



## Item 155

# Tuberculose de l'adulte et de l'enfant

Objectifs d'enseignements tels que définis dans le programme de l'ECN :

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

Objectifs pédagogiques terminaux définis par le Collège des Enseignants de Pneumologie

1. Connaître l'épidémiologie de la tuberculose en France et dans le monde
2. Connaître l'histoire naturelle de l'infection tuberculeuse, de l'infection tuberculeuse latente (ITL) à la tuberculose maladie (TM)
3. Savoir diagnostiquer une ITL et les différentes formes de la TM
4. Savoir prescrire et interpréter une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et un test de libération d'interféron gamma (IGRA)
5. Savoir prescrire et surveiller un traitement anti-tuberculeux et reconnaître les terrains à risque de tuberculose résistante
6. Connaître les principes et modalités de la chimioprophylaxie primaire et secondaire
7. Connaître les principes et les modalités pratiques de la vaccination par le BCG ainsi que les dispositions légales de son administration
8. Connaître les dispositions médico-légales : déclaration obligatoire de la tuberculose et sa finalité (épidémiologique et enquête dans l'entourage d'un cas), prise en charge des patients en difficulté d'accès aux soins
9. Connaître les particularités et le risque de la tuberculose chez l'immunodéprimé

**N.B. : les aspects pédiatriques de cet item ne sont pas traités dans ce chapitre**

### Points-clés

1. La tuberculose est une maladie infectieuse transmissible liée à *Mycobacterium tuberculosis* ou BK
2. France = pays à faible incidence de tuberculose
3. Transmission aérienne responsable du 1<sup>er</sup> contact avec le BK → PIT avec passage à la latence = ITL
4. Passage possible à n'importe quel moment de l'ITL à la tuberculose maladie (TM), dans les 2 ans qui suivent la PIT. Ce risque est accru aux âges extrêmes et en cas d'immunodépression.
5. La principale localisation est pulmonaire
6. TM pulmonaire :
  - a. symptômes aspécifiques évoluant de manière subaiguë : altération de l'état général (AEG), fièvre au long cours, sueurs nocturnes, toux, expectorations, hémoptysie
  - b. radiographie thoracique de TM = lésions des lobes supérieurs à type d'infiltrats, de nodules et de lésions excavées (cavernes)

7. TM extra-pulmonaires: adénites (pédiatrie++) ; pleurésie
8. Formes systémiques plus fréquentes chez l'immunodéprimé et l'enfant. Diagnostic plus difficile.
9. Diagnostic de certitude de tuberculose = mise en évidence du BK → prélèvements MULTIPLES
10. Examen direct d'un prélèvement respiratoire : mise en évidence de bacilles acido-alcool résistants (BAAR), un examen direct négatif n'élimine pas le diagnostic
11. Traitement de la TM pulmonaire (6 mois) : quadrithérapie (INH+RMP+EMB+PZA) pendant deux mois, puis bithérapie pendant 4 mois (INH+RMP)
12. Notification et signalement obligatoires, permettant de rechercher et dépister les sujets contacts
13. Vaccination par le BCG : plus obligatoire (en dehors du secteur sanitaire et social) en France mais fortement recommandée aux enfants à risque

## I. INTRODUCTION ET HISTOIRE NATURELLE

### I.1. Définition

Maladie infectieuse transmissible, due à *Mycobacterium tuberculosis hominis*, appelée bacille de Koch (BK). Il s'agit d'un bacille acido-alcool-résistant (BAAR), à multiplication intra- et extracellulaire, à croissance lente et dont le métabolisme est aérobic strict. La principale localisation de la tuberculose maladie (TM) est pulmonaire mais elle peut concerner n'importe quel organe (ganglions, plèvre, etc.).

### I.2. Épidémiologie

10,4 millions de nouveaux cas par an de tuberculoses dans le monde, avec une incidence variant de moins de 10 nouveaux cas / 100,000 habitants (Europe occidentale et Amérique du Nord) à plus de 1000 cas / 100 000 habitants (Afrique subsaharienne).

6<sup>ème</sup> cause de décès par maladie dans le monde et 3<sup>ème</sup> cause de décès par maladie infectieuse chez l'adulte.

En France, pays à faible incidence, près de 5000 cas ont été déclarés en 2015.

### I.3. Histoire naturelle

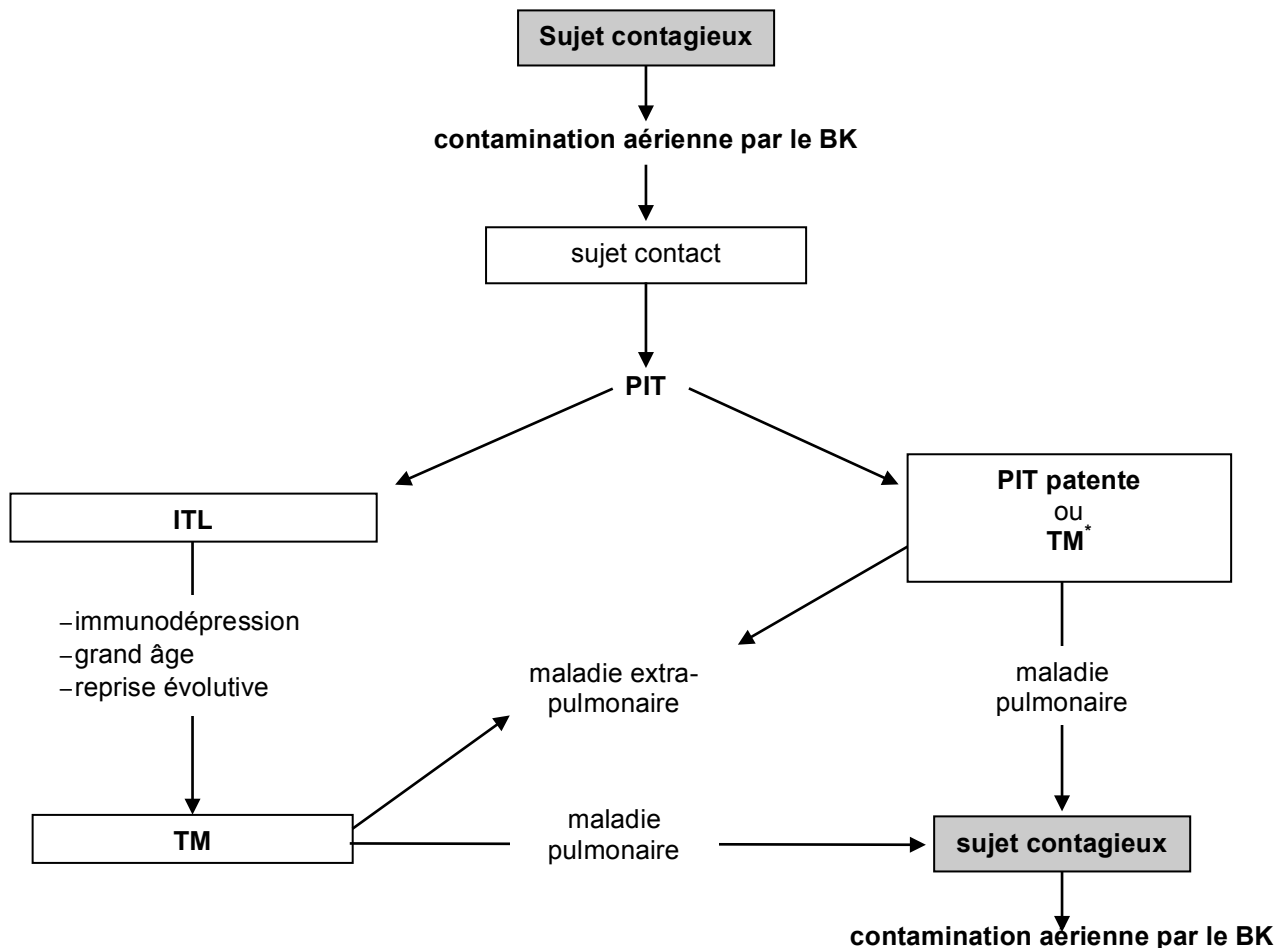
Trois étapes (figure 1) :

- Etape 1 : Contamination du sujet par transmission aérienne à partir d'une personne présentant une tuberculose bacillifère :
  - La contamination est due à l'inhalation d'« aérosols » de gouttelettes infectantes (contenant du BK) émises lors de la toux. Les gouttelettes, et donc quelques bacilles, atteignent les territoires alvéolaires (c'est le « foyer primaire »), entraînant la primo-infection tuberculeuse (PIT)
  - Le risque de contamination à l'origine d'une PIT est ainsi proportionnel à l'intensité de la toux, la contagiosité du cas (BAAR à l'examen direct, cavernes) et à la durée d'exposition
- Etape 2 : Le sujet développe une PIT le plus souvent asymptomatique responsable d'une infection tuberculeuse latente (ITL)
  - au niveau du « foyer primaire » : les bacilles sont phagocytés par les macrophages alvéolaires, et se multiplient dans les macrophages
  - les bacilles gagnent le ganglion hilair satellite du foyer primaire
  - Dans les semaines suivant la PIT, une réponse immunitaire à médiation cellulaire se développe au niveau du foyer primaire et des foyers secondaires.
    - permettant le plus souvent de limiter la multiplication du BK
    - responsable au niveau du foyer primaire et des foyers secondaires d'un afflux de cellules monocytaires d'allure épithélioïde avec au centre une nécrose dite « caséeuse », ces lésions sont appelées granulomes **giganto-cellulaires avec nécrose caséeuse** et contiennent quelques **bacilles quiescents**
  - L'ITL est par définition une PIT asymptomatique.
  - Parfois la PIT est « **patente** ». Elle s'accompagne d'une altération de l'état général (AEG), d'un érythème noueux, d'une kérato-conjonctivite phlycténulaire, d'adénopathies cervicales. La radiographie du thorax peut alors montrer des adénopathies médiastinales avec ou sans lésion parenchymateuse correspondant au foyer primaire (chancre d'inoculation).
- Etape 3 : développement de la TM
  - A n'importe quel moment, pendant l'ITL ou après l'ITL, la multiplication des bacilles quiescents peut survenir → le **patient** devient symptomatique
  - 10% des patients qui font une PIT développent une TM le plus souvent au cours des 2 premières années

suivant la contamination

- le développement d'une TM est favorisé par :
  - l'immunodépression (infection VIH +++, tumeurs et hémopathies, traitements immunosuppresseurs ou anti-TNF)
  - les âges extrêmes
  - le diabète, l'insuffisance rénale, la malnutrition, l'alcoolisme/tabagisme
  - la précarité, la toxicomanie

Figure 1 : histoire naturelle



## II. TUBERCULOSE-MALADIE (TM)

### II.1. Formes avec atteinte pulmonaire (75% des cas) ou intrathoracique

#### II.1.1. Tuberculose pulmonaire commune = la forme la plus « CLASSIQUE » de TM

Physiopathologie :

- lésions formées à partir de(s) foyer(s) secondaire(s) et/ou primaire(s) avec fonte du caséum et formation d'une cavité fistulisée dans l'arbre bronchique
- dissémination **bronchogène** au reste du poumon

Présentation clinique :

- Pas de symptôme spécifique
- Évolution sur plusieurs semaines à plusieurs mois, avec début insidieux
- Signes généraux :
  - AEG : asthénie, anorexie, amaigrissement
  - fébricule à prédominance nocturne
  - sueurs nocturnes
- Signes fonctionnels
  - toux chronique ± expectorations
  - hémoptysie : du simple crachat hémoptoïque à l'hémoptysie grave

- dyspnée, généralement tardive
- Signes physiques :
  - généralement absents
  - possible syndrome pleural (en cas de pleurésie tuberculeuse associée)

Présentation radiologique :

- 3 types de lésions (figures 2, 3, 4):

1. nodules

2. infiltrats

3. caverne (lésion excavée)



- peuvent être associées
- généralement situées dans les segments supérieurs et postérieurs

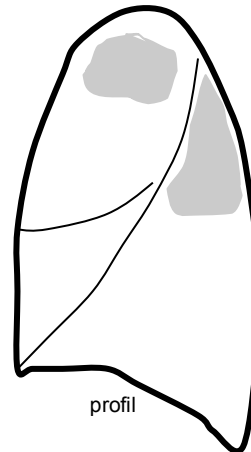


Figure 2 : Tuberculose pulmonaire commune : infiltrats lobaires supérieurs + caverne lobaire supérieure gauche.

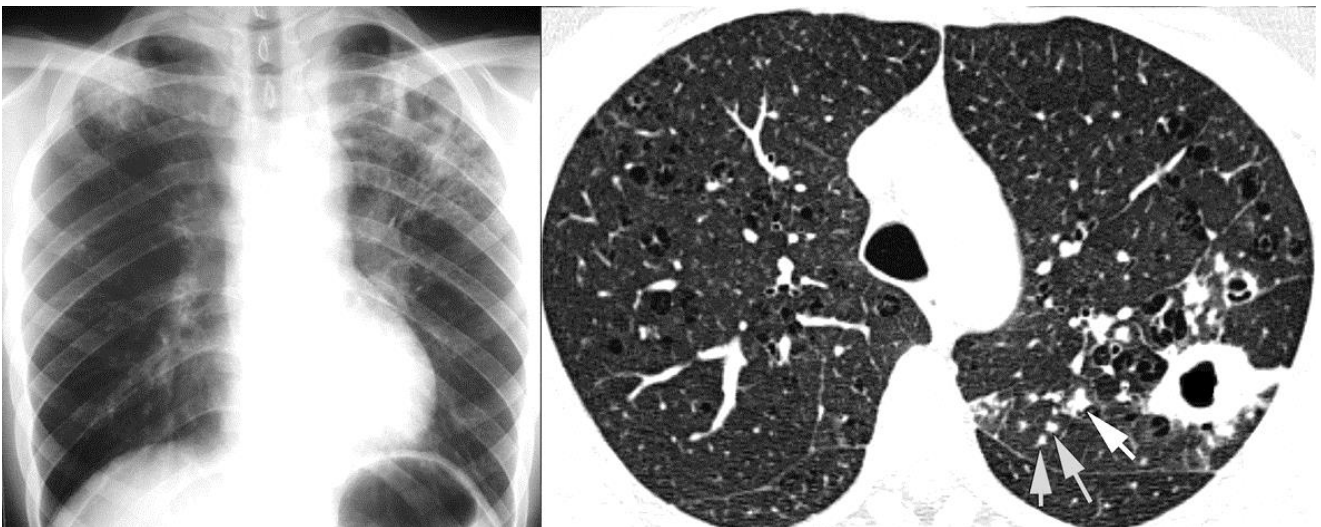


Figure 3 : Tuberculose pulmonaire commune : nodules, infiltrats et caverne (flèche) lobaires supérieurs droits

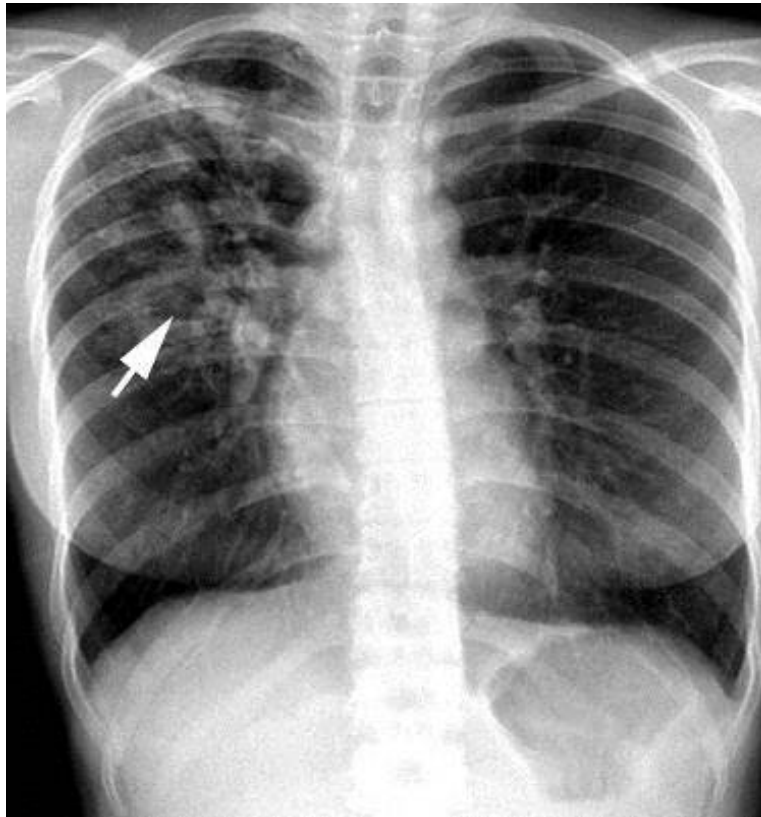
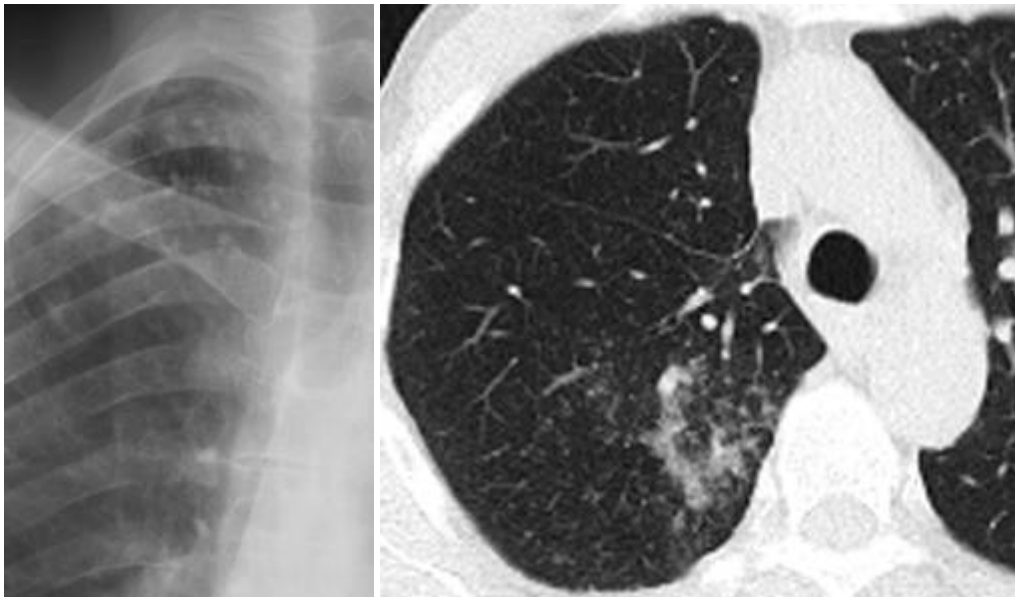


Figure 4 : Tuberculose pulmonaire commune : Nodule de l'apex droit (rx) ; infiltrat lobaire supérieur droit (scanner)



### II.1.2. Miliaire tuberculeuse

Il ne s'agit pas à proprement parler d'une forme pulmonaire de la TM mais bien d'une forme disséminée, généralisée, mise en évidence sur l'imagerie thoracique. Le poumon, ainsi que beaucoup d'autres organes peuvent être atteints, d'où la sévérité de cette forme de TM.

Physiopathologie :

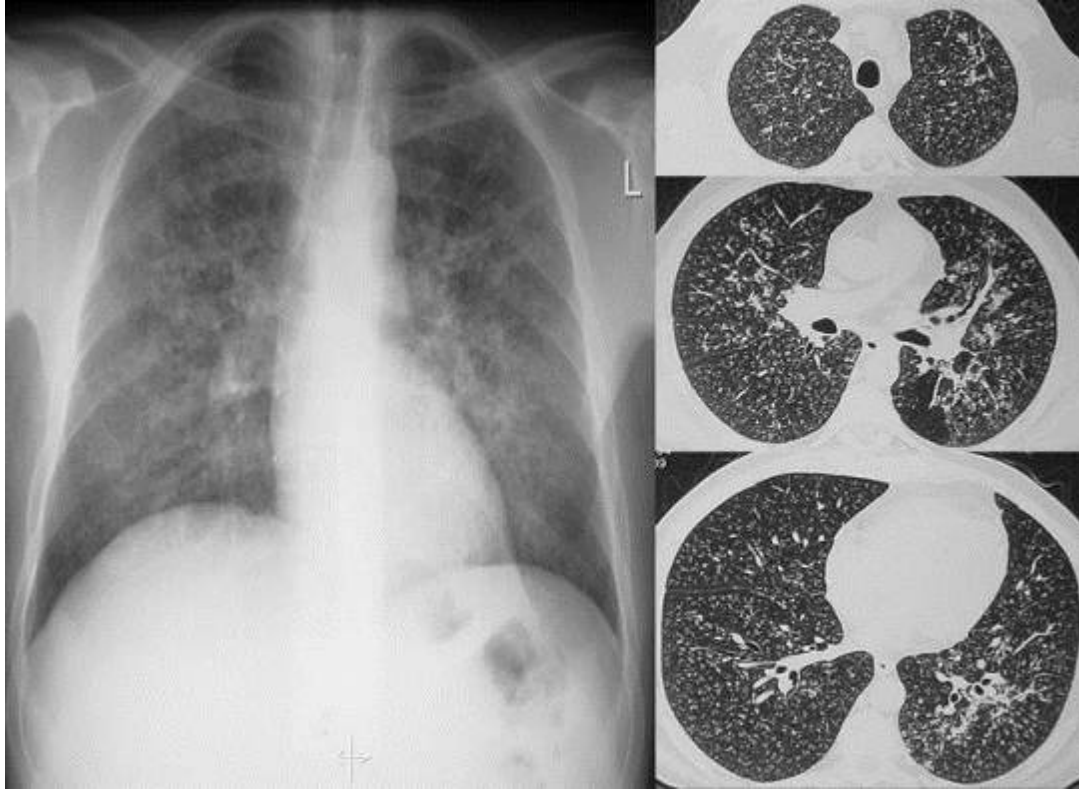
- dissémination **hématogène**
- lors de la phase de bacillémie initiale, ou par érosion vasculaire à partir d'un foyer de nécrose caséuse

Clinique : AEG marquée, souvent fébrile, chez un patient parfois dyspnéique

Radiographie thoracique : Pneumopathie interstitielle diffuse micronodulaire (petits « grains de mil ») touchant l'ensemble des deux poumons (figure 5).

Penser à envoyer tout prélèvement réalisé au laboratoire de mycobactériologie (incluant urines, selles, LCR, biopsie d'organe...).

Figure 5 : miliaire tuberculeuse



### II.1.3. Pleurésie tuberculeuse :

Secondaire à l'effraction d'un foyer parenchymateux sous pleural souvent infra-radiologique

Exsudat à liquide clair

Diagnostic

- Bactériologie : examen direct, culture du liquide pleural ou d'une biopsie pleurale positive, PCR positive
- Anatomopathologie des biopsies pleurales

### II.1.4. Séquelles des formes pulmonaires de la TM

Possibilité de lésions séquellaires à type de :

- Nodule calcifié
- Lésions fibreuses rétractiles
- Dilatations des bronches
- Aspergillome : greffe d'aspergillus au sein d'une caverne résiduelle

## II.2. Formes extra-pulmonaires de la TM

Moins fréquentes, isolées dans 30% des cas.

Pauci-bacillaires, diagnostic souvent anatomopathologique.

Peuvent toucher tous les organes : ganglions, os, péricarde, appareil génito-urinaire, méninges

## II.3. Diagnostic de la TM

### II.3.1. Les circonstances

Toujours penser à la tuberculose devant :

- Des signes cliniques évoluant depuis plusieurs semaines à plusieurs mois
- Des infiltrats, nodules, et/ou cavernes au niveau des lobes supérieurs
- Un contexte évocateur : notion d'un contage, contexte socio-économique, immigration, vie en communauté, immunosuppression et infection VIH...

La tuberculose est la grande trompeuse :

- elle peut simuler de multiples pathologies pulmonaires

### Diagnostic de tuberculose = mise en évidence de BK

### II.3.2. Prélèvements

**Les prélèvements respiratoires sont systématiques. Toujours MULTIPLES et répétés.**

Tuberculose pulmonaire

- Si le patient crache :
  - recherche de BAAR dans l'expectoration ; attention +++ : sur un ECBC "standard", on ne fait pas de recherche de BAAR !
- Si le patient ne crache pas :
  - tubage gastrique le matin à jeun avant tout lever
    - durant la nuit, les sécrétions sont avalées, les BAAR résistent à l'acidité de l'estomac car ils sont acido-résistants
    - le prélèvement doit donc être réalisé avant la vidange gastrique, le matin à jeun avant le lever
- En cas d'échec (3 prélèvements négatifs à l'examen direct) ou en cas de suspicion de miliaire tuberculeuse :
  - fibroscopie bronchique avec aspiration, dans un territoire atteint d'après l'imagerie.

Miliaire tuberculeuse

- nécessité en plus des prélèvements respiratoires, d'hémocultures sur milieu spécifique des mycobactéries, d'ECBU adressé en mycobactériologie et éventuellement d'une myéloculture en cas de leuco-neutropénie.

Tuberculose extra-pulmonaire :

- ganglionnaire : ponction ou biopsie-exérèse d'une adénopathie accessible
- neuro-méningée : ponction lombaire
- génito-urinaire : prélèvements des urines 3 jours de suite

### II.3.3. Bactériologie

1<sup>ère</sup> étape : examen direct

- recherche de BAAR par la coloration de Ziehl Nielsen (en quelques heures).
- cette recherche n'est positive que pour des concentrations bacillaires supérieures à  $10^3$  bacilles/ml.  
→ la négativité de l'examen direct n'élimine pas le diagnostic.

2<sup>ème</sup> étape : culture sur milieux enrichis

- sur milieu solide (milieu de Löwenstein-Jensen, 3 à 4 semaines)
- sur milieu liquide 10 à 15 jours environ (mais doit être ensuite reconfirmé par un examen direct)

En parallèle des 2 étapes précédentes :

- tout examen direct ou culture positif doit être complété dans les 72h par la réalisation d'un test génotypique pour
  - confirmer qu'il s'agit d'une mycobactérie du complexe tuberculosis (pathogène certain)
  - rechercher la présence d'une mutation sur les gènes qui codent pour la résistance aux antituberculeux

3<sup>ème</sup> étape : **antibiogramme (obligatoire)**

- consiste à mettre en culture les bacilles isolés, sur des milieux contenant différentes concentrations d'antibiotiques (méthode de référence)
- systématique
- si argument pour une résistance : souche transmise au Centre national de Référence des mycobactéries pour tester les antibiotiques de seconde ligne

Figure 6 : Examen direct avec coloration de Ziehl-Neelsen : mise en évidence de BAAR

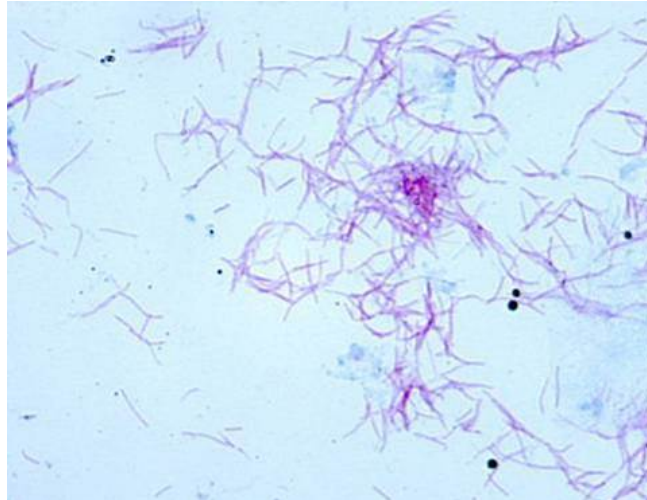


Figure 7 : Culture sur milieu de Löwenstein-Jensen : colonies de mycobactéries, identification par biologie moléculaire et caractères biochimiques et cultureux



*II.3.4. Anatomopathologie*

Mise en évidence de granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires avec nécrose caséuse (fortement évocateur mais non pathognomonique de la tuberculose), colorations spécifiques pour rechercher les BAAR dans le tissu.



### III. TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE-MALADIE

#### III.1 Trois populations de bacilles selon leur sensibilité aux antibiotiques.

Les bacilles extra-cellulaires (95% des bacilles)

- responsables de la contagiosité et de la symptomatologie → isoniazide, rifampicine et streptomycine

Les bacilles intracellulaires quiescents

- dans les macrophages → pyrazinamide et rifampicine

Les bacilles extracellulaires au sein du caséum

- responsables du risque de rechute à distance → rifampicine

#### III.2. Les antituberculeux

##### III.2.1. Molécules de 1<sup>ère</sup> ligne

Isoniazide, abréviation INH

- effets secondaires :
  - troubles digestifs (nausées)
  - hépatite (de la simple élévation des transaminases à l'hépatite médicamenteuse sévère pouvant nécessiter l'arrêt du traitement) → surveillance des transaminases
  - polynévrites sensitivo-motrices en cas de carence en vitamine B6

Rifampicine, abréviation RMP

- puissant inducteur enzymatique :
- attention aux interactions médicamenteuses, en particulier avec les anticoagulants oraux (→ surveillance INR), la pilule oestro-progestative (→ changer de mode de contraception), certains antirétroviraux (inhibiteurs de protéases), les corticoïdes, les digitaliques, ...
- effets secondaires :
  - réactions immuno-allergiques
  - Attention : coloration en orange des larmes, du sperme, des urines... (→ prévenir le patient : il ne s'agit pas d'un effet secondaire mais d'un phénomène normal)

Ethambutol, abréviation EMB

- principal effet secondaire :  
névrite optique rétrobulbaire, surtout en cas de posologie élevée administrée longtemps, d'éthylisme chronique ou d'insuffisance rénale

Pyrazinamide, abréviation PZA

- contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatocellulaire et d'insuffisance rénale
- effets secondaires :
  - cytolyse hépatique (plus tardif que l'INH → surveillance transaminases)
  - hyperuricémie (généralement asymptomatique),

##### III.2.2. Agents injectables

Streptomycine et amikacine (aminosides)

- voie intraveineuse ou intramusculaire
- La dose cumulée ne doit pas dépasser 120 g.
- plutôt utilisée en 2<sup>ème</sup> intention
- toxicité rénale et auditive

##### III.2.3. Associations fixes d'antituberculeux de première ligne

- Rifater<sup>®</sup> : associe INH, PZA et RMP
- Rifinah<sup>®</sup> : associe INH et RMP

##### III.2.4 Autres antibiotiques actifs sur le BK

- Fluoroquinolones :
  - éviter de traiter une infection pulmonaire avec des fluoroquinolones en cas de suspicion de tuberculose (risque de négativer les prélèvements)
  - à n'utiliser qu'en cas de tuberculose résistante documentée
- Autres antituberculeux à n'utiliser que sur avis d'expert : PAS, éthionamide, cyclosérine, capréomycine, etc ...

### III.3. Mise en place du traitement

#### III.3.1 Principes :

Temps de doublement long (20H) → prise unique quotidienne

Bacilles persistants dans les foyers tuberculeux → traitement prolongé

Absorption RMP diminuée par repas → à jeun (30 min -1h avant repas ou 2 h après)

Poly-antibiothérapie obligatoire

- car risque d'émergence de mutants résistants en cas de « monothérapie »
- car nécessité d'assurer une action sur les 3 populations de BK

L'observance est capitale pour limiter le risque de rechute et le développement de souches résistantes.

- rôle fondamental des Centres de Lutte Anti-Tuberculeuse (CLAT) dans la prise en charge, en plus de l'enquête autour du cas index.

#### III.3.2. Associations classiques

Schéma classique :

- quadrithérapie par INH+RMP+EMB+PZA pendant 2 mois
- suivie par une bithérapie INH+RMP pendant 4 mois

Schéma alternatif (moins utilisé, mais qui peut être proposé en cas de contre-indication au PZA) :

- trithérapie par INH+RMP+ EMB pendant 3 mois
- suivie d'une bithérapie par INH+RMP pendant 6 mois

Adapté aux résultats de l'antibiogramme dès réception (présence ou non de résistances avérées).

La durée de traitement recommandée, avec le schéma classique, est de 6 mois pour toutes les formes de tuberculose multi-sensible. Seule la tuberculose neuro-méningée doit être traitée de manière plus prolongée (9-12 mois).

#### III.3.3. Règles pratiques

Examens ou actes à effectuer avant l'instauration d'un traitement antituberculeux.

- Créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG)
- Uricémie
- Transaminases
- Hémogramme
- Sérologie de dépistage VIH, à proposer systématiquement
- Antigène HBs, Ac anti HBs et Ac anti HBc et anti VHC à proposer systématiquement
- Examen ophtalmologique avec vision des couleurs et champ visuel : lors de la mise en route du traitement par EMB (mais peut être réalisé en différé car la mise en route du ttt est une urgence)

Surveillance : efficacité, tolérance, observance

- Clinique (J15, M1, M2, M4, M6, M9, M12), radiologique (M1, M2, M6, M12, M18 et 2 ans après la fin de traitement selon OMS) et bactériologique (J15, M1 (jusqu'à négativation), M2, M6)
- Biologique : bilan hépatique hebdomadaire le premier mois, puis rythme de surveillance, dépendant du terrain
  - sensibiliser les patients aux signes fonctionnels d'insuffisance hépatocellulaire
  - en cas de transaminases élevées mais < 3N : surveillance rapprochée jusqu'à normalisation
  - en cas de transaminases élevées entre 3 et 6N: arrêt du PZA et poursuite d'une trithérapie INH+RMP+EMB (3 mois la trithérapie + 6 mois de bithérapie)

- en cas de transaminases élevées supérieures à 6N : arrêt INH et PZA, possible essai de réintroduction de l'INH à demi dose avec réalisation de dosages sériques après normalisation des paramètres biologiques, si signe de gravité ou cytolysse majeure arrêt de tous les antituberculeux, déclaration pharmaco-vigilance, avis spécialisé pour ajout d'antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne
- Ophthalmologique: si traitement prolongé par EMB

#### Information du patient

- importance d'une bonne observance
- possibilité d'une adaptation thérapeutique en cas de troubles digestifs importants
- coloration rouge orangée des différentes sécrétions
- inefficacité de la pilule oestro-progestative et donc nécessité d'un autre moyen de contraception efficace (contraception mécanique seule possible)

#### III.3.4. Isolement respiratoire pendant la période de contagiosité

Durée de l'isolement respiratoire :

- quand un patient est contagieux au moment du diagnostic d'une tuberculose, il est en général déjà contagieux depuis 3 mois et a donc potentiellement déjà contaminé son entourage proche
- on considère en général qu'après 15 jours de traitement plein, on peut lever l'isolement respiratoire
- la durée d'isolement respiratoire peut être prolongée, notamment en cas de tuberculose pulmonaire initialement très bacillifère, ou si présence d'enfants ou de personnes âgées au domicile

#### III.3.5. Demander la prise en charge à 100 %

Au titre de l'affection longue durée

## IV. INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (ITL)

### IV.1. Dépistage des ITL

IV.1.1 *Objectif* : diagnostiquer et traiter les ITL à haut risque d'évolution vers une TM

IV.1.2. *Qui est concerné par la recherche d'une ITL ?*

Les ITL à qui un ttt sera proposé :

- ITL récente (<2ans) : en pratique = ITL identifiées par le CLAT lors de l'enquête autour d'un cas
- ITL chez les moins de 15 ans : dépistage systématique chez le migrant
- ITL avant mise en place d'un traitement immunosuppresseurs (anti-TNF $\alpha$ , greffe...)
- ITL diagnostiquée lors de la découverte d'une séropositivité pour le VIH

L'enquête autour d'un cas : les sujets contacts

- toute personne (adultes, enfants) ayant des contacts répétés et rapprochés (même pièce ou ayant séjourné dans un même espace défini par la distance d'une conversation) avec le cas index
- le risque d'infection après cette exposition dépend :
  - de la contagiosité du cas index
    - forte contagiosité : bacillifère (examen direct positif), cavités sur la radio
  - de la période de contagiosité : les 3 mois avant le diagnostic
  - du degré de proximité, de confinement et de durée.
    - contact étroit : partageant le même lieu fermé plusieurs heures par jour (famille, classe, bureau, cellule, etc.) ;
    - contact régulier : partageant régulièrement le même lieu fermé (domicile, cantine, atelier, club de sport, etc.) ;
    - contact occasionnel : partageant occasionnellement le même lieu fermé (dîner, etc.).
- Le dépistage systématique ne concerne que les contacts étroits ou réguliers.

IV.1.3. *diagnostic de l'ITL = tests immunologiques*

Aucun de ces tests ne distingue ITL de TM.

Un examen clinique et une radiographie thoracique élimineront la TM.

Intradermoréaction à la tuberculine (IDR) encore appelée réaction cutanée tuberculinique (RCT)

- Mise en évidence d'une réaction cutanée après injection locale d'antigènes mycobactériens, témoin de l'acquisition d'une immunité à médiation cellulaire
- Non spécifique de *M. tuberculosis*, réaction également avec les antigènes de *M. bovis* (donc avec le BCG) et avec les antigènes de certaines mycobactéries atypiques
- Peut être négative (= anergie tuberculinique) notamment en cas d'immunodépression
- Modalités de réalisation :
  - injection en intradermique
  - de 0,1 ml de tuberculine (Tubertest®)
- Modalités de lecture :
  - 72 heures après
  - mesure de l'induration autour du point de ponction
  - ne pas prendre en compte les dimensions de la réaction érythémateuse

#### Interprétation de l'IDR à la tuberculine:

- En fonction des antécédents (tuberculose, PIT, immunodépression, pathologie grave évolutive...), et de son statut vaccinal (BCG et résultats d'anciennes IDR)
- Interprétation difficile dans les 10 ans qui suivent la vaccination par le BCG
- IDR négative = diamètre < 5 mm
- IDR positive = diamètre ≥ 5 mm
- suspicion d'ITL
  - lorsque le diamètre est supérieur à 10 mm en l'absence de vaccination antérieure par le BCG
  - ou lorsque le diamètre de l'induration a augmenté de plus de 10 mm entre deux IDR à 3 mois d'intervalle (= virage tuberculinique)

Tests in vitro de détection de la production de l'interféron  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) : IGRA pour Interferon Gamma Release Assay :

- production d'interféron d'IFN $\gamma$  par les lymphocytes du sujet en présence d'antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*.
- réalisation facile (prise de sang), non opérateur dépendant, interprétation rapide, une seule visite, moins de faux positifs qu'avec l'IDR car ne croise pas avec le BCG.
- 2 principaux tests disponibles : QuantiFERON-TB Gold IT® et T-SPOT.TB®
- Les tests IGRA sont désormais pris en charge par l'Assurance Maladie pour :
  - Enfants migrants de moins de 15 ans provenant d'une zone de forte endémie tuberculeuse;
  - Patients infectés par le VIH (dépistage systématique inclus dans le bilan initial d'un patient VIH);
  - Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF
  - Dans un contexte de prise en charge pluridisciplinaire, aide au diagnostic de tuberculose paucibacillaire en cas de diagnostic difficile chez l'enfant ou de tuberculose extra-pulmonaire. La discussion clinico-biologique est indispensable chez les enfants de moins de 5 ans.
- D'autres indications sont médicalement justifiées, mais ne sont pas prises en charge par l'Assurance Maladie :
  - Personnel professionnellement exposé: – à l'embauche.
  - enquête autour d'un cas d'un adulte de plus de 15 ans (on peut donc utiliser soit un test IGRA soit l'IDR dans cette situation)
- Le résultat des tests IGRA est disponible dans les jours qui suivent le prélèvement. Le test peut être rendu indéterminé, positif ou négatif. En pratique, ces tests **ne sont pas utilisés pour diagnostiquer une tuberculose active** mais, tout comme l'IDR uniquement pour diagnostiquer une ITL.

## IV.2. Traitement des ITL

Objectif : limiter le risque de passage d'une ITL à une TM

Chimio prophylaxie primaire

- Enfant < 2 ans ou tout sujet ayant une immunodépression sévère ayant été exposé à un sujet porteur d'une tuberculose pulmonaire, avant même le résultat des tests tuberculitiques
  - en pratique, on élimine une TM et on traite sans attendre la preuve de l'ITL

Chimioprophylaxie secondaire (chez les patients les plus à risque de passer d'une ITL à une TM):

- ITL chez les sujets de moins de 15 ans
- ITL chez les sujets  $\geq 15$  ans
  - En cas de facteur de risque d'évolution rapide vers la TM.
    - immunodépression
  - ITL récente (< 2 ans), en pratique il s'agit des ITL dépistées lors de l'enquête autour d'un cas

Modalités de la chimioprophylaxie

- INH en monothérapie pendant 6 mois (5 mg/kg/j)
- INH 4 à 5 mg/kg/j + RMP 10 mg/kg/j pendant 3 à 4 mois
- Mêmes précautions et surveillance que lors du traitement d'une TM
- Ne pas oublier la déclaration obligatoire de toute ITL d'un enfant de moins de 15 ans

## V. VACCINATION

Objectifs :

- limiter le risque de tuberculose neuro-méningée, de miliaire tuberculeuse ou de tuberculose pulmonaire
- l'immunité conférée par la vaccination s'atténue en 10 à 15 ans

Indications :

- n'est plus obligatoire pour les enfants et les adolescents
- demeure obligatoire dans la loi malgré des recommandations contraires du Haut Comité de la Santé Publique pour les professionnels et étudiants des carrières sanitaires et sociales
- fortement recommandée pour enfants âgés de moins de 15 ans (dès 1 mois) qui présentent un facteur de risque lié à leur environnement ou leurs proches/ entourage (vivant en Guyane ou à Mayotte, en lien étroit avec une zone de forte endémie (nés dans un pays de forte endémie, ou ayant au moins un des parents originaires d'un de ces pays, ou devant y séjourner de façon prolongée....), antécédents familiaux de tuberculose ou vivant dans des conditions sociales très défavorisées)

Modalités :

- le plus tôt possible (si possible à la naissance)
- pas de test tuberculique préalable
- peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans après contrôle du test tuberculique
- administration intradermique dans le deltoïde

Complications possibles :

- réaction inflammatoire locale
- adénomégalies axillaires inflammatoires associées
- BCGite disséminée (exceptionnelle)

Contre-indications :

- Infection VIH : enfant infecté par le VIH ou né d'une mère infectée par le VIH
- Déficits immunitaires congénitaux ou acquis
- Traitements immunosuppresseurs
- Dermatoses étendues évolutives

## VI. CAS PARTICULIERS

### VI.1 Grossesse

INH : pas de tératogénicité pour INH, RMP et EMB

INH : compléter la mère en vitamine B6.

RMP : Risque d'hémorragie maternelle et néonatale précoce en cas de prescription au dernier trimestre, justifiant la prescription de vitamine K1.

PZA : pas de tératogénicité connue, mais toujours déconseillé en France en 2017, contrairement à la plupart des pays du monde. Allaitement non conseillé.

En pratique :

- Trithérapie INH+RMP+EMB en France

### VI.2 Insuffisance rénale

L'INH sera donnée à des doses tenant compte des résultats du test d'acétylation.

En fonction de la clairance de la créatinine :

- > 30 mL/min : traitement standard
- à adapter au-delà

### VI.3 Insuffisance hépatique

Le traitement standard peut être débuté jusqu'à un taux de transaminases < à 3N

### VI.4 Immunodéprimé

- La tuberculose est
  - extra-pulmonaire dans plus de la moitié des cas
  - disséminée dans près d'un quart des cas
  - diagnostiquée tardivement
  - parfois associée à d'autres infections
- Plus l'immunodépression est profonde, moins les symptômes sont prononcés : penser à la tuberculose devant une fièvre prolongée

### VI.5 VIH

- Risque de développer une tuberculose : multiplié par 7 chez le patient VIH+
- La tuberculose classe le patient VIH en stade SIDA
- Selon le nombre de lymphocytes CD4+ :
  - plus de 350 CD4/mm<sup>3</sup> : symptômes classiques de tuberculose pulmonaire
  - < 200 CD4/mm<sup>3</sup> :
    - Haut risque de passage d'une ITL à une TM
    - Pas d'immunité cellulaire= pas de processus granulomateux
    - Souvent seule la fièvre est présente. **Y PENSER ++**
    - Atteintes extra-respiratoires à rechercher systématiquement
    - Radiographie: peut être quasi normale

### VI.6 Traitement par anti TNF

- ↗ de l'incidence de la tuberculose +++
- Avant toute instauration de traitement par anti TNF $\alpha$ 
  - interrogatoire, examen clinique et radiographie
  - test IGRA préféré à l'IDR à la tuberculine
- En cas de tuberculose active : pas de mise en route des anti TNF $\alpha$  avant la fin de la phase d'attaque (2 mois de quadrithérapie)
- En cas d'ITL (quel que soit le délai), chimio-prophylaxie (INH+RMP 3 mois) à débiter au moins 3 semaines avant l'anti TNF $\alpha$

### VI.7 Tuberculoses multi résistantes

L'homme en est le responsable, par le biais de traitements mal suivis ou inadéquats.

Problématique menaçante dans le monde car en forte augmentation.

Les facteurs de risque sont :

- l'origine géographique : les trois zones les plus touchées sont les pays de l'ex-Union soviétique, la Chine et l'Inde.
- les antécédents personnels de tuberculose – surtout si le traitement a été interrompu
- les contacts antérieurs avec des personnes atteintes de tuberculose résistantes

Tuberculose MDR (*multi drug resistant*) :

- souche résistante à l'INH et à la RMP
- représente environ 2% des cas de tuberculoses en France (une centaine de cas par an)
- son traitement repose sur les associations d'antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne (fluoroquinolones, aminosides, etc...) et d'une prise en charge spécialisée

Tuberculose XDR (*extensively drug resistant*)

- souche résistante à l'INH, à la RMP, à toutes les fluoroquinolones et à au moins 1 des 3 antibiotiques injectables de 2<sup>ème</sup> ligne : capréomycine, amikacine, kanamycine.

- mortalité ++
- exceptionnelle en France (moins de 10-20 cas par an).

## VII. DÉCLARATION OBLIGATOIRE (DO)

On distingue la notification anonyme à visée épidémiologique et le signalement nominatif permettant les enquêtes autour d'un cas.

La notification anonyme s'effectue auprès de l'ARS :

- Sur formulaire type (cf annexe 1), anonyme,
- Puis l'information est relayée vers l'InVS (Santé Publique France), dans un but épidémiologique

Cas à déclarer

- TM confirmée ou suspectée
  - dans le but d'identifier les sujets contaminés
  - à partir du moment où un traitement a été débuté, même sans preuve bactériologique
- ITL chez un enfant de moins de 15 ans
  - dans le but d'identifier le sujet contaminant

Signalement nominatif auprès du CLAT (en même temps que la DO à l'ARS)

- Par tout moyen (tel, fax, etc), pas de formulaire type
- Ce signalement non anonyme déclenche « **l'enquête autour du cas** »
- Modalités :
  - Dès que possible dans le but de dépister une éventuelle TM : examen clinique, évaluation des risques, radiographie de thorax,
  - à 8 semaines du dernier contact avec le cas index pour le diagnostic de l'ITL: test IGRA ou IDR
- Permet la chimio-prophylaxie des ITL et le traitement précoce des TM dépistées.

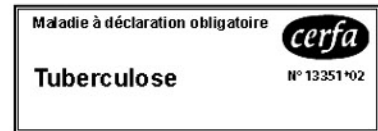
La déclaration des « **issues de traitement** »

- auprès de l'ARS
- 9 à 12 mois après avoir réalisé la DO
- l'objectif est de connaître la proportion de patients ayant achevé leur traitement dans les 12 mois suivant sa mise en œuvre, et si non, les raisons pour lesquelles le traitement n'a pas été achevé.

Annexe I : formulaire de déclaration à l'ARS d'un cas de tuberculose

République française

<b>Médecin ou biologiste déclarant (tampon)</b> Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ <b>Signature :</b> _____	<b>Si notification par un biologiste</b> Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



**Important :** Cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. **Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...)** au médecin de l'ARS avant même l'envoi de cette fiche.

**Critères de notification : cochez une des cases**

**Tuberculose maladie**  
*Cas confirmé :* maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculosis prouvée par la culture.  
*Cas probable :* (1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et (2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

**Infection tuberculeuse (primo-infection) chez un enfant de moins de 15 ans :**  
 IDR à 5U positive sans signes cliniques ni paracliniques (induration >15 mm si BCG ou >10 mm sans BCG ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans).

Initiale du nom :  Prénom : \_\_\_\_\_  
 Sexe :  M  F Date de naissance : \_\_\_\_\_  
 Date de la notification : \_\_\_\_\_  
 Code postal du domicile du patient : \_\_\_\_\_  
 Nationalité : \_\_\_\_\_ Pays de naissance : \_\_\_\_\_  
 Si né(e) à l'étranger, année d'arrivée en France : \_\_\_\_\_

Enfant de moins de 15 ans :  
 Pays de naissance des parents : père : \_\_\_\_\_ mère : \_\_\_\_\_  
 Antécédents familiaux (parents, fratrie) de tuberculose maladie  oui  non  ne sait pas  
 Profession à caractère sanitaire ou social :  oui  non  ne sait pas

Si oui, préciser :  établissement de santé  en contact avec des enfants <15 ans  autre  
 Résidence en collectivité :  oui  non  ne sait pas  
 Si oui, préciser :  établissement d'hébergement pour personnes âgées  établissement pénitentiaire  
 centre d'hébergement collectif (foyer social, de travailleurs...)  autre, préciser : \_\_\_\_\_

Sans domicile fixe :  oui  non  ne sait pas  
 Contexte du diagnostic :  recours spontané au système de soins  enquête autour d'un cas  dépistage  
 autre, préciser : \_\_\_\_\_

Date de mise en route du traitement : \_\_\_\_\_  
 Si refus de traitement, date du diagnostic : \_\_\_\_\_  
 Si diagnostic post-mortem, date du décès : \_\_\_\_\_  
 Décès directement lié à la tuberculose  Décès non directement lié à la tuberculose  Lien entre décès et tuberculose inconnu

**Antécédents :**  
 Vaccination BCG chez les enfants <15 ans :  oui  non  ne sait pas  
 Date de la vaccination (si plusieurs vaccinations, date de la 1<sup>re</sup>) : \_\_\_\_\_  
 Si statut vaccinal douteux : présence d'une cicatrice vaccinale :  oui  non  ne sait pas  
 Antécédents de tuberculose maladie traitée par antituberculeux :  oui  non  ne sait pas Si oui, année du dernier traitement : \_\_\_\_\_

**A compléter uniquement pour la tuberculose maladie :**  
**Localisation(s) de la tuberculose** (si plusieurs localisations, cocher toutes les cases correspondantes) :  
 pulmonaire  neuroméningée  génito-urinaire  
 pleurale  ganglionnaire extrathoracique  miliaire (micronodules radiographiques diffus, dissémination hémotogène)  
 ganglionnaire intrathoracique  ostéo-articulaire  autre, préciser : \_\_\_\_\_  
**Traitement immunosuppresseur :**  oui  non  
 Si oui, lequel (corticoïdes, anti-TNF...) : \_\_\_\_\_

**Bactériologie :**  
Prélèvements respiratoires : (expectoration, tubage gastrique, lavage broncho-alvéolaire, aspiration bronchique)  
 Examen microscopique (BAAR) :  positif  négatif  inconnu  non fait  
 Culture :  positive  négative  en cours  non faite  
Prélèvements d'autres origines :  
 Examen microscopique (BAAR) :  positif  négatif  inconnu  non fait  
 Culture :  positive  négative  en cours  non faite  
Antibiogramme en début de traitement :  
 Résistance à l'Isoniazide :  oui  non  inconnu Résistance à la Rifampicine :  oui  non  inconnu

**Une fiche sur l'issue du traitement vous sera envoyée par l'ARS et sera à remplir dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic pour tous les cas déclarés de tuberculose maladie.**

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)  
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire