnelle d'éléments clefs incluant les symptômes, des signes cliniques variables selon les différentes localisations, la notion de contagion, la réaction à la tuberculine et occasionnellement la mise en évidence de bacilles ou de lésions anatomopathologiques spécifiques.

Dans un grand nombre de cas, les tuberculoses de l'enfant sont bénignes et peuvent guérir même sans traitement. Il existe cependant un risque non négligeable de développement d'une autre forme de tuberculose dans l'avenir. Dans une minorité de cas les enfants présentent des tuberculoses disséminées qui sont souvent mortelles ou lourdes de séquelles si un traitement précoce n'est pas entrepris.

IV- TRAITEMENT

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

IV.1-Médicaments antituberculeux essentiels

Les médicaments antituberculeux essentiels sont au nombre de cinq (Annexe 5) :

- Isoniazide
- Rifampicine
- Pyrazinamide
- Streptomycine
- Ethambutol

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

Aucun d'entre eux n'est suffisamment efficace pour détruire tous les bacilles tuberculeux se trouvant chez un malade ; c'est pourquoi l'association de plusieurs médicaments antituberculeux est indispensable pour obtenir la guérison définitive d'un malade.

IV.2-Mode d'action des médicaments antituberculeux essentiels

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

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

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

Les bacilles quiescents ou persistants dans les tissus à **multiplication très lente par poussée**. Leur multiplication est stoppée, mais ils restent vivants. Ils sont capables de reprendre leur activité et de se multiplier dès que les défenses immunitaires diminuent.

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

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

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

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

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

Les seuls médicaments qui détruisent les bacilles persistants et qui ont une **action stérilisante** sont **la rifampicine** et **le pyrazinamide**. Ces médicaments sont toujours employés dans la chimiothérapie de courte durée.

Point pratique :

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

IV.3-Posologie des médicaments antituberculeux essentiels

Il faut impérativement poser l'enfant pour calculer la posologie en fonction du poids.

Comme chez l'adulte les médicaments oraux doivent être administrés quotidiennement, le matin à jeun en une seule prise. la posologie des médicaments antituberculeux recommandés par l'OMS chez l'enfant est la suivante :

Isoniazide : 4 à 6 mg/kg tous les jours ou 8 à 12 mg/kg 3 fois par semaine.

Rifampicine : 8 à 12 mg/kg tous les jours ou 3 fois par semaine.

Pyrazinamide : 20 à 30 mg/kg tous les jours ou 30 à 40 mg/kg 3 fois par semaine.

Ethambutol : 15 à 20 mg/kg tous les jours ou 3 fois par semaine.

Streptomycine : 12 à 18 mg/kg tous les jours ou 83 fois par semaine.

Pour faciliter la prescription des traitements quotidiens recommandés par le programme nationale, le tableau I indique la quantité de médicaments (combinés ou séparés) à prescrire selon le poids des enfants.

Tableau I: la prescription des médicaments antituberculeux chez l'enfant pour les traitements quotidiens.

| Poids de l'enfant en kg | Phase initiale 2 mois | | | Phase d'entretien 4 mois |
|-------------------------|------------------------------------|---------------|----------------|-------------------------------|
| | RHZ cp pédiatrique 60/30/150 | S amp 1 gr | E cp 400 mg | RH cp pédiatrique 60/30 |
| 7 | 1 | 0.15 | - | 1 |
| 8-9 | 1+ ½ | 0.20 | - | 1+ ½ |
| 10-14 | 2 | 0.20 | - | 2 |
| 15-19 | 3 | 0.25 | 1 | 3 |
| 20-24 | 4 | 0.33 | 1 | 4 |
| 25-29 | 5 | 0.50 | 1+ ½ | 5 |

IV.4-Les régimes thérapeutiques:

Chez les enfants de moins de 5 ans l'ETHAMBUTOL ne doit pas être prescrit.

Les formes aiguës de tuberculose de l'enfant (méningite et miliaire aiguë) seront dans tous les cas un par le régime 2 SRHZ/4 RH et ce quelle que soit l'âge de l'enfant.

⇒ Régime 2 SRHZ/4 RH :

- Enfant de moins de 5 ans :
 - Tuberculose pulmonaire commune
 - Miliaire aiguë
 - Méningite
 - Tuberculose ostéo-articulaire, rénale, péricardique.
- Enfant de 5 ans et plus :
 - Miliaire aiguë
 - Méningite

⇒ Régime 2 ERHZ/4 RH :

- Enfant de 5 ans et plus :
 - Tuberculose pulmonaire commune

- Tuberculose ostéo-articulaire, rénale, péricardique.

⇒ **Régime 2 RHE/4 RH :**

Appliqué quel que soit l'âge de l'enfant dans les formes suivantes:

- Adénopathies médiastinales simple ou avec des troubles de la ventilation
- Tuberculose des séreuses: plèvre, péritoine
- adénites superficielles
- Autres localisations respiratoire.

IV.5-Le choix des régimes thérapeutiques

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

IV.5.1 Prévenir l'émergence de souches résistantes

• Associer les antituberculeux

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

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

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

Point pratique :

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

• **Utiliser des régimes différents selon les antécédents thérapeutiques**

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

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

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

Point pratique :

L'utilisation adéquate de régimes standardisés pour les primo traitement et les retraitement est la meilleure façon de prévenir l'apparition des cas de tuberculoses pulmonaires à bacilles multirésistants.

IV.5.2 Déterminer les catégories de traitement

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

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

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

groupes de patients définis de la manière suivante :

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

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

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

IV.5.3 Choisir des régimes thérapeutiques standardisés en fonction de la catégorie de traitement

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

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

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

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

IV.6-La prise en charge du malade

La prise en charge d'un malade comporte différentes activités dont dépend le succès du traitement.

IV.6.1 Etablir un bilan pré thérapeutique

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

• Préciser le type de tuberculose

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

• Préciser les antécédents thérapeutiques

L'interrogatoire doit être précis à la recherche d'un traitement antérieur de tuberculose. En cas de doute l'interrogatoire est repris avec attention ; on demandera au malade s'il n'a pas une carte de traitement qui lui a été fourni par un autre service. S'il s'agit d'un malade déjà traité, il est nécessaire de préciser le traitement qu'il a réellement reçu : primo traitement (échec, rechute après guérison ou reprise évolutive après une interruption de traitement) ou encore après retraitement.

• Identifier les facteurs pouvant compliquer la maladie ou le traitement

- Chez une femme, il est important de savoir si elle est enceinte, si elle allaite ou si elle est sous contraception orale.
- Rechercher l'existence d'une maladie concomitante connue, en particulier diabète sucré, néphropathie chronique, SIDA ou épilepsie.
- Détecter un diabète sucré méconnu, une insuffisance rénale ignorée, une insuffisance hépatique ignorée en cas d'antécédent ictérique et, dans les populations à forte prévalence VIH, lorsque c'est possible, conseiller au malade un examen sérologique pour détecter l'infection VIH.

IV.6.2 Prescrire et surveiller la chimiothérapie

• Prescrire la chimiothérapie

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

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

Maladie chronique du foie : le pyrazinamide est contre-indiqué ; les régimes

thérapeutiques recommandés sont 2SHRE/4RH ou 2SHE/10HE.

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

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

• **Assurer la compliance du malade au traitement :**

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

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

L'éducation sanitaire du malade et de sa famille est indispensable, et doit être renouvelée à la faveur de chaque contact du malade avec un des membres du personnel de santé afin d'encourager le malade à suivre régulièrement son traitement.

• **Surveiller l'efficacité du traitement par les contrôles bactériologiques**

En cas de tuberculose pulmonaire, l'efficacité du traitement se mesure par des examens de contrôle bactériologique faits aux échéances suivantes : **A la fin de la phase initiale la négativation de l'expectoration est observée dans la majorité des cas. Si le frottis est encore positif la phase initiale pourra être prolongée d'un mois.**

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

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

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

échec.

En cas de tuberculose extra-pulmonaire, la surveillance est essentiellement clinique. Un avis spécialisé est parfois nécessaire.

Effets indésirables en fonction des symptômes

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

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

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

Point pratique :

Les malades présentant un effet indésirable doivent être présentés au médecin responsable du traitement.

IV.6.3 Décider éventuellement d'autres mesures thérapeutiques

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

• **Corticothérapie**

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

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

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

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

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

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

• **Traitements locaux médicaux ou chirurgicaux**

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

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

Une intervention chirurgicale est rarement indiquée : tuberculome du cerveau, tuberculose pulmonaire chronique peu étendue avec des bacilles multirésistants, pyopneumothorax chronique, bronchectasies étendues, aspergillome intracavitaire, sténose urétérale, rein détruit.

Un traitement orthopédique en cas de tuberculose des grosses articulations : immobilisation plâtrée, arthrodèse.

IV.6.4 Dépister et prendre en charge les sujets-contacts

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

V- PREVENTION

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

V.1- Principaux « groupes à risque »

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

V.1.1 Les groupes les plus exposés à des sources de contamination

• Dans l'entourage des malades

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

• Dans les structures sanitaires

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

V.1.2 Les groupes ayant une baisse de l'immunité

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

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

Toxicomanies et alcoolisme sont des habitudes qui favorisent la baisse des défenses générales de l'organisme.

V.1.3 Les démunis et les marginaux

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

V.1.4 Les migrants et les réfugiés venant des pays à haute prévalence de tuberculose

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

V.1.5 Les sujets ayant des séquelles étendues de tuberculose non traitée

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

V.2- Les mesures de prévention

V.2.1 Le traitement des tuberculeux pulmonaires à frottis positifs

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

V.2.2 La chimioprophylaxie

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

V.2.3 Les mesures diminuant les contaminations iatrogéniques

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

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

V.2.4 La vaccination BCG

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

• Qui vacciner ?

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

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

• Comment vacciner ?

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

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

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

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

La vaccination BCG étant la première des vaccinations du PEV, elle doit être faite selon le calendrier recommandé dans chaque pays. Mais lorsque la vaccination n'a pas été faite comme prévu par le calendrier, elle peut être faite plus tard et éventuellement en même temps qu'une autre vaccination. En effet, il est possible d'effectuer le même jour, mais pas au même

endroit du corps que d'autres vaccinations, car elles gardent la même efficacité avec les mêmes suites que si chacune d'elle était faite isolément. Depuis 1984, l'OMS a fait les recommandations suivantes :

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

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

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

• Comment évolue la lésion vaccinale ?

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

• Quelles sont les complications de la vaccination ?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Point pratique :

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

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

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

V.3- Conclusion

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

La chimioprophylaxie a des indications limitées, individuelles et s'applique surtout aux enfants de moins de 5 ans vivant au contact d'une source d'infection. On ne peut l'étendre à d'autres groupes si on peut en assurer la compliance et la surveillance.

La vaccination BCG protège des tuberculoses aiguës graves de l'enfant ; la politique vaccinale est variable selon les contextes épidémiologiques.

VI- EPIDEMIOLOGIE

| | | | | | | |
|------------------------------|--------------|---|----------------|--------------|-----------------|----------------|
| N° 1 | | 13/08/2005 | A. B. | 5 ans | masculin | vacciné |
| Antécédent | famil | père | TBC pulmonaire | | | |
| | | mère | RAS | | | |
| | pers | Une masse inguinale. | | | | |
| Diagnostic | | Adénopathie inguinale droite tuberculeuse | | | | |
| Clinique | | Macules disséminées au niveau de la région inguinale droite. | | | | |
| Bilan demandé | | FNS - Glycémie - Urée - Créa - TP -VS - bilan d'hémostase - Biopsie - Téléthorax – tubage gastrique | | | | |
| Résultat | | FNS: GR= 6M éléments/mm³ GB=13600 éléments/mm³ Ht=37.2 % Hb= 11.4 g/dl Glycémie = 0.82 g/l Urée = 0.21 mg/l Créa = 4.6 Mg/l TP = 88 % TCK = 44.8 Fibrinogène = 2.85g/l | | | | |
| Biopsie ganglionnaire | | <ul style="list-style-type: none"> • Macroscopie: 3nodules de 2 à 3.5 cm de diamètre, aspect hétérogène. • Microscopie: - destruction de l'architecture avec follicule de taille variable centré par la nécrose caséuse. - Nombreuses cellules géantes de type Langhans • Conclusion: l'aspect de 3 adénites tuberculeuses. | | | | |
| Evolution | | 14/08/05: patient conscient coopérant, état générale conservé, tégument normocoloré, T° 36°, Téléthorax sans particularité. 15/08/05: tubage gastrique faite à la recherche de BK. | | | | |
| Traitement | | ? | | | | |

| | | | | | | |
|------------------------------|--------------|--|--------------|--------------|-----------------|----------------|
| N°2 | | 07/09/2005 | B. D. | 7 ans | masculin | vacciné |
| Antécédent | famil | père | RAS | | | |
| | | mère | RAS | | | |
| | pers | RAS. | | | | |
| Diagnostic | | Adénopathie latérocervicale. | | | | |
| Clinique | | Le début de trouble semble remonté à 3 mois marqué par des adénopathie sous angulo-maxillaire. | | | | |
| Bilan demandé | | FNS - FSP - CRP - Bilan rénal et hépatique - Biopsie - Téléthorax - ECG - ECBU. | | | | |
| Résultat | | FNS: <u>07/09/2005</u> GR=7M éls/mm³ GB=13000 éls/mm³ Lymph = 4420 éls/mm³ <u>10/09/2005</u> GB=19300 éls/mm³ Lymph = 6270 éls/mm³ CRP: négatif ECBU: négatif ECG: Rythme sinusal irrégulier FC= 84 C/mn, hypokaliémie, troubles de repolarisation. | | | | |
| Biopsie ganglionnaire | | <ul style="list-style-type: none"> • Macroscopie: formation nodulaire de 10 à 15 mm de consistance molle inclus partiellement. Microscopie: - parenchyme ganglionnaire siège de nombreux follicules de cellules épithéloïde, noyau allongé vésiculeux maillée à des cellules géantes multinucléés de type Langhans. Cerne un carcinome lymphocytaire. Conclusion: histopathologie d'une adénite granulomateuse d'allure tuberculeuse. | | | | |
| Evolution | | 14/08/05: patient conscient coopérant, état générale conservé, tégument normocoloré, T° 36.6°, TA= 11/05. | | | | |
| Traitement | | RHZ: 60, 30, 150 3cp le matin à jeun pendant 2 mois. Antalgique antipyrétique. Changement de pansement 1 /2j Kaligon : 1 c à m 3x / j | | | | |

| | | | | | | |
|------------------------------|--------------|---|--------------|---------------|----------------|----------------|
| N° 3 | | 23/06/2005 | M. I. | 14 ans | féminin | vacciné |
| Antécédent | famil | père | RAS | | | |
| | | mère | RAS | | | |
| | pers | Appendicectomie + maladie hépato – rénale. | | | | |
| Diagnostic | | Suspicion de TBC péritonéal. | | | | |
| Clinique | | RAS | | | | |
| Bilan demandé | | FNS - Urée - Créa – TGO –TGP –FO - Audiogramme – Biopsie péritonéal. | | | | |
| Résultat | | FNS: GR= 5.75 M éls/mm³ GB=5980 éls/mm³ Hb= 12.2 g/dl Urée = 0.24 mg/l. Créa = 4.9 Mg/l. | | | | |
| Biopsie ganglionnaire | | Aspect histologique d'une appendicite granulomateuse de type tuberculeuse, l'aspect cytologique d'une lymphocytose compatible avec une TBC. Examen direct de BK: absence de BAAR. | | | | |
| Traitement | | <u>1- Spécifique:</u> 2 RHZ + 4 RH 3cp Le Matin A Jeun <u>2- TRT Corticoide:</u> Contencyl Cp 5 Mg (Dose 1mg/Kg/J) Pendant 6 Semaines : <u>a.</u> 3 Semaine TRT d'attaque:5cp à 8 ^h .00 - 4cp à 16 ^h .00 . <u>b.</u> 3 Semaine TRT d'entretien:dégression de 1cp chaque semaine <u>3- TRT adjuvant:</u> <u>a.</u> Regime sans sel . <u>b.</u> KCl (2mg/kg/j) 1 c à m 3x / j. <u>c.</u> Phosphalugel 1 c à m 2x / j. <u>4- Surveillance:</u> <u>a.</u> Tolérance des effets secondaires de TRT. <u>b.</u> FC – FR – T° | | | | |

| | | | | | | |
|------------------------------|--------------|---|--------------|---------------|----------------|----------------|
| N°4 | | 2004 | M. H. | 10 ans | féminin | vacciné |
| Antécédent | famil | père | asthmatique | | | |
| | | mère | RAS | | | |
| | pers | RAS. | | | | |
| Diagnostic | | Adénopathie cervicale | | | | |
| Clinique | | <p>Le début de trouble semble remonté à 2 mois marqué par l'apparition de deux adénopathies cervicales, une toux, sueur nocturne, perte de poids (non chiffré), fièvre.</p> <p>Le malade a consulté en externe où il a reçu un Trt (ATB+ AINS) mais sans efficacité d'où son orientation au niveau de notre service.</p> <p>L'examen clinique montre adénopathie cervicale bilatérale, matité au niveau de lobe inférieur droit du poumon</p> | | | | |
| Bilan demandé | | FNS - bilan biochimique - bilan hépatique - IDRT - Biopsie - Téléthorax - Tubage gastrique -TDM thoracique. | | | | |
| Résultat | | <p>Téléthorax: élargissement du médiastin avec trouble de ventilation à type d'atélectasie du lobe inférieur droit faisant évoquer une image suspecte.</p> <p>IDRT: positive à 13 mm.</p> <p>Tubage gastrique : négatif.</p> <p>TGO et TGP = 300</p> <p>LDH = 600 puis 450</p> <p>Le reste du bilan est normale.</p> | | | | |
| Biopsie ganglionnaire | | Positive. | | | | |
| Traitement | | RHZ: 150, 75, 400 2cp le matin à jeun pendant 2 mois. | | | | |

| | | | | | | |
|----------------------|--------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|
| N°5 | | 11/09/2005 | D. W. | 2.5 ans | féminin | vacciné |
| Antécédent | famil | père | TBC pulmonaire | | | |
| | | mère | RAS | | | |
| | pers | RAS | | | | |
| Diagnostic | | Tuberculose latente suite a une IDRT +. | | | | |
| Clinique | | Etat générale conservé, T° 36.5°, poids 13Kg, taille 94cm, examen physique normale. | | | | |
| Bilan demandé | | FNS - VS - Urée - Créa - TGO - TGP - ECBU- IDRT - Téléthorax – FO. | | | | |
| Résultat | | FNS: GR=5.83Méls/mm³ GB=7200 éls/mm³ Ht=39 % Hb=11.7g/dl Urée = 0.44 mg/l Téléthorax: normale. ECBU: négatif FO: aspect normal, pas de tubercule de BOUCHER, papille bourdant. | | | | |
| Evolution | | 12/09/05: patient conscient coopérant, état générale conservé, tégument normocoloré, Téléthorax sans particularité, FO normale. | | | | |
| Traitement | | Patient sous traitement antituberculeux | | | | |

| | | | | | | |
|----------------------|--------------|--|--------------|---------------|----------------|----------------|
| N°6 | | 04/09/2005 | J. F. | 12 ans | féminin | vacciné |
| Antécédent | famil | père | RAS | | | |
| | | mère | RAS | | | |
| | pers | RAS | | | | |
| Diagnostic | | Tuberculose abdominale. | | | | |
| Clinique | | Ascite minime, altération de l'état générale (MPC stade III), fièvre 40, douleur abdominale, brûlure digestive et rétrosternale. | | | | |
| Bilan demandé | | FNS - VS - bilan d'hémostase - bilan rénale- bilan hépatique – ionogramme sanguin – ECBU – ECG – IDRT – Echo rénale – Hémoculture. | | | | |
| Résultat | | <p>04/09/05: Bilan d'hémostase: TP=72% TCK=50.7s Fibrinogène=3g/l CRP=22mg/l ECG normal</p> <p>05/09/05: ECBU: aspect jaune citrin claire, chimie négatif, ECBU négatif</p> <p>06/09/05: VIDAL négatif, IDRT négatif. C3= 51mg/dl Echo abdominal: rein, foie, pancréas, rate d'aspect échogène normale. L'existence d'un épanchement liquidien péritonéal de moyen abondance (ascite). bilan d'hémostase: TP=81% Fibrinogène=3.84g/l FNS: GR=3.75M éls/mm³ GB=5230éls/mm³ Ht=29.5 % Hb=8.9g/dl VS= 25mm à la 1^h</p> <p>10/09/05: Echo abdominal: echostructure homogène, élargissement circonférentiel de la zone intestinale, HPM type 2 homogène.</p> <p>12/09/05: ponction d'ascite: Etude Cytologique du liquide: liquide hématique, renfermant des PNN et quelque éléments cellulaires de nature lymphoïde à noyau basophile de contour irrégulier</p> | | | | |

| | |
|---------------------------------------|---|
| | <p>Conclusion:processus lymphomatose</p> <p>14/09/05: scintigraphie osseuse: normale.</p> <p>TDM du rachis, abdomen, thorax, et crâne: HPM homogène, ADP cœliomésentérique , ascite de moyen abondance, et petite épanchement pleurale liquidien.</p> <p>17/09/05: Bilan d'hémostase: TP=72% TCK=58.9s II=50% V=100% VII=60% VIII=120% X=55% ⇒ déficit en facteur Vit K dépendant.</p> |
| <p>Evolution et Traitement</p> | <p>04/09/05: Patient en état générale modérément altéré . TA=11.9/7.2, T°= 38.5°, FC= 90 bat/mn. Radiologie du poignet gauche pas de retard d'age osseux. CAT:Ampi 1g 4x/j.</p> <p>05/09/05: Patient présent un syndrome infectieux à 40°, douleur à l'éboulement, brûlure mictionnelle. CAT: Claforan 820mg 4x/j en IVD. Genta 100mg en IVL dans 50 cc de SSI 1x/j à midi.</p> <p>10/09/05: Patient en état générale modérément altéré . T°= 37.4°, selles noirâtres. CAT: Trt Anti TBC: RHZ (75/150/400 1,5cp le matin).</p> <p>18/09/05: Patient en état générale modérément altéré. Aperyitique CAT: Trt Anti TBC: RHZ + prednisone Kaligon 1 c à c 3 x/j</p> <p>19/09/05: Patient en état générale modérément altéré. Aperyitique CAT: Trt Anti TBC: RHZ + prednisone.</p> |

VII- CONCLUSION

La tuberculose est l'un des problèmes majeurs de santé publique. C'est pourquoi il est nécessaire que chacun des acteurs impliqués dans la lutte antituberculeuse soit capable d'assurer ses responsabilités médicales et sociales.

Les étudiants en médecine d'aujourd'hui sont les médecins de demain. Ils auront un rôle central dans l'animation des équipes sanitaires qui appliqueront les programmes nationaux antituberculeux dans les prochaines années.

C'est de leurs compétences professionnelles que dépend l'avenir de ces programmes. Puisse ce manuel contribuer à l'acquisition des compétences médicales qu'exige la société des « médecins du futur ».

VIII-LES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche technique sur la pratique et la lecture d'un test tuberculinique

Le test tuberculinique recommandé est standardisé :

• **Tuberculines purifiées les plus utilisées :**

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

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

• **Matériel nécessaire :**

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

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

• **Technique d'injection :**

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

- Si l'injection a été faite correctement en intradermique, le produit est injecté difficilement et il se forme autour de la pointe de l'aiguille une papule dermique blanche surélevée donnant un aspect de « peau d'orange ». Si cette papule n'apparaît pas c'est que l'aiguille n'est pas à l'intérieur du derme : il faut retirer l'aiguille et faire une nouvelle injection.

• **Lecture du test :**

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

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

- soit la peau est normale,

- soit elle est surélevée par une papule plus ou moins rouge en son centre.

Cette papule est parfois entourée d'une grande aréole rouge ou surmontée de quelques phlyctènes.

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

• **Interprétation du résultat**

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

Annexe 2 : Recueil, conservation et transport des crachats

Recueil

- Les crachats doivent être recueillis en plein air ou dans une pièce largement ventilée réservée à cet effet, le plus loin possible d'autres personnes.
- Une personne entraînée doit expliquer au malade comment tousser pour ramener une expectoration qui vient du plus profond des poumons.
- Cette personne doit ouvrir le crachoir, se placer derrière le malade et lui demander de cracher en rapprochant ses lèvres du crachoir.
- Contrôler la qualité et la quantité de crachat collecté (2 à 3 ml de crachat contenant des particules solides).
- Fermer le crachoir de façon étanche.
- Se laver les mains à l'eau et au savon avant de donner au malade un nouveau crachoir qu'il doit rapporter avec son prélèvement le lendemain au centre.
- S'assurer que le malade a compris comment il doit recueillir ses crachats le lendemain matin et comment bien fermer le crachoir.

Conservation et transport des crachats

Si les crachats ne sont pas examinés sur place, ils doivent être envoyés à un laboratoire. Le transport doit avoir lieu tous les jours ou au moins 1 ou 2 fois par semaine. Pour la conservation et le transport, des boîtes spéciales pouvant contenir 10 à 20 crachoirs sont utilisées. Les règles suivantes doivent être suivies :

- Chaque crachoir doit être soigneusement identifié par une étiquette portant le nom, le prénom et le numéro du registre.
- La boîte avec les crachoirs doit être gardée dans un endroit aussi frais que possible. S'il est prévu de faire des cultures à partir de ces échantillons, ils doivent être conservés au réfrigérateur à +4°C.
- Une liste comportant le nom des malades et les renseignements sur les malades doit accompagner la boîte de transport.

NB : Si l'on désire envoyer des frottis fixés au lieu des échantillons de crachats, les frottis fixés réalisés et fixés au niveau du centre de santé peuvent être adressés au laboratoire de

microscopie pour lecture. Mais les résultats actuellement obtenus dans les pays appliquant cette technique sont peu encourageants.

Annexe 3 : Réalisation des frottis et coloration de Ziehl-Neelsen

• Identification des lames

- Prendre une lame neuve et graver avec le diamant marqueur, le numéro d'identification du crachat sur une extrémité de la lame en utilisant la liste d'accompagnement des échantillons
- Préparer ainsi une lame pour chaque échantillon (pas plus de 10 à 12 crachats à la fois)

• Préparation des frottis

- Prendre chaque lame par la partie où est gravé le numéro, la poser à cheval sur un support lame la partie gravée tournée vers soi
- Prendre le crachoir correspondant au numéro de la lame, l'ouvrir et poser le crachoir à droite du support de lames et poser à côté son couvercle
- Passer l'anse métallique à la flamme en la portant au rouge et la laisser refroidir
- Prélever une parcelle de crachat en choisissant si possible une parcelle purulente
- Faire un frottis aussi fin que possible de 2cm ¥ 1cm sur la lame
- Placer la lame sur le séchoir
- Flamber l'anse métallique pour la stériliser avant de prendre un autre crachoir
- Préparer les autres lames de la même façon

• Séchage

- Laisser sécher les frottis à l'air pendant au moins 15 minutes (15 à 30min). Ne pas utiliser la flamme pour sécher le frottis

• Fixation

- Prendre avec une pince chaque lame par sa partie gravée, frottis tourné vers le haut
- Passer la lame 3 fois (en 3 à 5 secondes) à travers la flamme du bec bunsen ou de la lampe à alcool
- Replacer la lame sur le séchoir propre

• Coloration

- Placer les lames sur le porte-lame, frottis tournés vers le haut, bords séparés
- Couvrir les lames avec de la fuchsine phéniquée de Ziehl. La fuchsine doit être filtrée au travers d'un filtre en papier placé dans un entonnoir au-dessus des lames
- Chauffer sous les lames, très doucement, jusqu'à émission de vapeur avec un tampon monté à l'extrémité d'une baguette métallique et imbibé d'alcool à brûler. En aucun cas le colorant ne doit bouillir ou se dessécher sur la lame
- Laisser agir le colorant chaud pendant 3 minutes

- Répéter deux fois le chauffage du colorant

• **Décoloration***

- Rincer chaque lame séparément à l'eau du robinet jusqu'à ce que le colorant libre soit entraîné

- Replacer toutes les lames sur le porte-lame et couvrir chaque lame séparément avec de l'acide

- Laisser agir 3 minutes

- Laver à l'eau

- Couvrir d'alcool à 70 degrés

- Laisser agir 5 minutes

- Rincer à nouveau à l'eau

- Décolorer une seconde fois avec l'acide jusqu'à ce que toute coloration ait pratiquement disparu

- Rincer à nouveau à l'eau chaque lame séparément

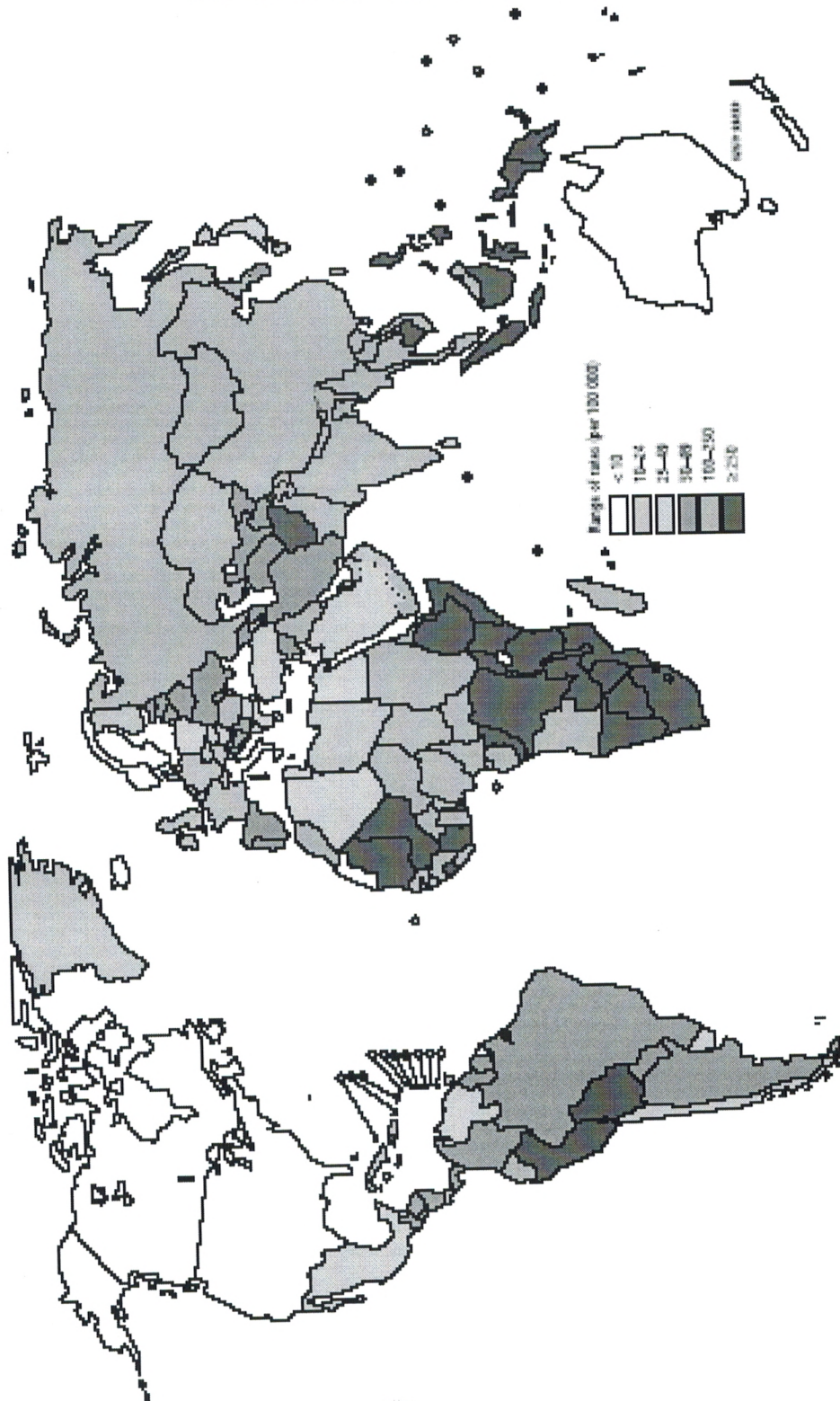
• **Contre-coloration**

- Replacer les lames décolorées sur le porte-lame et recouvrir les frottis avec du bleu de méthylène à 0,3% pendant 1 minute

- Rincer chaque lame à l'eau et laisser sécher à l'air libre

* La décoloration des frottis peut être obtenue en utilisant uniquement de l'acide sulfurique à 25% à plusieurs reprises jusqu'à obtenir une décoloration totale du frottis (Guide de la tuberculose, UICTMR).

Annexe 4 : Estimation du taux d'incidence de la tuberculose dans le monde en 1997



SOMMAIRE

| | | |
|----------|--|----|
| I- | INTRODUCTION | 1 |
| II- | BASES FONDAMENTALES | 3 |
| II.1- | LA TRANSMISSION DU BACILLE DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'HOMME ET LA REPONSE IMMUNITAIRE | 3 |
| II.1.1 | Histoire naturelle de la tuberculose | 3 |
| II.1.1.1 | Sources d'infection..... | 3 |
| II.1.1.2 | Contamination et primo-infection..... | 3 |
| II.1.1.3 | Constitution des foyers secondaires..... | 5 |
| II.1.1.4 | La tuberculose pulmonaire maladie | 6 |
| II.1.1.5 | Evolution de la maladie et cycle de la transmission | 6 |
| II.1.1.6 | Facteurs modifiant l'histoire naturelle de la tuberculose | 7 |
| II.1.2 | Réponse immunitaire de la tuberculose..... | 8 |
| II.1.2.1 | La réponse immunitaire humorale | 8 |
| II.1.2.2 | La réponse immunitaire cellulaire | 8 |
| II.1.3 | Applications pratiques | 8 |
| II.1.3.1 | La vaccination BCG | 8 |
| II.1.3.2 | L'intradermo réaction à la tuberculine..... | 9 |
| II.1.3.3 | Les examens sérologiques de la tuberculose..... | 9 |
| II.1.4 | Conclusion..... | 9 |
| II.2- | BACTERIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE..... | 10 |
| II.2.1 | Caractéristiques des bacilles tuberculeux | 10 |
| II.2.2 | Les prélèvements pour le diagnostic | 10 |
| II.2.3 | Principales techniques de bactériologie..... | 11 |
| II.2.3.1 | L'examen microscopique | 11 |
| II.2.3.2 | Autres méthodes de culture | 13 |
| II.2.3.3 | Méthode de génétique moléculaire ou PCR..... | 14 |
| II.2.3.4 | Les tests de sensibilité ou antibiogrammes | 14 |
| II.2.4 | Conclusion..... | 14 |
| II.3- | ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE | 15 |
| II.3.1 | Types de prélèvement | 15 |
| II.3.1.1 | Ponction des ganglions | 15 |
| II.3.1.2 | Ponction des séreuses | 15 |
| II.3.1.3 | Biopsies tissulaires | 15 |
| II.3.2 | Méthodes | 15 |
| II.3.2.1 | Techniques cytologiques | 15 |
| II.3.2.2 | Techniques histo-bactériologiques pour matériel biopsié..... | 16 |
| II.3.2.3 | Techniques bactériologiques | 16 |
| II.3.3 | Aspects macroscopiques | 16 |
| II.3.4 | Aspects microscopiques..... | 17 |
| II.3.4.1 | Au stade aigu..... | 17 |

| | | |
|----------|--|----|
| II.3.4.2 | Au stade subaigu | 17 |
| II.3.4.3 | Au stade chronique..... | 18 |
| III- | La clinique de la tuberculose : | 19 |
| | ASPECTS SPECIFIQUES DE LA TUBERCULOSE DE L'ENFANT..... | 19 |
| III.1- | La primo-infection | 20 |
| III.2- | Les tuberculoses aiguës..... | 22 |
| III.2.1 | La méningite tuberculeuse | 22 |
| III.2.2 | La miliaire aiguë tuberculeuse | 24 |
| III.3- | La tuberculose pulmonaire post-primaire | 24 |
| III.4- | Les tuberculoses extra-pulmonaires | 25 |
| III.5- | Conclusion | 27 |
| IV- | TRAITEMENT..... | 28 |
| IV.1- | Médicaments antituberculeux essentiels..... | 28 |
| IV.2- | Mode d'action des médicaments antituberculeux essentiels | 28 |
| IV.3- | Posologie des médicaments antituberculeux essentiels..... | 29 |
| IV.4- | Les régimes thérapeutiques: | 30 |
| IV.5- | Le choix des régimes thérapeutiques..... | 31 |
| IV.5.1 | Prévenir l'émergence de souches résistantes | 31 |
| IV.5.2 | Déterminer les catégories de traitement | 32 |
| IV.5.3 | Choisir des régimes thérapeutiques standardisés en fonction de la catégorie de traitement..... | 33 |
| IV.6- | La prise en charge du malade | 34 |
| IV.6.1 | Etablir un bilan pré thérapeutique | 34 |
| IV.6.2 | Prescrire et surveiller la chimiothérapie | 34 |
| IV.6.3 | Décider éventuellement d'autres mesures thérapeutiques | 36 |
| IV.6.4 | Dépister et prendre en charge les sujets-contacts | 37 |
| V- | PREVENTION | 38 |
| V.1- | Principaux « groupes à risque »..... | 38 |
| V.1.1 | Les groupes les plus exposés à des sources de contamination | 38 |
| V.1.2 | Les groupes ayant une baisse de l'immunité | 38 |
| V.1.3 | Les démunis et les marginaux | 38 |
| V.1.4 | Les migrants et les réfugiés venant des pays à haute prévalence de tuberculose..... | 39 |
| V.1.5 | Les sujets ayant des séquelles étendues de tuberculose non traitée..... | 39 |
| V.2- | Les mesures de prévention | 39 |
| V.2.1 | Le traitement des tuberculeux pulmonaires à frottis positifs | 39 |
| V.2.2 | La chimioprophylaxie | 39 |
| V.2.3 | Les mesures diminuant les contaminations iatrogéniques | 39 |
| V.2.4 | La vaccination BCG | 40 |
| V.3- | Conclusion | 42 |
| VI- | EPIDEMIOLOGIE | 43 |
| VII- | CONCLUSION | 50 |
| VIII- | LES ANNEXES | 51 |