

2018-2019

Thèse

pour le

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

TUBERCULOSE ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

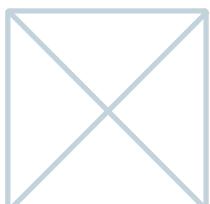


DUPONT Anaïs

Née le 17 août 1992 à Ancenis (44)

Sous la direction de M. MAHAZA Chetaou

Membres du jury
MARCHAIS Véronique | Présidente
MAHAZA Chetaou | Directeur
PECH Brigitte | Membre
BEDON Sylvie | Membre



Soutenue publiquement le :
24/06/2019



L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



LISTE DES ENSEIGNANTS de la Faculté de SANTÉ D'ANGERS

Année universitaire 2018-2019

Directeur de la Faculté de Santé : Pr Nicolas Lerolle

Directeur adjoint de la Faculté de Santé et directeur du département pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLÉ Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine

GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmacochimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie Clinique	Pharmacie
ATER		
FOUDI Nabil	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIÈRE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	
WAKIM Jamal	Biochimie et biomoléculaire	Médecine
AHU		
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacotechnie	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
CONTRACTUEL		
VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Anaïs DUPONT
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **27 / 04 / 2019**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Dupont".

REMERCIEMENTS

- A mon directeur de thèse, Mr Chetaou Mahaza**, professeur de microbiologie et praticien hospitalier attaché,
Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail.
Merci pour votre disponibilité, vos conseils et pour le temps que vous m'avez consacré.
- A ma présidente du jury, Mme Véronique Marchais**, professeur de virologie et praticien hospitalier attaché,
Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.
- A Mme Brigitte Pech, Mr Sébastien Faure et Mr Jean-Louis Laffilhe**, responsables de la filière officine,
Merci pour vos enseignements, votre écoute et votre disponibilité pendant toutes ces années d'études.
Mme Pech, merci de me faire l'honneur de juger mon travail.
- A Mme Sylvie Bedon**, membre du jury et maître de stage,
Merci de m'avoir formée pendant mon stage de 6^{ème} année.
Merci à vous et à toute l'équipe, Karine, Alexandrine et Laëtitia, pour votre accueil chaleureux et vos précieux conseils.
- A la pharmacie de Chaudron**, Mme Lesca, Julia, Nathalie, Virginie, Nadine et Jean-Noël,
Merci de m'avoir fait découvrir et aimer ce métier. Merci pour votre bonne humeur et vos fous rires.
- A Charlotte et Pauline**, mes copines de PACES,
Merci pour votre amitié. Même si nous avons pris des directions différentes, je pense bien à vous et à tous les moments passés ensemble lors de ces premières années d'étude.
- A Charlène**, ma copine de pharma,
Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et pour ton soutien pendant ces six années.
Même si nous n'avons pas choisi la même filière, notre amitié est toujours là et je l'espère durera longtemps.
- A Camille**, « ma filleule »,
Dès que je t'ai rencontrée, j'ai tout de suite su que j'allais t'apprécier.
Merci pour ton amitié et toutes ces longues soirées passées ensemble à papoter.
- A mes parents et à ma sœur**,
Merci de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mes études.
Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir remotivée quand j'en avais besoin.
Merci pour l'amour que vous m'apportez au quotidien.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE SANTE D'ANGERS	
ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT	
REMERCIEMENTS	
TABLE DES MATIERES	
LEXIQUE DES ABREVIATIONS	
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES ANNEXES	
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : EPIDEMIOLOGIE	3
1. La tuberculose dans le monde	3
2. La tuberculose en France	5
CHAPITRE II : L'AGENT PATHOGENE	12
1. Les mycobactéries	12
1.1. Classification	12
1.2. Caractéristiques microscopiques et biochimiques	13
1.3. Culture	14
2. Le <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>	14
3. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15
3.1. Caractéristiques microscopiques	15
3.2. Culture	15
3.3. Habitat	16
3.4. Génome	17
CHAPITRE III : LA TUBERCULOSE	18
1. Mode de transmission	18
2. Facteurs de risque de transmission	18
2.1. La susceptibilité	19
2.2. L'infectiosité	19
2.3. L'environnement	19
2.4. L'exposition	19
3. Physiopathologie	20
4. Clinique des différentes formes de la maladie	24
4.1. Primo-infection tuberculeuse (PIT)	25
4.2. Infection tuberculeuse latente (ITL)	26
4.3. Tuberculose maladie (TBM)	27

4.3.1. Tuberculose pulmonaire	28
4.3.2. Tuberculoses extra-pulmonaires	29
4.3.3. Tuberculose disséminée ou miliaire	30
CHAPITRE IV : DIAGNOSTIC ET DEPISTAGE DE LA TUBERCULOSE	31
1. Circonstances évocatrices d'une infection par le bacille tuberculeux	31
1.1. Interrogatoire du patient	31
1.2. Signes cliniques	32
1.3. Signes paracliniques	32
1.3.1. Imagerie	32
1.3.2. Biologie	33
1.3.3. Histologie	33
2. Diagnostic bactériologique de certitude : mise en évidence du bacille tuberculeux	34
2.1. Prélèvements	36
2.1.1. Choix du prélèvement	36
2.1.2. Décontamination des prélèvements	36
2.2. Examen direct	38
2.3. Culture	39
2.3.1. Les milieux solides	39
2.3.2. Les milieux liquides	40
2.4. Détection par amplification génique	41
2.5. Identification à partir des cultures	43
2.5.1. Identification des mycobactéries tuberculeuses	43
2.5.1.1. Hybridation moléculaire	43
2.5.1.2. Immunochromatographie	43
2.5.2. Différenciation des espèces au sein du complexe <i>tuberculosis</i>	43
2.5.2.1. Méthode phénotypique : caractères culturaux et biochimiques	43
2.5.2.2. Méthode génotypique : tests moléculaires	44
2.6. Etude de la sensibilité aux antibiotiques	44
2.6.1. Méthode phénotypique : méthode des proportions	45
2.6.1.1. Méthode en milieu solide	45
2.6.1.2. Méthode en milieu liquide	46
2.6.2. Méthode génotypique	47
3. Diagnostic indirect : dépistage de l'infection tuberculeuse	48
3.1. Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)	49
3.1.1. Principe	49
3.1.2. Interprétation	50
3.1.3. Indications et contre-indications	51

3.1.4. Sensibilité et spécificité	51
3.1.5. Cas particulier : le virage tuberculinique	52
3.2. Tests de production d'IFNy (IGRAs)	52
3.2.1. QuantiFERON-TB Gold Plus® (QFT-Plus®)	52
3.2.2. T-SPOT.TB®	53
3.2.3. Caractéristiques des tests IGRAs	54
3.3. Comparaison entre l'IDR et les tests IGRAs	54
CHAPITRE V : TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE	57
1. Les médicaments antituberculeux	57
1.1. Les médicaments du groupe I : les médicaments oraux de première ligne	58
1.1.1. Isoniazide : INH	58
1.1.2. Rifampicine : RMP	61
1.1.3. Pyrazinamide : PZA	65
1.1.4. Ethambutol : EMB	67
1.1.5. Rifabutine : RFB	69
1.2. Les médicaments du groupe II : les médicaments injectables	71
1.3. Les médicaments du groupe III : les fluoroquinolones	72
1.4. Les médicaments du groupe IV : les médicaments bactériostatiques oraux de deuxième ligne	74
1.4.1. Thioamides	74
1.4.2. Cycloséride	74
1.4.3. Acide para-amino-salicylique	75
1.5. Les médicaments du groupe V : les antituberculeux dont les données d'efficacité et/ou d'innocuité pour un usage à long terme sont limitées dans le traitement de la tuberculose pharmacorésistante	75
2. Les autres traitements pharmacologiques	78
3. La chirurgie	79
4. Les modalités de traitement	79
4.1. Infection tuberculeuse latente	79
4.2. Tuberculose maladie	82
4.2.1. Principe	82
4.2.2. Les schémas thérapeutiques standards	83
4.2.2.1. Chez les nouveaux cas	83
4.2.2.2. Chez les patients précédemment traités	85
4.2.3. Les schémas thérapeutiques particuliers	86
4.2.3.1. Chez les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les femmes sous contraception	86
4.2.3.2. Chez les enfants	87

4.2.3.3. Chez les personnes infectées par le VIH	88
4.2.3.4. En cas d'insuffisance hépatique	89
4.2.3.5. En cas d'insuffisance rénale	90
4.2.3.6. En cas de résistance aux antituberculeux	90
5. Modalités du suivi	92
5.1. Bilan pré-thérapeutique	92
5.2. Surveillance du patient en cours de traitement	93
5.3. Mesures associées	94
5.3.1. Isolement respiratoire	94
5.3.2. Déclaration obligatoire	95
CHAPITRE VI : PREVENTION DE LA TUBERCULOSE	96
1. Limiter la transmission des bacilles tuberculeux	96
2. Stimuler l'immunité adaptative : la vaccination	99
CHAPITRE VII : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	101
1. Aider le patient à comprendre sa maladie et ses traitements	101
2. Analyser l'ordonnance	102
3. Promouvoir le bon usage du médicament	103
3.1. Modalités de prise des médicaments	103
3.2. Prévention et prise en charge des effets indésirables	103
4. Evaluer et favoriser l'observance du traitement	105
5. Soutenir et accompagner le patient	107
CONCLUSION	109
BIBLIOGRAPHIE	111
ANNEXES	121

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

Ac	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ag	Antigène
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de la santé
ARN	Acide ribonucléique
ARNr	Acide ribonucléique ribosomal
ARS	Agence Régionale de Santé
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATBG	Antibiogramme
ATUn	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
BAAR	Bacille acido-alcoolo-résistant
BCG	Bacilles de Calmette et Guérin
BK	Bacille de Koch
CLAT	Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse
DMP	Dossier médical partagé
DP	Dossier pharmaceutique
DRESS	<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EMB	Ethambutol
ETP	Education thérapeutique du patient
GI	<i>Growth index</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
IDR	Intradermoréaction
IFN	Interféron
IGRA	<i>Interferon gamma release assay</i>
IL	Interleukine
INH	Isoniazide
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
InVS	Institut de Veille Sanitaire
ITL	Infection tuberculeuse latente
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LIPA	<i>Line probe assay</i>
LT	Lymphocytes T

M.	<i>Mycobacterium</i>
MGIT	<i>Mycobacteria growth indicator tube</i>
NFS	Numération formule sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAS	Acide para-aminosalicylique
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne, <i>Polymerase chain reaction</i>
PIT	Primo-infection tuberculeuse
PLP	Protéines de liaison aux pénicillines
PPD	Dérivés protéiniques purifiés, <i>Purified protein derivatives</i>
PZA	Pyrazinamide
QFT-GIT®	QuantiFERON-TB Gold In Tube®
QFT-Plus®	QuantiFERON-TB Gold Plus®
RFB	Rifabutine
RMP	Rifampicine
SDF	Sans domicile fixe
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
TAG	Techniques d'amplification génique
TBM	Tuberculose maladie
TB-MR	Tuberculose multirésistante
TNF	Facteur de nécrose tumorale, <i>Tumor necrosis factor</i>
UV	Ultra-violet
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO	<i>World Health Organisation</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Estimation du taux d'incidence de la tuberculose dans le monde en 2017

Figure 2 : Déclaration des cas de tuberculose en France entre 1972 et 2015

Figure 3 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose maladie en France entre 2000 et 2015

Figure 4 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose maladie par région en France en 2015

Figure 5 : Taux de déclaration de tuberculose maladie par région en France en 2015

Figure 6 : Taux de déclaration de tuberculose maladie par sexe et groupe d'âges en France en 2015

Figure 7 : Taux de déclaration de tuberculose maladie par région en France en 2015

Figure 8 : Taux de déclaration de tuberculose maladie par groupe d'âges et lieu de naissance dans la France entière en 2015

Figure 9 : Taux de tuberculose déclarée selon les principales caractéristiques socio-démographiques en France en 2015

Figure 10 : Place des mycobactéries dans la classification

Figure 11 : Structure de la paroi des mycobactéries

Figure 12 : *Mycobacterium tuberculosis* après coloration de Ziehl-Neelsen

Figure 13 : *Mycobacterium tuberculosis* après coloration à l'auramine

Figure 14 : Aspect des colonies de *Mycobacterium tuberculosis* sur milieu de Loewenstein-Jensen

Figure 15 : Transmission de la tuberculose

Figure 16 : Formation d'un granulome primaire

Figure 17 : Organisation du granulome primaire

Figure 18 : Histoire naturelle de la tuberculose

Figure 19 : Devenir du bacille tuberculeux chez les individus exposés

Figure 20 : Radiographie thoracique d'une tuberculose pulmonaire avec nodules, infiltrats et caverne lobaires supérieurs droits

Figure 21 : Radiographie et scanner thoraciques d'une tuberculose miliaire typique

Figure 22 : Principales étapes du diagnostic bactériologique des infections à mycobactéries

Figure 23 : Etapes de la décontamination d'un produit pathologique par la méthode de Kubica

Figure 24 : Etapes de la coloration de Ziehl-Neelsen et de la coloration à l'auramine

Figure 25 : Mesure de l'induration

Figure 26 : Structure chimique de l'isoniazide

Figure 27 : Structure chimique de la rifampicine

Figure 28 : Structure chimique du pyrazinamide

Figure 29 : Structure chimique de l'éthambutol

Figure 30 : Structure chimique de la rifabutine

Figure 31 : Structures chimiques de la streptomycine et de l'amikacine

Figure 32 : Structures chimiques de la moxifloxacine, la lévofloxacine et de l'ofloxacine

Figure 33 : Structures chimiques de l'éthionamide et du prothionamide

Figure 34 : Structure chimique de la cyclosépine

Figure 35 : Structure chimique de l'acide para-amino-salicylique

Figure 36 : Schéma thérapeutique standard de l'adulte

Figure 37 : Arbre décisionnel de la conduite à tenir en fonction des résultats de l'IDR à T0 chez les individus de plus de 5 ans au contact d'un sujet bacillifère

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Distribution en pourcentage par sexe, âge et lieu de naissance des cas déclarés de tuberculose maladie en France en 2015

Tableau 2 : Taux de déclaration de tuberculose maladie chez les personnes nées à l'étranger selon l'ancienneté de leur arrivée en France en 2015

Tableau 3 : Classification des principales mycobactéries atypiques selon Runyon

Tableau 4 : Caractères phénotypiques différentiels des mycobactéries du complexe *tuberculosis*

Tableau 5 : Interprétation d'un résultat d'IDR

Tableau 6 : Interprétation des résultats du QuantiFERON-TB Gold Plus®

Tableau 7 : Comparaison de l'IDR et des tests IGRA

Tableau 8 : Les différents groupes d'antituberculeux selon l'OMS

Tableau 9 : Posologies recommandées pour traiter une infection tuberculeuse latente

Tableau 10 : Activité *in vivo* des antituberculeux de première ligne, en cas de tuberculose cavitaire

Tableau 11 : Posologies recommandées pour traiter une tuberculose maladie chez l'adulte

Tableau 12 : Posologies recommandées pour traiter une tuberculose maladie chez l'enfant

Tableau 13 : Suivi d'un patient traité

Tableau 14 : Classement des secteurs selon le niveau du risque de contamination

Tableau 15 : Exemples de contacts étroits, réguliers et occasionnels

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Histoire naturelle de la tuberculose (sans traitement)

Annexe 2 : Liste des spécialités du groupe I

Annexe 3 : Liste des spécialités du groupe II

Annexe 4 : Liste des spécialités du groupe III

Annexe 5 : Liste des spécialités du groupe IV

Annexe 6 : Liste des spécialités du groupe V

Annexe 7 : Fiche de déclaration obligatoire

Annexe 8 : Fiche de déclaration des issues de traitement antituberculeux

Annexe 9 : Fiche conseil – Comprendre la tuberculose

Annexe 10 : Fiches résumé – Les antituberculeux oraux de première ligne

Annexe 11 : Plan de prise des médicaments

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie connue depuis l'Antiquité. En 460 avant Jésus Christ, Hippocrate fut le premier à l'évoquer, en décrivant le malade « consumé par la maladie, émacié, essoufflé, couvert de sueur, livide et toussant ». Il semblerait pourtant que la tuberculose soit apparue bien plus tôt, au cours du néolithique. En effet, des lésions osseuses typiques découvertes sur des momies égyptiennes en témoignent.

Au fil du temps, cette maladie fut connue sous les noms de « consumption », « phtisie », ou encore « peste blanche ».

En 1882, Robert Koch identifie la bactérie qui en est responsable : *Mycobacterium tuberculosis*, plus communément appelée bacille de Koch.

La tuberculose est devenue un véritable fléau à la fin du 18^{ème} siècle. Les malades allaient se reposer dans des établissements spécialisés, des sanatoriums.

En 1924, les scientifiques français Albert Calmette et Camille Guérin trouvent un vaccin contre cette maladie composé de bacilles vivants.

Puis, en 1944, le microbiologiste américain Selman Abraham Waksam découvre le premier antibiotique antituberculeux, la streptomycine. S'ensuit la découverte d'autres antibiotiques actifs sur les mycobactéries tuberculeuses : l'acide para-aminosalicylique en 1949, l'isoniazide en 1952, le pyrazinamide en 1954, la cyclosérine en 1955, l'éthambutol en 1962 et la rifampicine en 1963.

L'amélioration des conditions de vie et l'apparition des antibiotiques ont permis de diminuer l'incidence de la tuberculose. Toutefois, à la fin du 20^{ème} siècle, on a observé une stabilisation de l'incidence, pouvant s'expliquer par l'augmentation du nombre de personnes atteintes du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et un développement des résistances aux antituberculeux. [1][2]

Actuellement, la tuberculose fait partie des dix premières causes de mortalité dans le monde. En 2017, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la qualifie d'ailleurs de maladie infectieuse la plus meurtrière.

La tuberculose est présente sur tous les continents et touche environ un tiers de la population mondiale.

Sur les 10 millions de personnes infectées recensées en 2017, 1,6 million en sont mortes, la quasi-totalité des décès étant survenue dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Cette maladie infectieuse est contagieuse et se transmet par voie aérienne. Elle est dite « maladie sociale » parce qu'elle se développe principalement dans les populations défavorisées et désocialisées.

On estime qu'un quart de la population mondiale est porteuse de la bactérie sans pour autant qu'elle soit malade. Il s'agit de la forme latente de la tuberculose. Bien qu'infectées, les personnes ne sont pas contagieuses. Mais 5 % d'entre elles développeront la maladie. Une infection par le VIH ou un affaiblissement du système immunitaire favorisent son évolution.

La longue durée du traitement et la toxicité des antituberculeux contribuent à une interruption précoce du traitement par le patient, et, par conséquent, augmente l'émergence de tuberculose résistante. Cette dernière est la forme la plus grave de la maladie, et elle est plus difficile à soigner. Une mauvaise utilisation des médicaments antituberculeux, une prescription incorrecte ainsi qu'une mauvaise qualité des médicaments constituent d'autres causes de résistances. [3][4]

De par ses compétences dans le domaine de la santé et ses échanges réguliers avec le patient, le pharmacien d'officine est un acteur de la lutte contre la tuberculose.

L'objectif de cette thèse est d'apporter au pharmacien d'officine des éléments clés pour aider le patient dans le traitement de la maladie. Le pharmacien participe ainsi à la réduction de l'incidence de la tuberculose.

Les trois premiers chapitres de ce travail traiteront la tuberculose en général. Y seront exposés l'épidémiologie au niveau mondial et national, les caractéristiques de l'agent pathogène, son mode de transmission, la physiopathologie de la maladie et les différentes formes cliniques possibles.

Dans le quatrième chapitre, nous aborderons les circonstances évocatrices d'une infection tuberculeuse puis, les méthodes diagnostiques permettant la mise en évidence de la mycobactéries à partir des prélèvements et des cultures, et enfin, les tests de diagnostic indirect pour le dépistage de l'infection tuberculeuse latente.

Le cinquième chapitre détaillera les médicaments antituberculeux, les schémas thérapeutiques et le suivi.

Pour terminer, les deux derniers chapitres seront axés sur la lutte contre la tuberculose. L'un développera les méthodes de prévention et l'autre sera consacré au rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la tuberculose.

CHAPITRE I : EPIDEMIOLOGIE

La tuberculose est l'une des dix premières causes de mortalité dans le monde. En 2017, elle est d'ailleurs reconnue la maladie infectieuse la plus meurtrière dans le monde, passant ainsi devant le VIH/SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise).

Avec environ 2 millions de morts chaque année dans le monde, cette maladie constitue un problème majeur de santé publique.

Selon l'OMS, l'infection tuberculeuse latente (ITL) touche à peu près un quart de la population mondiale soit 2,5 milliards d'individus. Cette population sera contagieuse uniquement lorsque l'ITL aura évolué vers une tuberculose maladie (TBM) pulmonaire. Environ 5 % des personnes atteintes d'ITL développeront une TBM, sachant qu'une personne atteinte de TBM pulmonaire non traitée peut infecter de dix à quinze personnes par an.

On estime que la tuberculose comptabilise 5 000 nouveaux cas par an et tue environ 900 personnes chaque année en France.

L'OMS a mis en place des plans d'action pour « mettre fin à la tuberculose d'ici 2035 ». [3][5][6]

1. La tuberculose dans le monde

La tuberculose est présente partout dans le monde. En 2017, elle a touché 10 millions de personnes : 5,8 millions d'hommes, 3,2 millions de femmes et 1,0 million d'enfants.

Cette maladie peut se développer dans tous les pays et à tous les âges mais on constate qu'elle atteint essentiellement des adultes : 90 % en 2017. 87 % des cas proviennent des trente pays à forte charge tuberculeuse. Parmi ces pays, huit d'entre eux en détiennent les deux tiers soit 6,7 millions d'individus : l'Inde (27 %), la Chine (9 %), l'Indonésie (8 %), les Philippines (6 %), le Pakistan (5 %), le Nigéria (4 %), le Bangladesh (4 %) et l'Afrique du Sud (3 %). De plus, 900 000 personnes (9 % des cas dont 72 % d'Africains) sont aussi porteuses du VIH.

Sur les 10 millions de personnes atteintes de tuberculose en 2017, 16 % soit 1,6 million en sont décédées contre 23 % en 2000. La majeure partie des décès, plus de 95 %, concerne les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Près de 82 % frappent les personnes séronégatives d'Afrique et d'Asie du Sud-Est. Ces deux points géographiques totalisent 85 % de l'ensemble des décès (personnes séronégatives + personnes séropositives). L'Inde en compte 32 % chez les personnes séronégatives et 27 % du nombre total.

Sur l'ensemble des décès, 300 000 personnes sont également porteuses du VIH, le premier facteur de mortalité chez les personnes séropositives étant la tuberculose. En fait, le risque de développer une tuberculose pour une personne séropositive est vingt fois plus élevé que pour une personne séronégative. Ce risque est aussi plus important chez les personnes souffrant de maladies qui affectent le système immunitaire.

La résistance aux antituberculeux ne contribue pas à réduire le nombre de décès et s'avère véritablement dangereuse. En effet, 558 000 nouveaux cas de résistance à la rifampicine, un antituberculeux utilisé en première intention et celui qui présente la meilleure efficacité, sont enregistrés en 2017. Parmi ces cas, 457 560 soit 82 % sont résistants à d'autres antituberculeux. On parle alors de tuberculose multirésistante. Près de la moitié des cas de tuberculose multirésistante répertoriée concerne trois pays : l'Inde (24 %), la Chine (13 %) et la Fédération de Russie (10 %).

L'incidence de la tuberculose, représentée par le nombre de nouveaux cas pour 100 000 habitants au cours d'une année, baisse en moyenne de 2 % par an dans le monde. En 2017, le taux d'incidence est évalué à 133 cas. La gravité des épidémies est très variable d'un pays à l'autre (figure 1). En 2017, on compte moins de 10 nouveaux cas pour 100 000 habitants dans la majorité des pays à revenu élevé, 150 à 400 dans la plupart des 30 pays à forte charge tuberculeuse et plus de 500 dans quelques pays dont la Corée du Nord, le Lesotho, le Mozambique, les Philippines et l'Afrique du Sud.

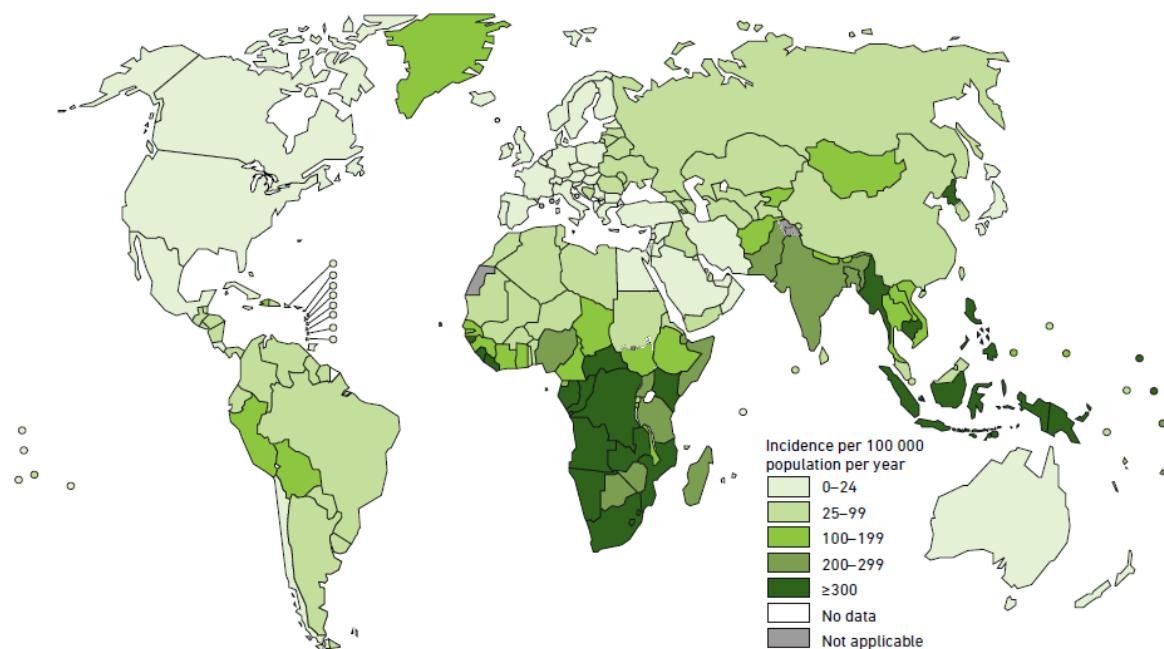


Figure 1 : Estimation du taux d'incidence de la tuberculose dans le monde en 2017 [7]

Alors que les autorités nationales ont recensé 6,4 millions de cas, l'OMS a estimé le nombre de nouveaux cas de tuberculose à 10,0 millions en 2017. La sous-déclaration et le sous-diagnostic peuvent expliquer cette différence entre le nombre de cas estimés et le nombre de cas recensés.

Certes, le nombre de nouveaux cas est en constante augmentation depuis 2013, mais grâce aux méthodes diagnostiques et aux traitements antituberculeux, 54 millions de vie ont pu être sauvées entre 2000 et 2017. [7][8]

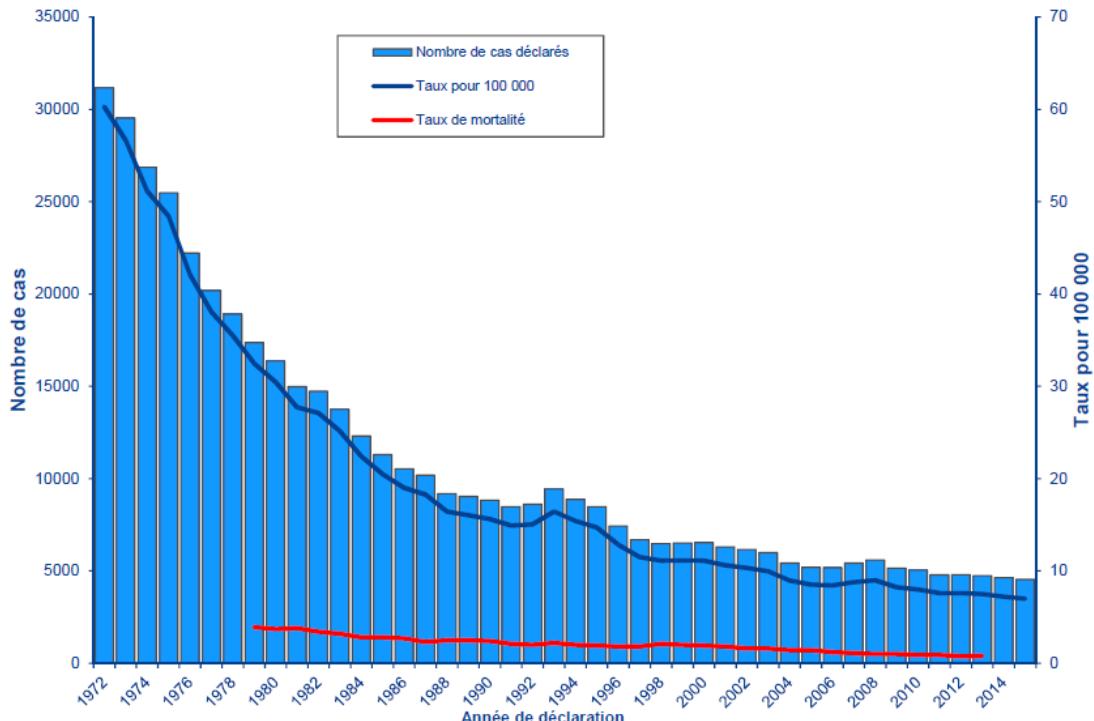
2. La tuberculose en France

Depuis 1964, la tuberculose fait partie des maladies à déclaration obligatoire. Les fiches de déclaration obligatoire consistent à recueillir toutes les informations nécessaires à la réalisation d'études épidémiologiques et d'investigations autour de cas. Elles doivent être adressées aux Agences Régionales de Santé (ARS) par les déclarants que sont les médecins, les cliniciens et les biologistes. Les ARS partageront ensuite les éléments collectés avec les Centres de Lutte AntiTuberculeuse (CLAT) et les transmettront annuellement à l'agence nationale de santé publique (« Santé Publique France »). L'ensemble de ces déclarations permet l'analyse et le suivi de l'évolution de la tuberculose au sein de la population française et la mise en place d'actions de prévention. [9]

Malgré une légère recrudescence au cours des années 1993 et 2007-2008, l'incidence de la tuberculose en France diminue progressivement de 1972 à 2015. Elle passe de 60 cas pour 100 000 habitants soit 31 167 cas déclarés en 1972 à moins de 10 cas à partir de 2004. En 2015, elle affiche 7 cas soit 4 536 cas déclarés.

Parallèlement, le taux de mortalité baisse régulièrement depuis les années 80 (figure 2). L'apparition des traitements antituberculeux dans les années 50, l'amélioration des conditions de vie, la mise en place de dépistages chez les personnes à risque et le développement de plans d'action pour lutter contre la tuberculose ont grandement contribué au recul de la maladie.

Avec une incidence inférieure à 10 depuis 2004, la France est considérée comme un pays à faible charge tuberculeuse. [10][11]



En France, 4741 cas de tuberculose maladie sont déclarés en 2015 soit un taux déclaration de 7,1 cas pour 100 000 habitants toutes formes de tuberculose confondues. Rien que pour la forme pulmonaire, le taux de déclaration s'élève à 5,1 cas pour 100 000 habitants.

La « tuberculose maladie » comprend deux types de cas : « les cas avec des signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose et s'accompagnant d'une décision de traitement antituberculeux standard, que ces cas soient confirmés par la mise en évidence d'une mycobactéries du complexe *tuberculosis* à la culture (cas confirmés) ou non (cas probables) ». La tuberculose maladie regroupe toutes les formes de tuberculose : pulmonaires, extra-pulmonaires et disséminées.

On parlera de taux de déclaration plutôt que de taux d'incidence en raison de la sous-déclaration des cas.

L'arrêt de la commercialisation du vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin) Monovax® en janvier 2006 et la suspension de l'obligation de vaccination en juillet 2007 ont engendré une légère recrudescence de la tuberculose en 2007 et 2008. Le nombre de cas déclarés a malgré tout diminué entre 2000 et 2015 : 6714 cas déclarés en 2000 contre 4741 en 2015.

En comparant les années 2014 et 2015, on constate une diminution du nombre de cas déclarés de 1,78 % et du taux de déclaration de 2,74 % (figure 3).

Le taux de déclaration de la tuberculose en France reste globalement faible mais il varie beaucoup en fonction des régions, du sexe, de l'âge, du lieu de naissance et de vie de la population. [10][13][14]

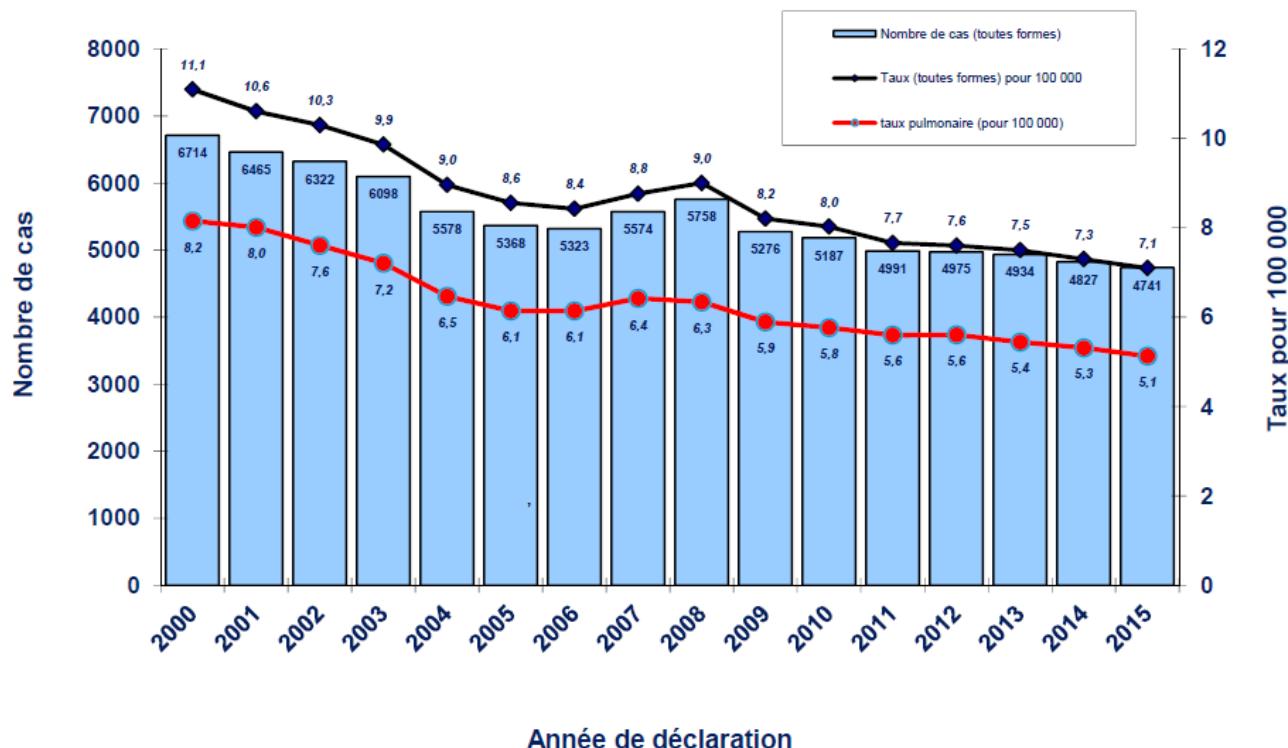


Figure 3 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose maladie en France entre 2000 et 2015

[14]

En 2014 et 2015, Mayotte, la Guyane et l'Ile-de-France enregistrent les taux de déclaration de tuberculose maladie les plus importants. Le taux de déclaration en 2015 est compris entre 10,0 et 19,9 cas pour 100 000 habitants en Guyane (18,3) et en Ile-de-France (14,5), et il oscille entre 20,0 et 27,9 à Mayotte (25,9) alors que les autres régions de France ont toutes un taux de déclaration inférieur à 10,0. Le taux de 9,7 dans les DOM-TOM (départements d'outre-mer et territoires d'outre-mer) reste cependant supérieur au taux de déclaration total en France.

Avec 1 758 cas déclarés en 2015, l'Ile-de-France est la région qui recense le plus grand nombre de cas déclarés de tuberculose maladie (figures 4 et 5). [10][14]

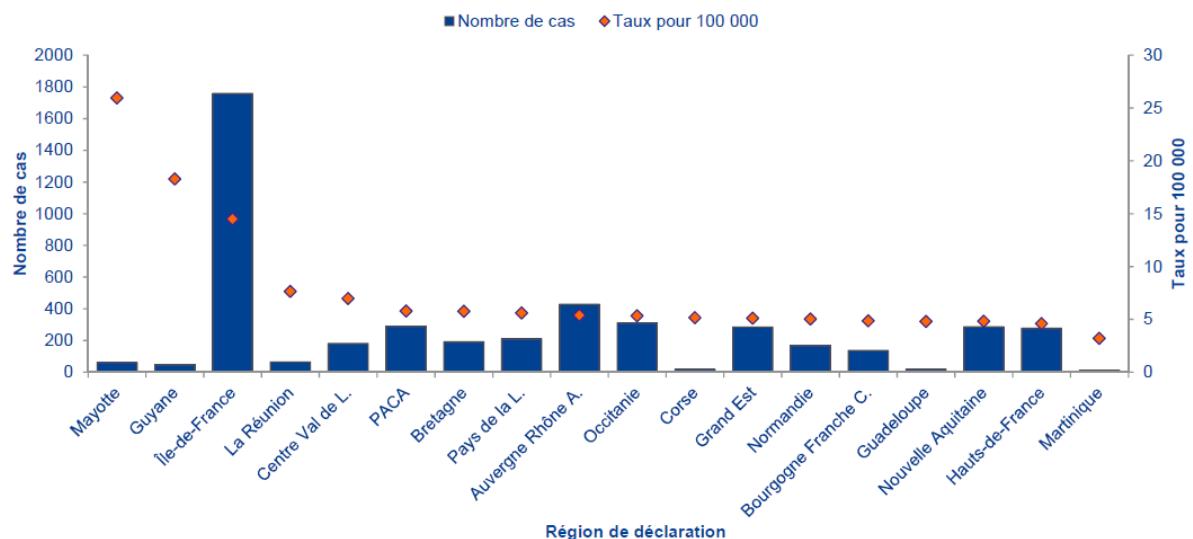


Figure 4 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose maladie par région en France en 2015 [14]

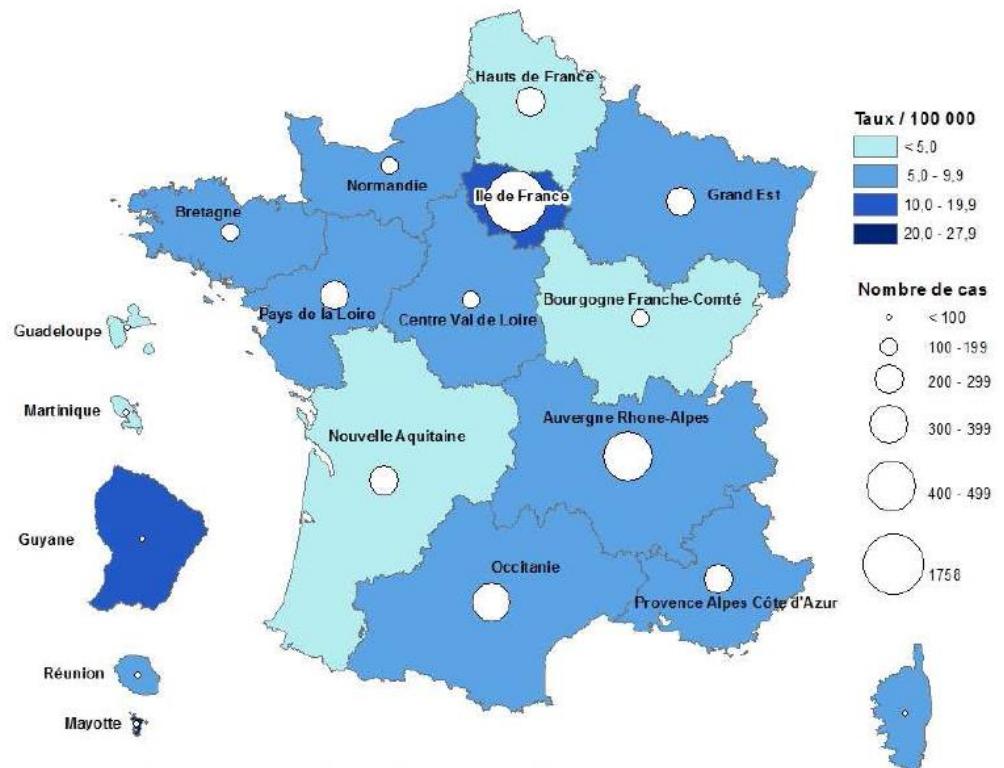


Figure 5 : Taux de déclaration de tuberculose maladie par région en France en 2015 [14]

La plupart des cas déclarés de tuberculose maladie touche les hommes (2871 hommes soit 61 % pour 1844 femmes) et les jeunes adultes de 25 à 44 ans avec 37,3 % des cas déclarés et un âge médian de 40 ans. Dans certaines classes d'âge, le nombre de cas est toutefois un peu plus élevé chez les femmes que chez les hommes notamment chez les moins de 4 ans et chez les 10-14 ans (tableau 1 et figure 6).

Rapport hommes/femmes	
155 hommes pour 100 femmes (61% d'hommes) [2871 hommes et 1844 femmes]	

Age	
Age médian	40 ans
Moins de 5 ans	2,6 %
5 à 14 ans	2,6 %
15 à 24 ans	12,9 %
25 à 44 ans	37,3 %
45 à 64 ans	23,2 %
65 ans et plus	21,4 %

Lieu de naissance	
France (n=1843)	41 %
Etranger (n=2628)	59 %

Tableau 1 : Distribution en pourcentage par sexe, âge et lieu de naissance des cas déclarés de tuberculose maladie en France en 2015 [14]

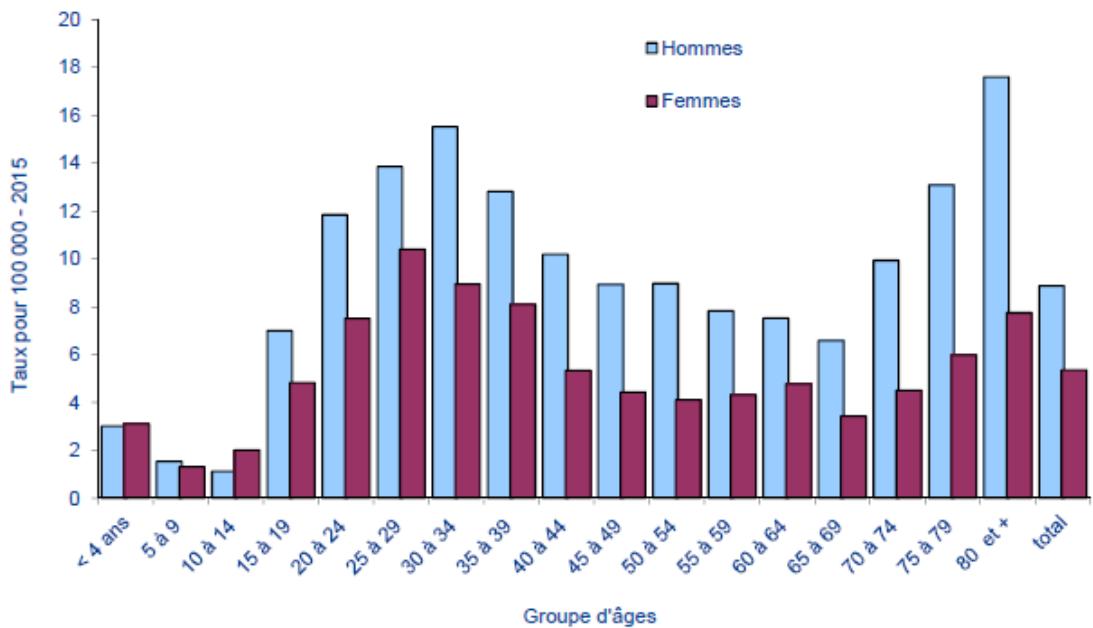


Figure 6 : Taux de déclaration de tuberculose maladie par sexe et groupe d'âges en France en 2015 [14]

Parmi les cas déclarés en France et dont la région de naissance a été renseignée (soit 4471 cas au total), 1843 concernent des personnes nées en France soit 41 % et 2628 des personnes nées à l'étranger soit 59 %. La région de naissance étrangère dominante est l'Afrique Sub-Saharienne (24 %), suivie de l'Afrique du Nord (15 %), l'Europe (9 %), l'Asie (8 %) et enfin les Amériques et l'Océanie (3 %).

On remarque que les taux de déclaration chez les personnes nées à l'étranger sont 4 à 34 fois supérieurs au taux des personnes nées en France et que les taux les plus élevés sont localisés en Afrique Sub-Saharienne et en Asie (tableau 1 et figure 7).

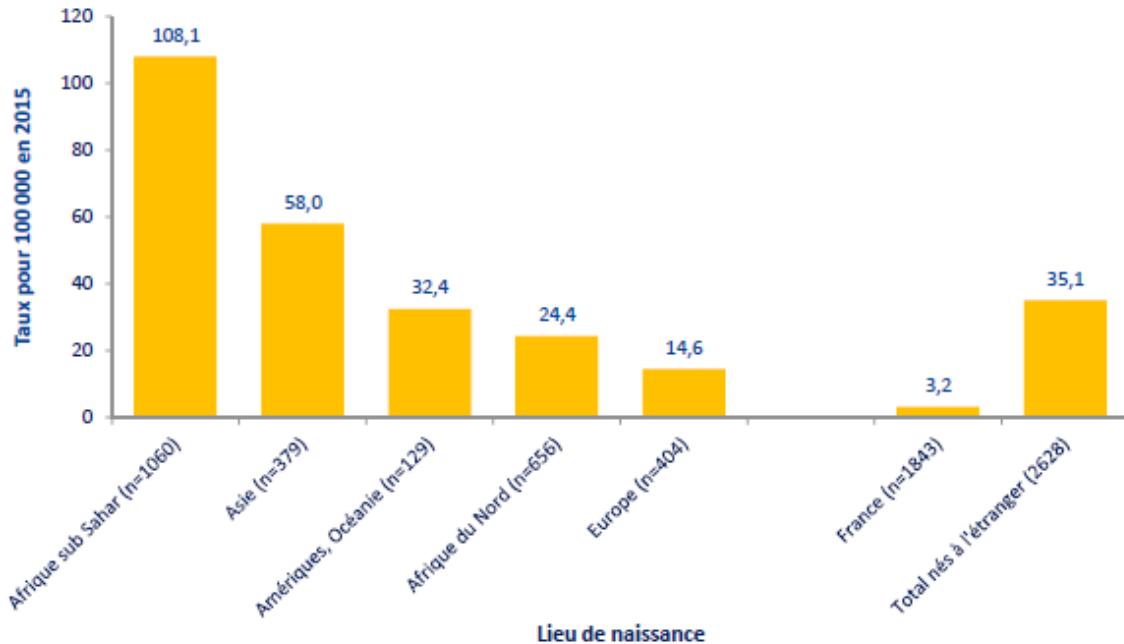


Figure 7 : Taux de déclaration de tuberculose maladie par région de naissance en France en 2015 [14]

Le taux de déclaration varie de façon importante non seulement en fonction de la région de naissance mais également en fonction de l'ancienneté de l'arrivée en France.

Le taux de déclaration le plus élevé est celui des personnes nées à l'étranger et arrivées en France depuis moins de 2 ans (202 cas pour 100 000 habitants) et le taux le plus bas est celui des personnes arrivées depuis au moins 10 ans (12 cas pour 100 000 habitants). On peut donc en déduire que plus la date d'arrivée en France est ancienne, plus le taux de déclaration est faible (tableau 2).

Ancienneté de l'arrivée en France en années	% de cas	Taux de déclaration pour 100 000
< 2	30%	202
2-4	17%	49
5-9	15%	28
10 ans ou plus	38%	12
Total des cas nés à l'étranger	100%	35

Tableau 2 : Taux de déclaration de tuberculose maladie chez les personnes nées à l'étranger selon l'ancienneté de leur arrivée en France en 2015 [12]

La majorité des cas déclarés tuberculose maladie des personnes nées en France concerne des personnes âgées de 80 ans et plus alors que pour les personnes nées à l'étranger, les tranches d'âge les plus touchées sont les 15-19 ans, les 25-29 ans, les 20-24 ans, les 30-34 ans et les 35-39 ans, c'est-à-dire les adolescents et les jeunes adultes (figure 8).

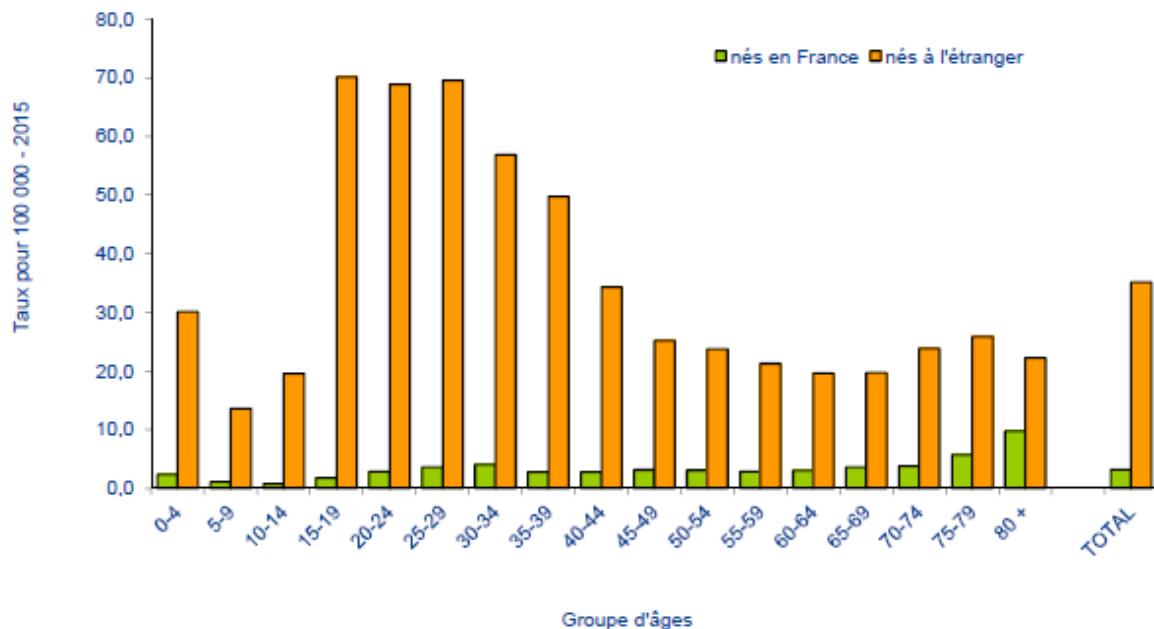


Figure 8 : Taux de déclaration de tuberculose maladie par groupe d'âges et lieu de naissance dans la France entière en 2015 [14]

La vie en collectivité, dans une prison par exemple, ou sans domicile fixe (SDF) influence le développement d'une tuberculose maladie.

Le nombre de cas pour lesquels l'information a été renseignée comprend 14 % de personnes vivant en collectivité dont 1,5 % en établissement pénitentiaire et 5,8 % de SDF. Le taux de déclaration est nettement plus élevé pour les personnes incarcérées : environ 91 cas contre 6 pour les personnes libres. Cette tendance se confirme davantage pour les SDF avec environ 167 cas contre 6 pour les personnes qui ont un toit (figure 9).

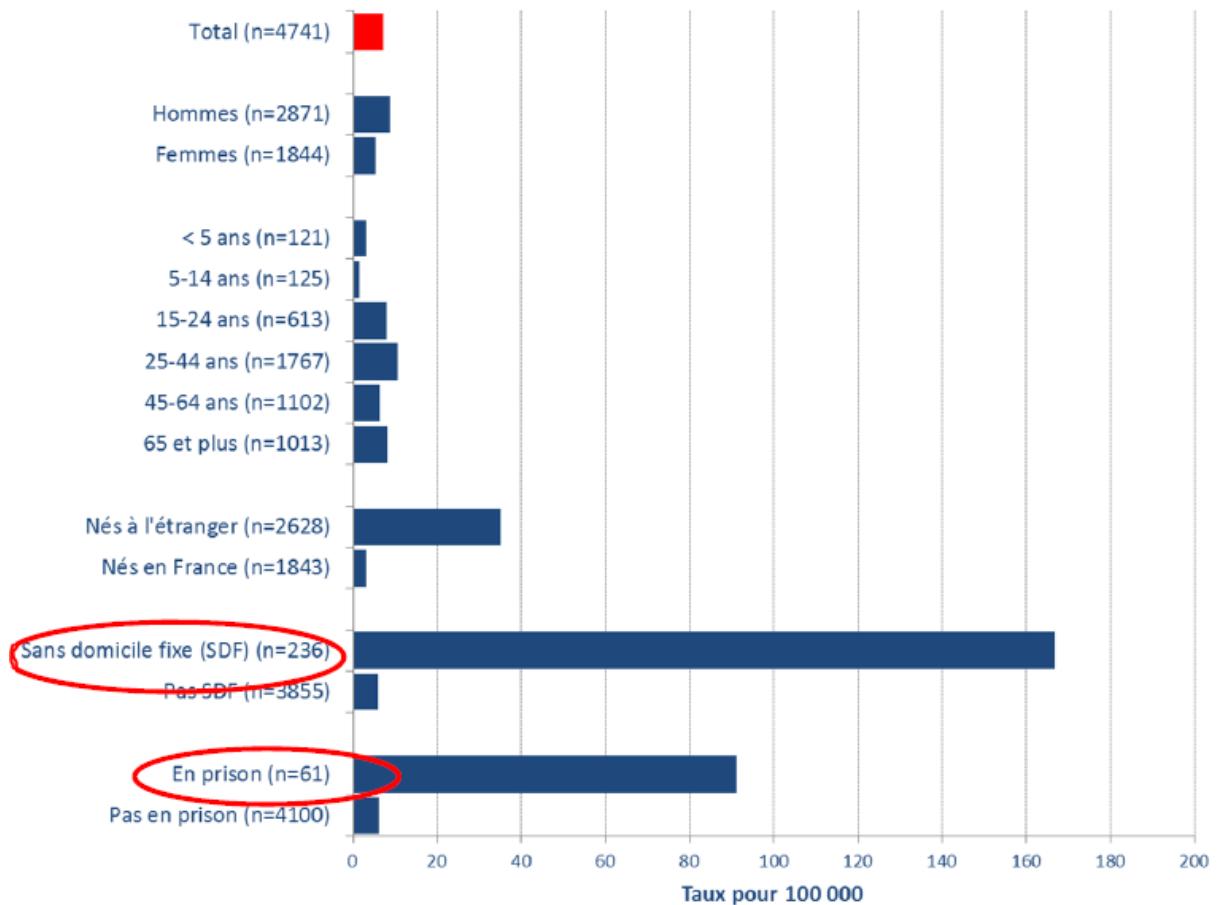


Figure 9 : Taux de tuberculose déclarée selon les principales caractéristiques socio-démographiques en France en 2015 [12]

En conclusion, l'ensemble de ces données épidémiologiques témoigne de la diminution progressive de l'incidence de la tuberculose en France malgré des taux de déclaration qui restent élevés dans certaines régions comme Mayotte, la Guyane et l'Ile-de-France, chez les personnes nées à l'étranger, celles vivant en collectivité et celles sans domicile fixe.

Il est donc nécessaire de poursuivre la lutte contre la tuberculose en France, et plus particulièrement auprès des populations les plus exposées, en optimisant l'accès aux soins et en améliorant les conditions de prise en charge du patient afin que celle-ci soit rapide et effective jusqu'à la fin du traitement. [13]

CHAPITRE II : L'AGENT PATHOGENE

Mycobacterium tuberculosis, également appelé bacille de Koch (BK), est le principal agent responsable de la tuberculose humaine. Il appartient au *Mycobacterium tuberculosis* complex ainsi qu'au genre *Mycobacterium*. Sa transmission par voie aérienne est interhumaine. [15][16]

1. Les mycobactéries

1.1. Classification

Mycobacterium est l'unique genre de la famille des *Mycobacteriaceae* qui fait partie de l'ordre des *Actinomycetales*, ordre appartenant à la classe des Schizomycètes (figure 10).

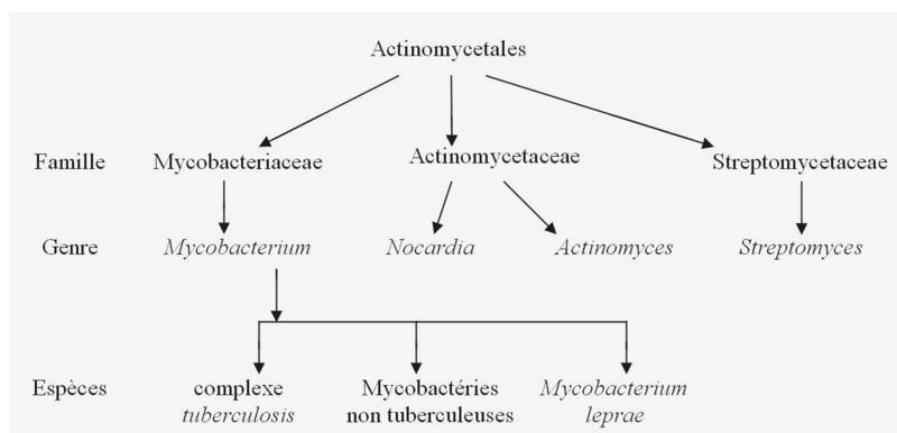


Figure 10 : Place des mycobactéries dans la classification [17]

Etymologiquement, le terme *mycobacterium* vient du grec *múkēs* qui signifie champignon et *baktēria* signifiant bâton. [18]

Dans le genre *Mycobacterium*, on distingue des espèces pathogènes spécifiques et des espèces pathogènes opportunistes, toutes responsables d'infections nommées mycobactérioses.

Les mycobactéries pathogènes spécifiques ont pour réservoir l'homme ou l'animal malade et génèrent un risque de contagiosité par la transmission interhumaine. Elles sont représentées par les mycobactéries du complexe *tuberculosis*, principalement *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium africanum*, qui sont à l'origine de tuberculose, et par *Mycobacterium leprae*, l'agent de la lèpre.

Les mycobactéries pathogènes opportunistes sont présentes dans l'environnement, notamment dans l'eau et les sols, sans transmission interhumaine possible. Elles sont la cause d'infections sur des terrains particuliers comme l'immunodépression. Parmi les cent espèces appelées mycobactéries atypiques ou mycobactéries non tuberculeuses, vingt d'entre elles sont responsables d'infections (*Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii* et *Mycobacterium xenopi*...). [19][20]

En 1959, une classification des mycobactéries non tuberculeuses a été établie par Runyon. Cette classification repose sur deux critères : la vitesse de croissance de ces mycobactéries et la pigmentation de leurs colonies. Runyon les classe en quatre groupes (tableau 3).

Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV
Photochromogènes	Scotochromogènes	Non Photochromogènes ^a	A croissance rapide
			Complexe aurum
<i>M. kansasii</i>	<i>M. gordoniæ</i>	<i>M. malmoënsse</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. szulgai</i>	<i>M. ulcerans</i>	<i>M. peregrinum</i>
<i>M. simiae</i>	<i>M. flavescentis</i>	<i>M. haemophilum</i>	<i>M. chelonae</i>
	<i>M. xenopi</i>	<i>M. avium intracellulare complexe terrae</i>	<i>M. abscessus</i>

[a] Photochromogènes: se pigmentent à la lumière ; scotochromogènes: se pigmentent à la lumière et à l'obscurité.

Tableau 3 : Classification des principales mycobactéries atypiques selon Runyon [21]

1.2. Caractéristiques microscopiques et biochimiques

Les mycobactéries sont des bacilles droits ou légèrement incurvés qui mesurent de 1 à 10 µm de long et de 0,2 à 0,6 µm de large. Immobiles, ces bacilles ne forment ni spores, ni capsules et sont aérobies strictes. [15]

La paroi des mycobactéries est composée des éléments suivants (figure 11) :

- le peptidoglycane,
- l'arabinogalactane : hétéroside relié de façon covalente au peptidoglycane,
- les acides mycoliques : acides gras à longues chaînes carbonées qui possèdent entre 60 et 90 atomes de carbone et qui estérifient l'arabinogalactane pour former des cires de mycolates d'arabinogalactane,
- le *cord factor* : aussi appelé tréhalose dimycolate, est un glycolipide. Il n'est pas présent chez toutes les mycobactéries et est responsable de groupements en cordes lorsque les bacilles sont cultivés en milieu liquide. Il est situé plutôt vers l'intérieur, et ...
- la couche externe : composée de phospholipides et de protéines.

Les lipopolysides ou lipopolysaccharides sont des molécules associées à la paroi mycobactérienne et composées de lipoarabinomananne, un facteur de virulence. [22][23]

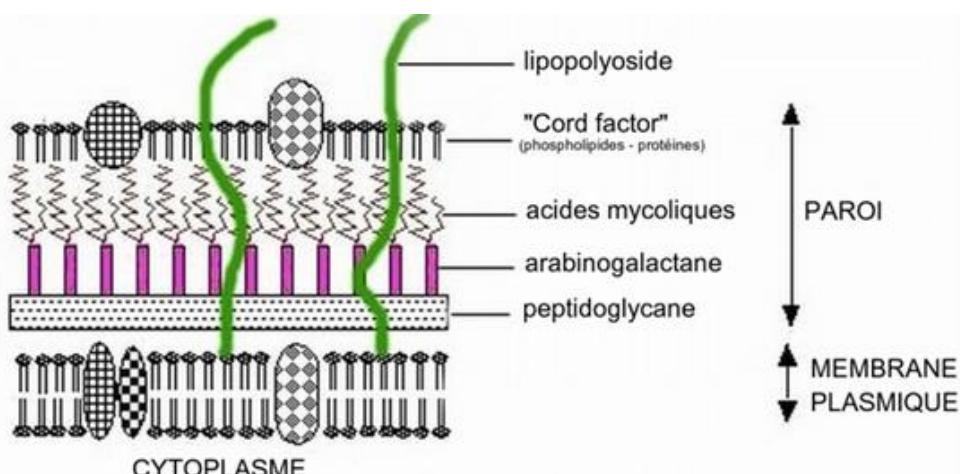


Figure 11 : Structure de la paroi des mycobactéries [17]

Les mycobactéries possèdent des propriétés tinctoriales particulières à cause de la richesse en lipides de leur paroi, et notamment la présence de cires de mycolates d'arabinogalactane fixées au peptidoglycane qui rendent la paroi hydrophobe et imperméable aux agents chimiques. De ce fait, il s'avère difficile de les colorer par la méthode de Gram. Ces mycobactéries sont malgré tout considérées comme des bacilles à Gram positif.

La coloration à la fuschine de Ziehl-Neelsen ainsi que la coloration en fluorescence à l'auramine sont les deux principales techniques utilisées pour les mettre en évidence.

Suite à la coloration de Ziehl-Neelsen, les bacilles sont appelés bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) car la coloration à la fuschine persiste après l'utilisation d'un mélange d'alcool et d'acide. [17][20][24]

1.3. Culture

A l'exception de *Mycobacterium leprae*, les mycobactéries sont cultivables sur milieu de culture. Elles sont exigeantes et requièrent non seulement des milieux enrichis pour croître, comme ceux de Loewenstein Jensen ou de Coletsos, mais également des conditions de culture strictes : une température entre 30°C et 45°C, une aérobiose importante et un pH compris entre 6 et 8. Les milieux peuvent être solides ou liquides.

Leur croissance est lente et peut prendre une semaine à plusieurs mois. [24]

2. Le *Mycobacterium tuberculosis complex*

Le *Mycobacterium tuberculosis complex* est représenté par huit mycobactéries que l'on peut diviser en deux groupes :

- *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium africanum* et *Mycobacterium canetti* : responsables de la tuberculose humaine,
- *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti* et *Mycobacterium pinnipedii* : responsables de tuberculoses animales.

Ces mycobactéries sont toujours pathogènes et ont leur réservoir chez l'homme ou chez l'animal.

M. tuberculosis est principalement mise en cause chez l'homme tandis que *M. bovis* et *M. africanum* le sont plus rarement.

M. bovis est responsable de la tuberculose chez les bovins et les animaux domestiques. Elle peut infecter l'homme en cas d'ingestion de lait cru contaminé ou de contacts avec les animaux malades.

M. bovis BCG, le bacille de Calmette et Guérin, dérive de *M. bovis* et est utilisée comme souche vaccinale.

M. africanum est un bacille variant de *M. tuberculosis* présent en Afrique.

M. canetti est localisée dans la corne de l'Afrique. [17]

3. *Mycobacterium tuberculosis*

3.1. Caractéristiques microscopiques

M. tuberculosis appartient au genre *Mycobacterium* et possède les caractéristiques communes du genre, à savoir : BAAR, immobile, ne formant ni spores ni capsules et aérobiose stricte. C'est un bacille légèrement incurvé de 3 à 5 μm de long et de 0,2 à 0,3 μm de large, avec des extrémités arrondies.

La fuschine de couleur rouge qui intervient dans la coloration de Ziehl-Neelsen fait apparaître des BAAR rouge vif sur fond bleu, bleu lié au contre-colorant, le bleu de méthylène (figure 12).

Après coloration à l'auramine, un colorant fluorescent, les bacilles se révèlent vert-jaune sur fond rouge sombre (figure 13).

Ces deux colorations ne sont pas spécifiques au BK et ne permettent pas de le distinguer des autres mycobactéries. [17][25]

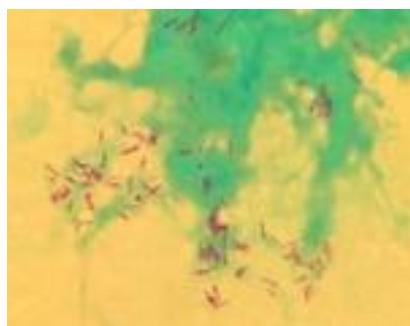


Figure 12 : *Mycobacterium tuberculosis* après coloration de Ziehl-Neelsen [17]

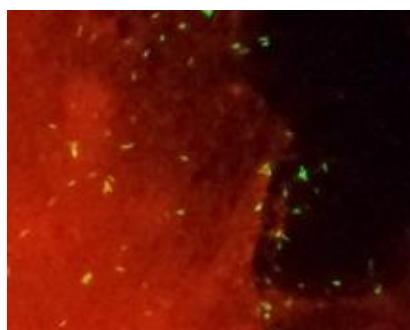


Figure 13 : *Mycobacterium tuberculosis* après coloration à l'auramine [17]

Les caractères biochimiques ne sont pas détaillés dans ce document dans la mesure où ils ne sont plus utilisés dans les pays développés ; les tests biochimiques étant remplacés par des tests de biologie moléculaire.

3.2. Culture

M. tuberculosis est exigeante et se cultive lentement avec un temps de génération de 20 heures. Elle impose l'utilisation de milieux enrichis et des conditions strictes.

Les composants ci-dessous sont indispensables à son développement *in vitro* :

- une source de carbone : le glycérol,
- une source d'azote : l'asparagine et
- de nombreux facteurs de croissance.

Les milieux solides sont à base d'œuf coagulé : le milieu de Loewenstein-Jensen et le milieu de Coletsos, le même milieu que celui de Loewenstein-Jensen mais enrichi en pyruvate, sont les plus couramment utilisés pour la culture des mycobactéries.

Après vingt-et-un jours en moyenne, le milieu de Loewenstein-Jensen contient des colonies caractérisées par une couleur crème-beige, une rugosité, un aspect en chou-fleur, des bords irréguliers et une croissance luxuriante dite eugonique (figure 14). [17][25]



Figure 14 : Aspect des colonies de *Mycobacterium tuberculosis* sur milieu de Loewenstein-Jensen [17]

Les mycobactéries peuvent également être cultivées sur des milieux liquides comme Bactec/MGIT® et BacT/Alert®. En comparaison aux milieux solides, ils augmentent la vitesse de croissance et les cultures sont réalisées dans des automates. On peut ainsi obtenir des résultats sous quelques jours voire deux semaines en fonction de la richesse du prélèvement en bacilles. [26]

La culture des mycobactéries tuberculeuses exigent que les milieux soient incubés à 37°C. [17]

3.3. Habitat

M. tuberculosis est une bactérie pathogène stricte propre à l'homme mais elle peut aussi infecter les animaux en contact régulier avec les humains (animaux d'élevage, animaux domestiques...). La transmission est interhumaine et passe par les gouttelettes de Pflügge ou via les particules en suspension dans l'air. [26]

Le BK résiste au froid, à la dessiccation, aux détergents et aux désinfectants mais il est sensible à la chaleur, la lumière, les rayons ultra-violets et les rayons X. L'alcool à 70° entraîne sa destruction. [25]

3.4. Génome

En 1998, le génome de *M. tuberculosis*, et plus spécialement celui de la souche de référence H73Rv, a été séquencé par Stewart Cole de l’Institut Pasteur en France et Bart Barrell du centre Sanger au Royaume-Uni. Ces deux chercheurs ont d’abord constaté que cette mycobactéries avait un génome assez riche, composé d’un chromosome circulaire. En effet, il compte environ 4 000 gènes et 4 411 529 paires de bases. L’importante proportion des bases azotées guanine et cytosine dans ce génome expliquerait la richesse en lipides, glycolipides et polysaccharides de l’enveloppe du BK. [27]

Cole et Barrell ont ensuite observé qu’une partie importante de régions codantes était engagée dans la production d’enzymes de la lipogenèse et de la lipolyse.

Deux familles de protéines, jusqu’alors inconnues, ont été découvertes et seraient mêlées à des variations antigéniques. Ces familles PE et PPE sont riches en glycine et composées d’une répétition de motifs Pro-Glu (PE) et Pro-Pro-Glu (PPE) (Pro : proline, Glu : acide glutamique). Les gènes codants pour ces protéines représentent 10 % du génome et sont des cibles à étudier dans le développement de nouvelles thérapies.

De plus, des enzymes telles que des phospholipases ont été révélées et une virulence bactérienne leur est fréquemment associée. [28][29]

Enfin, le génome de *M. tuberculosis* peut être le siège de mutations et ainsi créer des souches résistantes aux antibiotiques. Dans ce cas, on parle de tuberculose pharmacorésistante et on distingue la forme multirésistante de la forme ultrarésistante. Ces résistances vont compliquer la prise en charge et le traitement des patients tuberculeux d’autant plus que la rifampicine et l’isoniazide n’ont aucun effet sur les souches multirésistantes ou MDR (*Multi-Drug Resistant tuberculosis*). En effet, des mutations sur le gène *rpoB* sont associées à une résistance à la rifampicine, celles sur les gènes *katG* et *inhA* à une résistance à l’isoniazide. Quant aux souches ultrarésistantes ou XDR (*eXtensively Drug Resistant tuberculosis*), elles montrent une résistance non seulement à la rifampicine et à l’isoniazide mais également aux fluoroquinolones et au moins à l’un des antibiotiques antituberculeux injectables prescrits en deuxième intention (amikacine, kanamycine, capréomycine). [30][31]

CHAPITRE III : LA TUBERCULOSE

1. Mode de transmission

Parmi les agents pathogènes responsables de la tuberculose humaine, seuls *M. tuberculosis* et *M. africanum* se propagent par voie aérienne. *M. bovis*, quant à lui, se transmet par l'ingestion de lait cru, de produits laitiers contaminés ou par contact avec des animaux malades. [32]

La tuberculose est une maladie contagieuse qui se transmet par voie aérienne entre individus (*M. tuberculosis* et *M. africanum*), ce qui signifie donc que seule la forme pulmonaire de la tuberculose est transmissible. [33]

Lorsqu'elles toussent, éternuent, crachent, parlent, crient ou chantent, les personnes atteintes de tuberculose pulmonaire projettent dans l'air des microgouttelettes de mucus appelées gouttelettes de Pflügge. Chacune de ces gouttelettes, contenant de un à trois bacilles tuberculeux, va se dessécher et former des particules plus petites mesurant de 1 à 5 µm de diamètre. Ces particules de gouttelettes sont capables de rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures et peuvent se disperser rapidement dans une pièce en fonction du flux d'air. Après avoir traversé les voies respiratoires (bouche et nez, pharynx, larynx, trachée et bronches), elles atteignent les alvéoles pulmonaires (figure 15). [32][34]

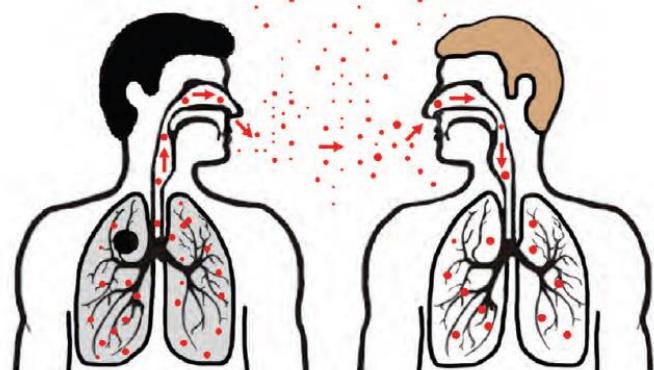


Figure 15 : Transmission de la tuberculose (les points rouges représentent les particules de gouttelettes) [34]

L'inhalation d'un petit nombre de particules de gouttelettes est suffisante pour contaminer une personne saine. Une personne atteinte de tuberculose pulmonaire et bacillifère (en présence de BAAR à l'examen microscopique) qui n'a pas reçu de traitement médicamenteux peut infecter jusqu'à dix à quinze personnes par an. [5]

2. Facteurs de risque de transmission

La probabilité de transmission du bacille de Koch est déterminée par quatre facteurs : la susceptibilité, l'infectiosité, l'environnement et l'exposition. [34]

2.1. La susceptibilité

La susceptibilité, c'est-à-dire la sensibilité d'une personne à être affectée par la tuberculose, prend en compte notamment le statut immunitaire de la personne en contact avec le malade tuberculeux. En effet, les sujets immunodéprimés (séropositifs au VIH, greffés, traités par corticothérapie ou par chimiothérapie, malnutris, diabétiques de type 2, fumeurs...) ont plus de risques d'être touchés par cette maladie. Les personnes âgées, les prisonniers, les migrants ainsi que les personnes en état de précarité sont elles aussi plus vulnérables. [33][34][35]

2.2. L'infectiosité

L'infectiosité dépend de la quantité de bacilles tuberculeux expulsés dans l'air par la personne malade. Il en va de soi que plus le nombre de bacilles expulsés est important, plus la personne malade est contagieuse. Une toux persistante pendant au moins trois semaines, une maladie des voies respiratoires, la présence d'une cavitation sur une radiographie thoracique et une culture positive à *M. tuberculosis* augmentent l'infectiosité. Si une personne malade ne se couvre pas la bouche en toussant ou si son traitement est inapproprié, elle sera extrêmement contagieuse. [34]

2.3. L'environnement

Des facteurs environnementaux influent sur la répartition et la concentration des bacilles tuberculeux dans l'espace.

La probabilité de transmission de *M. tuberculosis* augmente avec le nombre de particules de gouttelettes présentes dans l'air. L'exposition d'une personne saine à ces particules dans un espace de petite taille, fermé, peu ou mal ventilé accroît le risque d'infectiosité. La recirculation d'air contaminé (qui contient ces particules) augmente aussi la probabilité de transmission.

A l'hôpital, une chambre à pression d'air positive hébergeant un patient tuberculeux peut entraîner la propagation de l'agent infectieux à l'extérieur de la chambre ainsi qu'à d'autres zones. [34]

2.4. L'exposition

L'exposition se caractérise par la proximité, la fréquence et la durée.

Le risque de transmission est d'autant plus élevé que la proximité avec une personne malade est grande, la fréquence d'exposition est importante et la durée d'exposition est longue. [34]

3. Physiopathologie

Suite à l'inhalation des noyaux de gouttelettes infectées, on retrouve les bacilles tuberculeux au niveau des alvéoles pulmonaires. Ces bacilles vont être phagocytés par les macrophages et d'autres cellules immunitaires notamment les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles. On parle de réponse immunitaire innée, dite non spécifique.

En fonction du terrain de l'individu et des facteurs de risque qu'il présente, les bacilles vont être tués. Ils le sont d'ailleurs dans la majorité des cas. Sinon, ils vont se multiplier à l'intérieur des macrophages. Une inhibition de la fusion entre le phagosome et les lysosomes est à l'origine de la résistance du bacille tuberculeux à l'activité bactéricide du macrophage. Leur multiplication entraîne la mort du macrophage et s'ensuit la libération d'autres bacilles. De nouvelles phagocytoses sont déclenchées suite au recrutement de nouveaux macrophages. Un granulome primaire se forme alors après les étapes suivantes : phagocytose, multiplication intracellulaire des bacilles et mort des macrophages. Des macrophages infectés vont ensuite quitter le granulome primaire et se regrouper ailleurs pour finalement se transformer en granulomes secondaires (figure 16). [32][36]

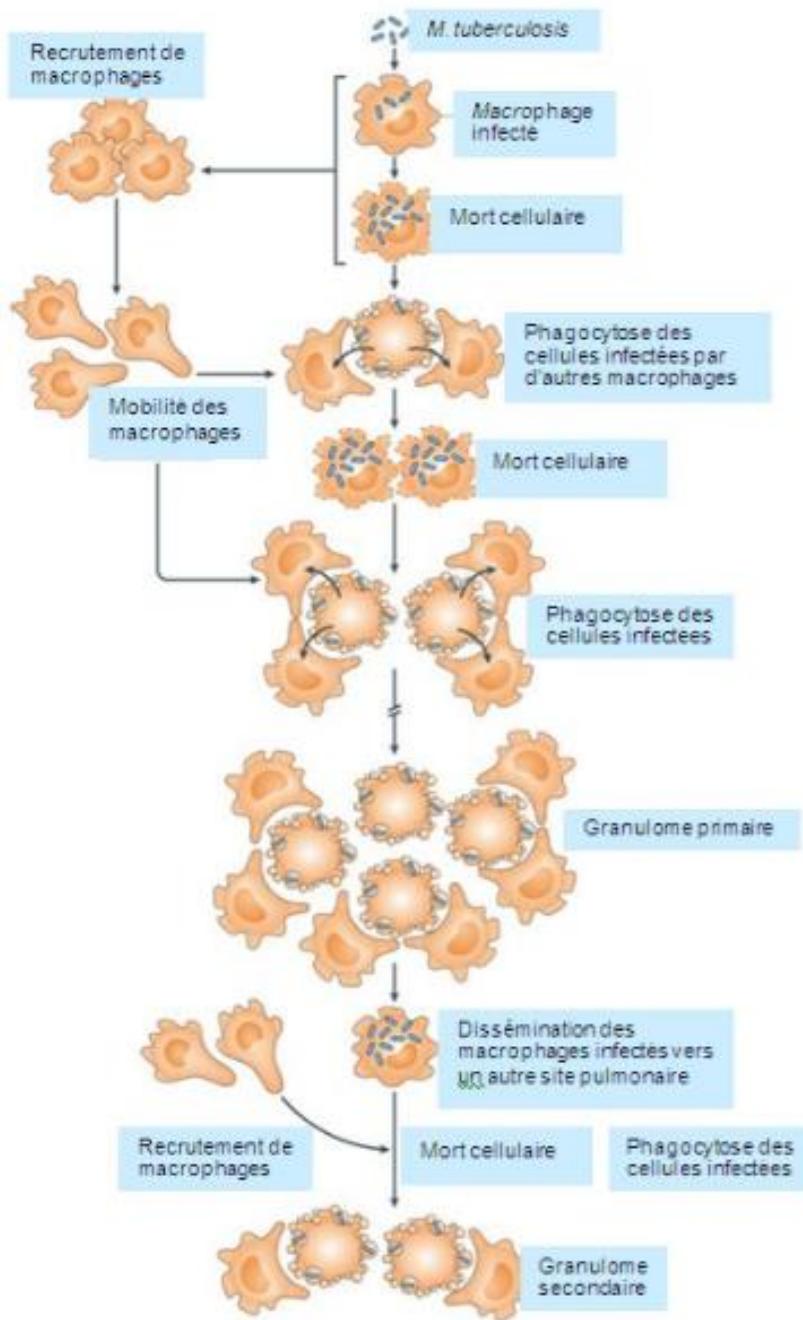


Figure 16 : Formation d'un granulome primaire [32]

Un certain nombre de bactéries peuvent être transportées dans la circulation sanguine via les polynucléaires neutrophiles et dans la circulation lymphatique via les cellules dendritiques. Cette dissémination déclenche une réponse immunitaire adaptative, dite spécifique, quatre à six semaines après l'inhalation de gouttelettes contaminées. Elle est à l'origine de lésions pulmonaires secondaires et de lésions extra-pulmonaires au niveau des os, de la plèvre, du cerveau...

En plus d'être phagocytaires, les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes. Leur migration vers les ganglions sous la dépendance de l'interleukine 12 (IL12) va déclencher la différenciation des lymphocytes T (LT) en LT CD4+ et LT CD8+. Ces lymphocytes vont ensuite rejoindre les poumons et participer à la formation du granulome primaire qui va devenir plus large et organisé (figure 17).

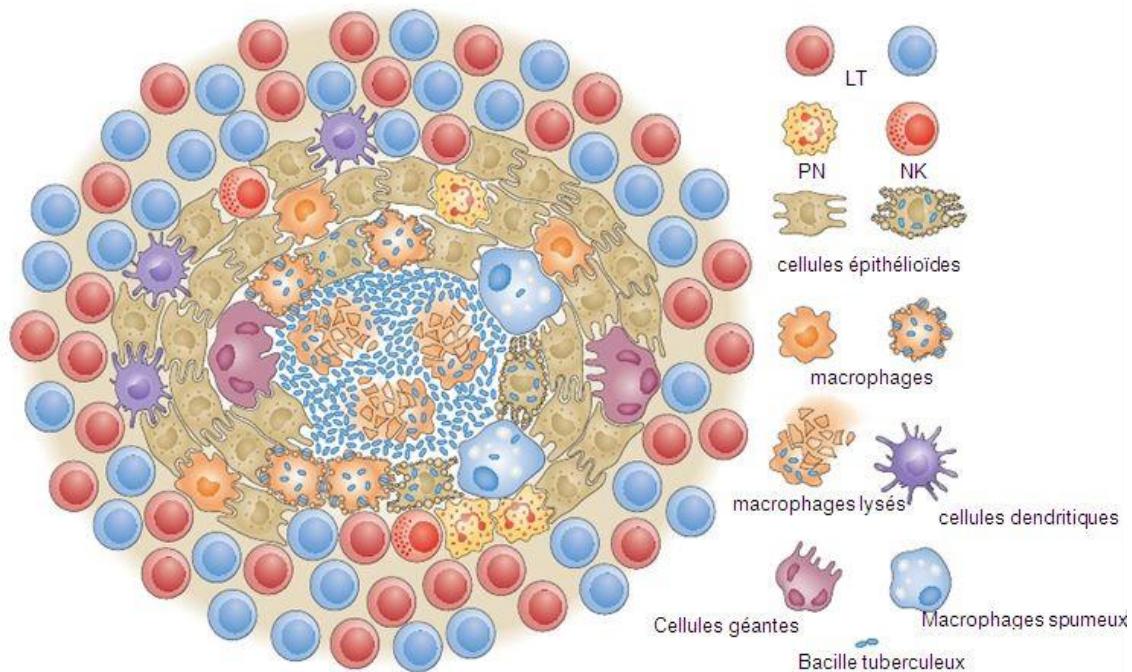


Figure 17 : Organisation du granulome primaire [32]

Au centre du granulome, on peut d'abord identifier des macrophages lysés et des bacilles tuberculeux. On parle de foyer de nécrose caséuse ou caséum à cause de son aspect de fromage blanc caillé. Ce foyer est entouré de cellules épithélioïdes, de cellules géantes et de macrophages spumeux. Le caséum a un pH acide, il est solide et l'oxygène ne peut pas y pénétrer si les réponses immunitaires sont correctes. Dans ces conditions, les bacilles sont piégés au cœur du granulome primaire et vont mourir en grand nombre puisque leur multiplication devient de plus en plus difficile. [17]

- Les macrophages vont reconnaître les micro-organismes et les phagocytter. Ils vont également sécréter des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL1 β , l'IL6, les TNF (*Tumor Necrosis Factors* ou Facteurs de Nécrose Tumorale) qui vont libérer des médiateurs capables d'induire une réaction inflammatoire. [37]
- Les cellules épithélioïdes sont issues de la différenciation des macrophages suite à une stimulation prolongée à des antigènes.
- Les cellules géantes sont de grandes cellules contenant plusieurs noyaux qui résultent de la fusion de macrophages et/ou de cellules épithélioïdes.
- La caractéristique des macrophages spumeux est la présence de vacuoles chargées en lipides dans leur cytoplasme. [38]

Ensuite, on trouve des polynucléaires neutrophiles (PN), des cellules *natural killer* (NK) et des cellules dendritiques.

- Les polynucléaires neutrophiles sont mobilisés lorsque les tissus sont infectés pour phagocytter, donc éliminer, les agents pathogènes présents dans le corps humain.

- Les cellules *natural killer* tuent aussi bien les cellules infectées que les cellules tumorales et produisent des cytokines comme l'interféron γ (IFNy) notamment.
- Les cellules dendritiques reconnaissent les micro-organismes et induisent la réponse immunitaire adaptative en activant les LT et la production d'anticorps. Par leur capacité à phagocytter, elles jouent également un rôle dans la réponse immunitaire innée. [37]

Enfin, l'ensemble est entouré d'une couronne de lymphocytes T CD4+, CD8+ et de fibroblastes dans laquelle les bacilles tuberculeux se multiplient davantage grâce à sa plus grande teneur en oxygène.

- Les LT CD4+ sont dits auxiliaires ou « *helper* ». Leur rôle consiste à activer d'autres cellules du système immunitaire. L'activation des LT CD4+ provoque une sécrétion d'IFNy qui va activer les macrophages. L'IFNy permet également aux macrophages de se transformer en cellules épithélioïdes et en cellules géantes. L'activation des macrophages entraînera la sécrétion d'IL12 qui pourra ainsi activer d'autres LT CD4+. [39][40]
- Les LT CD8+ sont dits cytotoxiques. Ils ont une activité cytolytique et éliminent les cellules infectées de l'organisme.
- Les fibroblastes entraînent la production de collagène et l'apparition de fibrose.

On constate que les LT CD4+ ainsi que des cytokines (IL, IFN, TNF) sont nécessaires pour lutter contre l'infection au BK.

Par conséquent, certains facteurs augmentent fortement le risque de développer une tuberculose, notamment les maladies diminuant le taux de LT CD4+ (le SIDA) et les traitements diminuant le taux de TNF α (traitement anti-TNF α dans les maladies auto-immunes).

Aucun signe clinique ou radiologique n'est visible pendant le développement du granulome. Toutefois, une réaction cutanée positive à la tuberculine lors du test de l'intradermo-réaction et des tests IGRAs (*Interferon Gamma Release Assays*) positifs mettent en évidence la réaction d'hypersensibilité retardée qui a été initiée lors de l'infection au BK. [32]

La nécrose caséuse peut évoluer de quatre façons différentes :

- Progressivement, une sclérose enveloppe les petits foyers. Les bacilles restent au centre du granulome et meurent dans le foyer de nécrose caséuse. Leur nombre va donc diminuer et le granulome se calcifier.
- Dans les foyers de plus grande taille, les bacilles subsistent au centre du granulome ou à l'intérieur des cellules mais leur multiplication n'est pas active et leur métabolisme est ralenti. On parle alors de bacilles quiescents ou dormants. Ils peuvent restés ainsi pendant des décennies voire encore plus longtemps. On parle ainsi d'infection tuberculeuse latente.

Ces deux premières évolutions sont observées dans 90 % des cas et résultent de l'efficacité du système immunitaire de l'individu puisque l'infection est maîtrisée.

- Les bacilles ne cessent de se multiplier et le granulome se rompt. Cette rupture entraîne la dissémination des bacilles par voie bronchogène et/ou hématogène et/ou lymphatique, selon la lésion des tissus.
- Des excavations ou cavernes parenchymateuses pulmonaires peuvent être créées suite aux phénomènes suivants :
 - o L'action cytotoxique des LT va entraîner la destruction de granulomes entiers et de débris de granulomes rompus. Les débris des cellules et du caséum recouvrent la paroi des cavernes et forment une biophase nutritive pour les bacilles tuberculeux. En aérant les cavernes, les bronchioles créent un milieu aérobie. Ces deux conditions réunies favorisent la prolifération du BK et rendent possible sa transmission par voie aérienne.
 - o La nécrose caséuse s'emmagasine dans le granulome et se ramollit, provoquant ainsi sa liquéfaction et son élimination. Une caverne pulmonaire est alors formée. Si elle est lésée et s'ouvre dans une bronche, des bacilles seront dispersés dans l'air lors de la toux et vont pouvoir se multiplier grâce à la bonne oxygénation de la caverne. En effet, plus le milieu va être riche en oxygène, plus les bacilles vont se multiplier rapidement. Ce phénomène explique pourquoi la caverne pulmonaire contient beaucoup plus de bacilles, environ 10^8 bacilles, que les localisations extra-pulmonaires.

Ces deux dernières évolutions représentent 10 % des cas. Elles démontrent, d'une part, que l'infection n'est pas maîtrisée et, d'autre part, que la multiplication des bacilles tuberculeux ne s'arrête pas. On parle alors de tuberculose maladie, qui peut être pulmonaire, extra-pulmonaire ou miliaire. [32][41]

4. Clinique des différentes formes de la maladie

Dans 70 % des cas, il n'y a pas d'infection puisque les bacilles inhalés sont directement détruits par les macrophages et n'ont donc pas la possibilité de se multiplier. Pour les 30 % restants, les bacilles résistent à l'action des macrophages et prolifèrent. Par conséquent, l'individu est infecté et peut être amené à traverser différentes phases de la maladie. Le délai entre l'exposition aux bacilles tuberculeux et l'infection s'étend de 1 à 3 mois. [17]

Suite à la multiplication des bacilles chez l'individu infecté, quatre évolutions sont possibles :

- l'élimination des BK en totalité qui se traduit par une guérison,
- le déclenchement direct d'une tuberculose maladie,
- le déclenchement tardif d'une tuberculose maladie et
- le maintien d'une infection tuberculeuse latente (figure 18). [42]

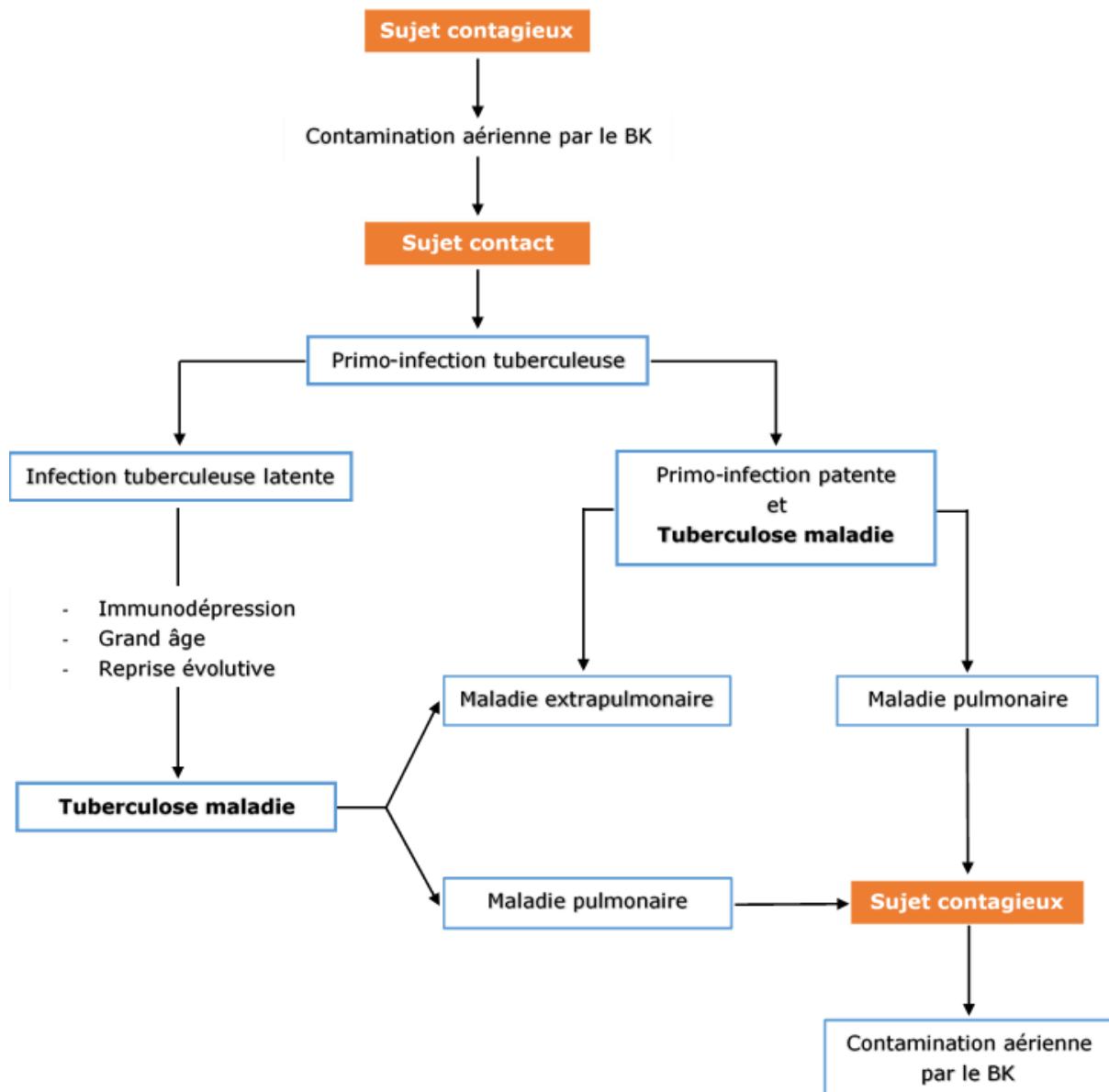


Figure 18 : Histoire naturelle de la tuberculose [43]

Parmi les différentes formes de tuberculose, on peut différencier les formes latentes et les formes patentes. Les formes latentes correspondent à la primo-infection tuberculeuse asymptomatique et l'infection tuberculeuse latente. Les formes patentes comprennent la primo-infection tuberculeuse symptomatique et la tuberculose maladie pulmonaire, miliaire et extra-pulmonaire. [41]

4.1. Primo-infection tuberculeuse (PIT)

La primo-infection tuberculeuse se définit par des manifestations cliniques, biologiques et radiologiques qui surviennent après un contact infectant d'un individu sain (qui n'a jamais été infecté par les mycobactéries du complexe *tuberculosis*). Elle conduit à la formation de granulomes.

Dans 90 % des cas, la PIT évolue vers la guérison grâce à la rapidité d'action et à l'efficacité du système immunitaire. Pour le reste, elle correspond à une infection tuberculeuse latente ou évolue en tuberculose maladie (annexe 1).

La PIT est asymptomatique dans la majorité des cas et passe donc inaperçue.

Dans sa forme symptomatique, on peut observer une altération de l'état général avec notamment une fièvre modérée et une toux. Plus rarement, on observe un érythème noueux, une kérato-conjonctivite phlycténulaire, une pleurésie séro-fibrineuse et/ou un chancre d'inoculation avec des adénopathies satellites.

Au niveau biologique, la PIT, qu'elle soit symptomatique ou non, se caractérise par une positivité au test de l'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine.

Sur la radiographie thoracique, le chancre d'inoculation est rarement mis en évidence. [44][45]

4.2. Infection tuberculeuse latente (ITL)

Suite à une primo-infection, dans 10 % des cas, soit les bacilles tuberculeux continuent à se multiplier et s'ensuit une tuberculose maladie, soit ils ne sont détruits que partiellement et survivent dans l'organisme en tant que bacilles quiescents. Ces derniers caractérisent l'ITL.

L'ITL est asymptomatique et l'individu infecté n'est pas contagieux.

Les tests IDR et IGRAs sont positifs et la radiographie thoracique est normale.

Cependant, dans 10 % des cas d'ITL, les bacilles vont se réveiller, plusieurs mois voire des années après le premier contact et déclencher une tuberculose maladie (TBM) (figure 19).

Pour la moitié des cas, l'infection évolue vers une TBM dans les deux ans qui suivent la PIT. L'autre moitié déclare la maladie au-delà de deux ans. [17][33][43]

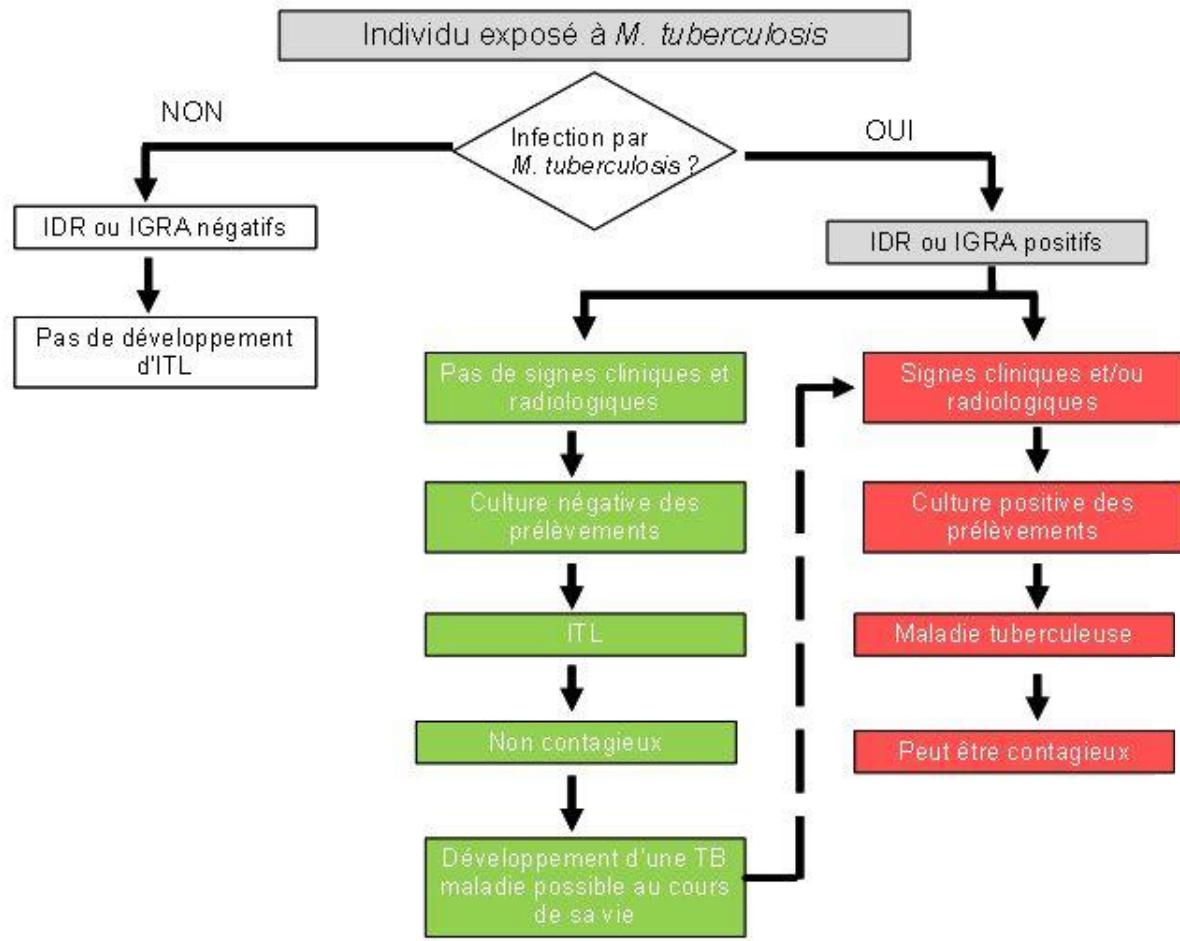


Figure 19 : Devenir du bacille tuberculeux chez les individus exposés [32]

4.3. Tuberculose maladie (TBM)

La tuberculose maladie est une forme active de la tuberculose qui peut se déclencher précocement, quelques semaines après le contact avec les mycobactéries du complexe *tuberculosis*, ou tardivement, suite à la réactivation des bacilles quiescents.

Les facteurs de risque de développer une TBM peuvent être regroupés en trois catégories.

- La première catégorie est liée aux défenses immunitaires de l'individu infecté. En effet, un affaiblissement des défenses immunitaires augmente le risque d'évolution vers la TBM. On peut citer une infection au VIH, des traitements immunosupresseurs (anti-TNF α), une corticothérapie prolongée, une greffe, certains cancers (cancers ORL ou leucémie par exemple), une malnutrition, un diabète, une insuffisance rénale, l'alcoolisme, le tabagisme, l'usage de drogues, les âges extrêmes (enfant, personne âgée) et une grossesse.
- La deuxième catégorie porte sur l'existence de lésions pulmonaires antérieures notamment suite à une consommation de tabac ou une silicose.

- La troisième catégorie implique l'intensité de l'exposition c'est-à-dire le nombre de bacilles tuberculeux inhalés : le degré de contagion de la personne malade en contact avec l'individu sain, l'environnement et la proximité avec le malade, la durée et la fréquence de l'exposition.

Trois issues sont possibles suite à la contraction d'une tuberculose maladie en l'absence de traitement :

- une guérison dans 25 % des cas,
- un décès dans 50 % des cas et
- un développement de formes chroniques pour les 25 % restants (annexe 1). [42]

La tuberculose active entraîne donc fréquemment la mort si l'individu n'est pas traité. C'est pourquoi la TBM est qualifiée de maladie grave. [46]

La tuberculose active est une forme contagieuse, plus particulièrement les formes pulmonaire et extra-pulmonaire laryngée. Les autres formes extra-pulmonaires ne sont pas contagieuses sauf si elles sont associées à la forme pulmonaire.

La TBM touche surtout les poumons mais de nombreux autres organes peuvent aussi être le siège de cette maladie (les os, les reins, les ganglions, la plèvre, le cerveau...), d'où l'existence de plusieurs formes de TBM : la forme pulmonaire, les formes extra-pulmonaires et la forme disséminée ou miliaire. [47]

4.3.1. Tuberculose pulmonaire

La forme pulmonaire est la forme la plus fréquente et représente 80 % des cas de tuberculose. Le caractère aérobie de *M. tuberculosis* et son mode de transmission favorisent véritablement son développement au niveau des poumons. [44]

Les lésions sont généralement localisées au niveau des lobes supérieurs ou des segments supérieurs des lobes inférieurs des poumons. Ce sont des zones bien ventilées où la pression partielle en oxygène est la plus haute.

La dissémination du BK au reste du poumon est bronchogène. [43]

La tuberculose pulmonaire est caractérisée par des signes cliniques généraux chroniques tels que de la fièvre, souvent vespérale, une perte de poids, une asthénie, des sueurs nocturnes et des signes cliniques respiratoires soient une toux prolongée pendant au moins 3 semaines accompagnée d'expectorations muco-purulentes ou sanguinolentes, des douleurs thoraciques, même si elles sont peu fréquentes et une dyspnée en cas de forme évoluée ou d'atteinte pleurale. L'hémoptysie qui touche un tiers des individus infectés est le signe le plus caractéristique d'une tuberculose pulmonaire. [47]

Des anomalies radiologiques évoquent une tuberculose pulmonaire. On distingue trois types de lésions qui peuvent être isolées ou associées : les nodules, les infiltrats (opacités) et les cavernes (cavités) (figure 20). [43]

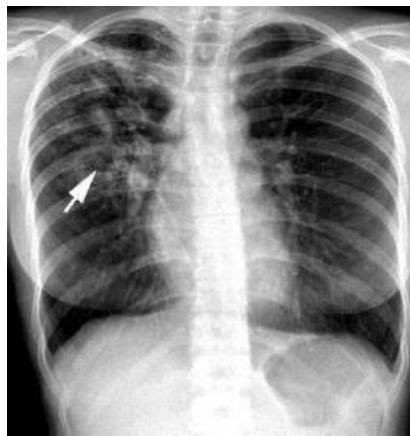


Figure 20 : Radiographie thoracique d'une tuberculose pulmonaire avec nodules, infiltrats et caverne (flèche blanche) lobaires supérieurs droits [43]

4.3.2. Tuberculoses extra-pulmonaires

Les formes extra-pulmonaires sont moins fréquentes. Elles peuvent apparaître quel que soit l'âge mais les jeunes enfants et les personnes séropositives au VIH ont plus de risque de les développer.

Elles sont la conséquence de la dissémination des bacilles tuberculeux par voie bronchogène et/ou hématogène et/ou lymphatique. De nombreux organes peuvent donc être touchés et plus particulièrement les ganglions lymphatiques, les vertèbres, les méninges, les reins, les organes génitaux et l'appareil digestif. Les poumons peuvent l'être aussi.

Les signes cliniques sont multiples et varient en fonction de la localisation de la maladie. Il existe néanmoins des caractéristiques communes à toutes les formes extra-pulmonaires : une évolution insidieuse, une altération de l'état général et une absence de réponse aux traitements symptomatiques ou aux anti-infectieux non spécifiques. [46]

Parmi les formes extra-pulmonaires, on peut citer par ordre de fréquence :

- La tuberculose ganglionnaire : caractérisée par une adénopathie, souvent de grande taille, diffuse ou localisée au niveau du cou préférentiellement et capable de se fistuliser à la peau.
- La tuberculose osseuse : représentée majoritairement par le Mal de Pott, également nommé spondylodiscite tuberculeuse, qui touche les vertèbres et les disques intervertébraux. Cette forme peut aussi se manifester par une arthrite et une ostéite.
- La pleurésie tuberculeuse : définie par une toux, une douleur pleurale et un syndrome pleural. Elle est insidieuse et concerne moins de 10 % des pleurésies en France.
- La péricardite tuberculeuse : de la fièvre, des douleurs thoraciques, une dyspnée et un frottement péricardique la caractérisent. Elle peut se compliquer de péricardite constrictive ou de tamponnade cardiaque.
- La tuberculose neuro-méningée : précédée d'une altération de l'état général, elle se déclare progressivement et se définit par un syndrome méningé (céphalée violente, photophobie, intolérance au

bruit, raideur de la nuque, vomissements), une rhomboencéphalite et des déficits focaux. Dans 50 % des cas, elle entraîne un décès ou des séquelles neurologiques.

- La tuberculose des voies urinaires : fréquente et généralement asymptomatique mais avec parfois une dysurie, des signes fonctionnels urinaires et des douleurs au niveau des flancs.
- La tuberculose génitale : se manifeste par des troubles menstruels et une douleur abdomino-pelvienne chez la femme et par une prostatite et une épididymite chez l'homme. Elle peut provoquer une stérilité.
- La tuberculose digestive : avec des localisations variables, la région iléo-caécale étant la plus courante. Elle est déterminée par une diarrhée, des douleurs abdominales, une anorexie, des obstructions et des hémorragies. Elle peut se compliquer de tuberculose péritonéale et d'ascite réfractaire.
- La tuberculose laryngée : rare mais très contagieuse. Une toux, une dysphagie, une odynophagie, une ulcération douloureuse et un wheezing la caractérisent. [47]

4.3.3. Tuberculose disséminée ou miliaire

La tuberculose miliaire est rare mais grave et touche préférentiellement les immunodéprimés. Elle survient dans les deux contextes suivants :

- peu de temps après une PIT. On parle alors de tuberculose miliaire septique.
- en phase terminale d'une tuberculose chronique non traitée. Dans ce cas, on la nomme tuberculose miliaire cryptique.

La dissémination des bacilles tuberculeux s'effectue par voie hématogène dans les poumons mais peut aussi s'étendre à tous les organes notamment le rein, le foie, la rate, les méninges et le péricarde.

Elle se traduit par des signes généraux tels qu'une altération de l'état général avec une fièvre prolongée accompagnée de sueurs nocturnes, et par des signes respiratoires comme une dyspnée et parfois un syndrome de détresse respiratoire aigüe lorsque les poumons sont touchés. L'atteinte à distance des autres organes peut se manifester par une péricardite, une atteinte neuro-méningée...

La tuberculose entraîne la formation de multiples granulomes qui ont la taille d'un grain de mil, d'où son appellation de tuberculose miliaire. L'imagerie par radiographie et scanner montre des micronodules de 1 à 2 mm en grains de mil, bilatéraux et symétriques (figure 21). [47]

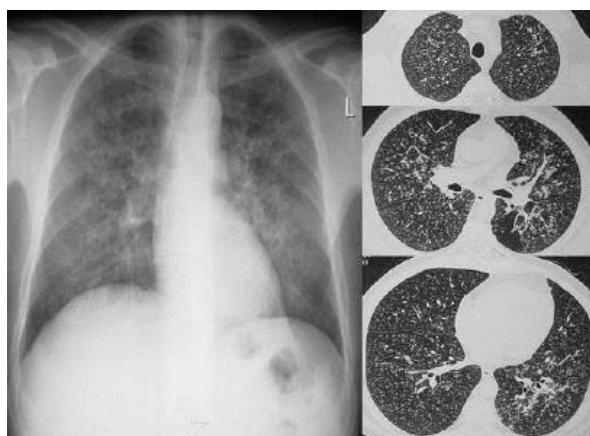


Figure 21 : Radiographie et scanner thoraciques d'une tuberculose miliaire typique [43]

CHAPITRE IV : DIAGNOSTIC ET DEPISTAGE DE LA TUBERCULOSE

Les patients infectés par les mycobactéries du complexe *tuberculosis* n'ont pas tous des symptômes et peuvent rester ainsi sans traitement pendant une longue période. Le diagnostic de la tuberculose n'est donc pas toujours facile à poser.

Une tuberculose doit être suspectée en raison de circonstances évocatrices d'une infection par les bacilles tuberculeux : contexte épidémiologique, signes généraux, signes cliniques respiratoires ou extra-respiratoires, signes radiologiques, biologiques ou histologiques caractéristiques. Un diagnostic doit alors être envisagé.

En attendant les résultats des examens, des mesures préventives sont conseillées aux patients afin d'éviter une éventuelle contamination d'autres individus : l'utilisation de mouchoirs à usage unique lors de toux, éternuements... et le port d'un masque de protection respiratoire lors de contacts avec leur entourage ou dans les centres de soins.

Les patients contagieux doivent être mis sous traitement rapidement dans la semaine qui suit le diagnostic. Ceux qui ne le sont pas mais dont le diagnostic de tuberculose a été posé pourront être mis sous traitement un peu plus tard, sans pour autant trop attendre.

Le diagnostic peut être direct ou indirect. Le diagnostic direct, qui correspond ici au diagnostic de certitude, repose sur l'analyse de prélèvements et la mise en évidence de mycobactéries du complexe *tuberculosis* par des colorations, des cultures et des identifications spécifiques. Quant au diagnostic indirect, il est utilisé pour le dépistage de l'infection tuberculeuse latente et repose sur deux tests : l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et les tests de production d'interféron γ , encore appelés tests IGRAs (*Interferon Gamma Release Assays*). [48]

1. Circonstances évocatrices d'une infection par le bacille tuberculeux

1.1. Interrogatoire du patient

L'interrogatoire du patient est une étape incontournable dans le diagnostic de la tuberculose. Il permet notamment au praticien de mieux connaître le patient : son profil, ses conditions de vie, ses pathologies, ses antécédents médicaux et ses traitements.

Le profil du patient est en premier lieu déterminé par son sexe, son âge, son lieu de naissance ou pays d'origine, sa profession... mais aussi par d'éventuelles addictions (tabac, alcool, drogues...). Un patient en provenance d'une zone d'endémie, en contact avec des personnes contaminées ou à risque de l'être (entourage, migrants, hôpital...) ou bien encore au comportement addictif a plus de risques de développer une tuberculose.

Ses conditions de vie doivent également être renseignées afin de définir son lieu de vie (logement individuel, collectivité, foyer, maison d'arrêt, sans domicile fixe...) et son niveau de vie. La vie en communauté et un faible niveau de vie (précarité, pauvreté) favorisent l'apparition d'une tuberculose.

Enfin, ses antécédents médicaux ainsi que ses pathologies actuelles et ses traitements sont à prendre en compte pour établir le diagnostic. Une infection au VIH, une corticothérapie prolongée, une greffe, un cancer, un diabète, une insuffisance rénale, une malnutrition, un traitement par anti-TNFα... diminuent les défenses immunitaires et augmentent le risque d'être touché par cette maladie. Des antécédents de tuberculose, une vaccination antérieure ou la présence de lésions pulmonaires seront impérativement signalés au praticien. [49]

1.2. Signes cliniques

On peut classer les signes cliniques en trois catégories : les signes généraux, les signes respiratoires et les signes extra-respiratoires.

Les signes généraux se traduisent par une altération de l'état général, une asthénie, une fièvre, une perte de poids pouvant atteindre plus de 10 kg dans les formes graves et des sueurs nocturnes. Certains de ces signes sont parfois négligés par les patients qui les attribuent à d'autres causes. Si toutefois ils persistent pendant au moins trois semaines, il est nécessaire d'évoquer un diagnostic.

Parmi les signes respiratoires, la toux est le symptôme dominant. Elle ne se calme pas malgré les traitements symptomatiques et devient même de plus en plus intense au fil du temps. L'hémoptysie, la dyspnée et les douleurs thoraciques sont d'autres symptômes rapportés. Tous ces signes doivent conduire à un diagnostic et à une radiographie s'ils durent plus de trois semaines.

Les signes extra-respiratoires sont multiples et dépendent des zones affectées par les bacilles tuberculeux. Il peut s'agir d'une adénopathie dans le cas d'une tuberculose ganglionnaire, d'une douleur lombaire ou articulaire dans le cas d'une tuberculose osseuse, de troubles de la conscience dans le cas d'une tuberculose neuro-méningée... [48]

1.3. Signes paracliniques

1.3.1. Imagerie

En fonction des signes cliniques existants, des examens d'imagerie peuvent être prescrits : radiographie thoracique, tomodensitométrie thoracique et imagerie extra-thoracique.

Même si les signes cliniques orientent plutôt vers une forme extra-pulmonaire de la maladie, les patients seront tous soumis à une radiographie pulmonaire. En effet, l'examen radiographique s'avère primordial pour le diagnostic de la tuberculose maladie puisque la forme pulmonaire en est la plus courante. Bien que cet examen soit souvent évocateur d'une tuberculose, il peut malgré tout se révéler normal chez les patients fortement immunodéprimés.

Sur les images, on observe le plus souvent des nodules, des infiltrats et des cavernes (cavités). Les lésions siègent de préférence au niveau des lobes supérieurs et des segments postérieurs des poumons. Lorsqu'elles sont anciennes, on remarque des calcifications et elles témoignent généralement d'une ITL.

Dans la PIT, on peut constater une adénopathie médiastinale unilatérale, et plus rarement, un nodule au niveau du lobe moyen et un épanchement pleural.

Dans la forme pulmonaire, le nodule est souvent isolé, les infiltrats aux sommets (lobes supérieurs) sont unilatéraux ou bilatéraux asymétriques et la caverne est le résultat du drainage d'un foyer de nécrose caséuse dans une bronche. La présence d'une caverne ou d'une image pulmonaire d'allure évolutive exige l'isolement immédiat du patient afin d'empêcher la transmission de la maladie à d'autres individus. Cette disposition s'impose avant même la confirmation du diagnostic de tuberculose.

A condition d'avoir une bonne qualité d'images, on pourra visualiser des lésions micronodulaires diffuses propres à la forme miliaire.

A cause des formes complexes de tuberculose et des difficultés d'interprétation, la radiographie thoracique ne suffit pas toujours. Une tomodensitométrie thoracique, appelée également scanner, est alors préconisée. De nos jours, le scanner a d'ailleurs supplanté la radiographie thoracique. Pour réaliser cet examen, il est impératif de prendre des mesures d'isolement afin d'empêcher tout risque de contagion.

Pour diagnostiquer les formes extra-pulmonaires de tuberculose, l'imagerie extra-thoracique est la plupart du temps essentielle. [48][49]

1.3.2. Biologie

Certaines anomalies biologiques sont des indicateurs de la tuberculose. Par exemple, une cytolysé et une cholestase sous-entendent une localisation hépatique de la tuberculose alors qu'une hyponatrémie fait plutôt suspecter une localisation neuro-méningée.

En présence d'une leucocyturie aseptique, le biologiste doit lancer une recherche de bacilles tuberculeux dans les urines.

Sur la numération formule sanguine (NFS), on vérifie l'absence de signes qui suggéreraient une localisation médullaire. Une diminution du nombre de globules rouges (anémie), accompagnée d'une diminution du nombre de globules blancs (leucopénie) et/ou d'une diminution du nombre de plaquettes (thrombopénie) peuvent signaler une atteinte médullaire.

Le diagnostic ne doit pas être éliminé en l'absence de syndrome inflammatoire.

Enfin, une sérologie VIH est obligatoirement proposée étant donné la vulnérabilité des patients séropositifs face à la tuberculose. [48][49]

1.3.3. Histologie

La mise en évidence d'un granulome épithélioïde et gigantocellulaire oriente le praticien vers une tuberculose. Cependant, il peut tout aussi bien s'agir d'une mycobactéries non tuberculeuse ou d'un autre agent pathogène.

C'est pourquoi, des examens bactériologiques sont indispensables pour confirmer ou infirmer une pathologie tuberculeuse. [48][49]

2. Diagnostic bactériologique de certitude : mise en évidence du bacille tuberculeux

Suite à la suspicion d'une infection tuberculeuse, un diagnostic bactériologique doit être entrepris afin de vérifier la présence du BK ou d'une autre mycobactéries. En effet, l'interrogatoire du patient, les signes cliniques et les signes paracliniques peuvent être évocateurs d'une tuberculose sans qu'ils soient spécifiques et font l'objet d'un diagnostic uniquement présomptif. Le diagnostic de certitude va mettre en évidence le bacille tuberculeux à partir des prélèvements du patient. Un examen direct et une culture font nécessairement partie du diagnostic bactériologique. Une fois la souche isolée, elle sera identifiée et mise en contact avec les antituberculeux majeurs pour étudier sa sensibilité aux antibiotiques. Parallèlement, une détection par amplification génique peut être amorcée sitôt les prélèvements réalisés ou si l'examen direct se révèle positif (figure 22). [36][48]

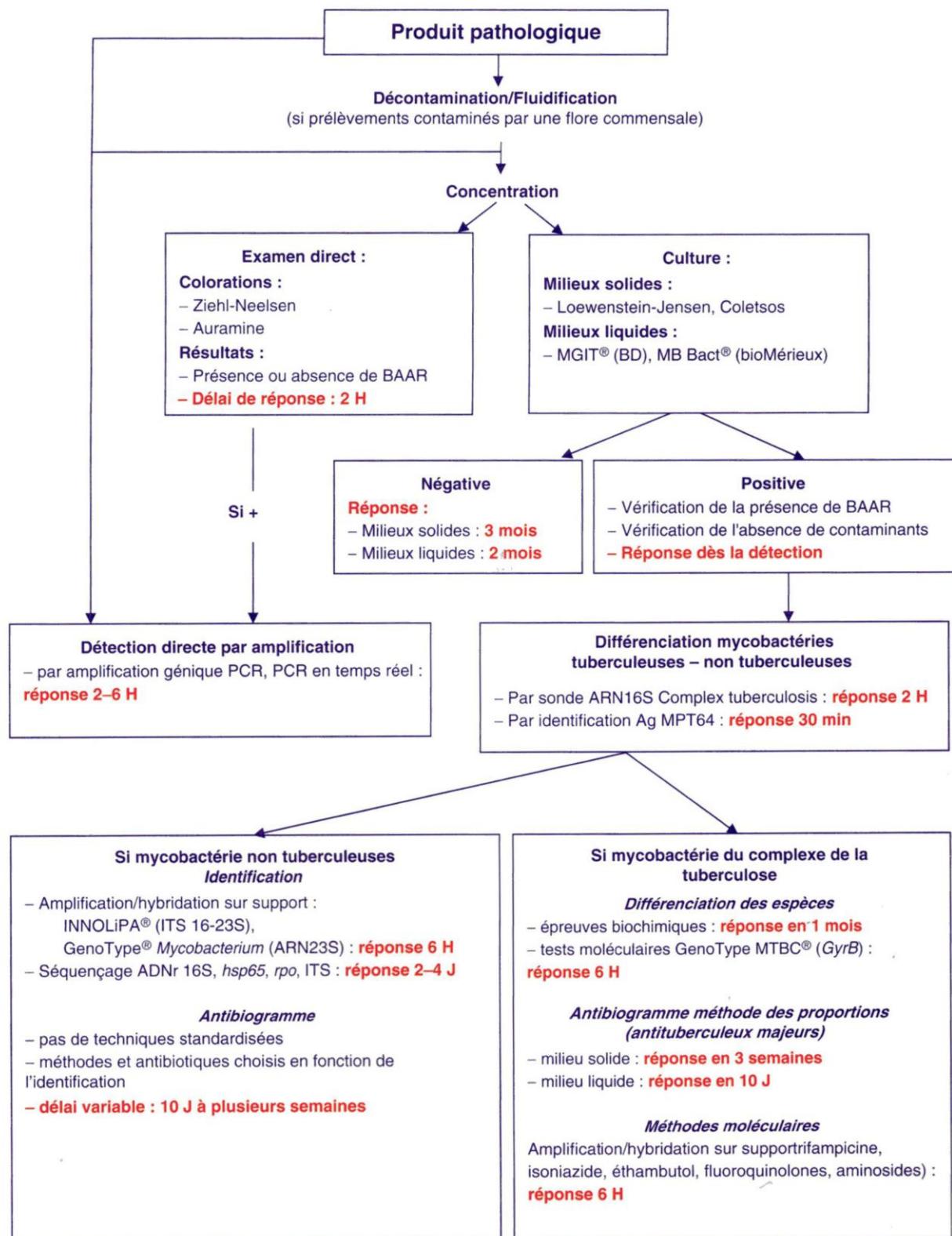


Figure 22 : Principales étapes du diagnostic bactériologique des infections à mycobactéries [36]

2.1. Prélèvements

2.1.1. Choix du prélèvement

Les signes cliniques et paracliniques vont orienter le choix des prélèvements. Les prélèvements sont toujours multiples et incluent obligatoirement un prélèvement respiratoire (expectorations, tubages gastriques, aspirations bronchiques). Dans une minorité de cas, ils peuvent être urinaires, provenir de ponctions (sang, liquide céphalo-rachidien, liquides d'épanchement, abcès) ou de biopsies.

En raison de l'émission intermittente des bacilles tuberculeux, les prélèvements respiratoires sont recueillis une fois par jour pendant trois jours consécutifs. Parmi ces prélèvements, les produits de l'expectoration spontanée sont privilégiés. Si le patient crache, on recueille les expectorations le matin au lever, dans un pot stérile large et à couvercle hermétique de façon à garantir de bonnes conditions d'hygiène et d'éliminer tout risque de contamination. En effet, la contagiosité est maximale si l'examen direct des crachats se révèle positif. On effectue ensuite un examen cytobactériologique des crachats (ECBC) pour rechercher le bacille tuberculeux. Si le patient ne crache pas, on réalise un tubage gastrique, le matin à jeun avant le lever. Le prélèvement doit être réalisé avant la vidange gastrique car pendant la nuit, le patient va avaler ses sécrétions bronchiques et les BAAR étant acido-résistants, ils vont résister à l'acidité de l'estomac. Si c'est deux techniques échouent, on peut procéder à une aspiration des sécrétions bronchiques sous fibroscopie.

En cas de suspicion d'une tuberculose extra-pulmonaire ou miliaire, on peut réaliser :

- un prélèvement de sang par ponction veineuse : pour pratiquer des hémocultures, en cas de suspicion de tuberculose miliaire,
- un prélèvement des urines : avec les urines du matin, prélevées une fois par jour pendant trois jours consécutifs, en cas de suspicion de tuberculose rénale ou génitale,
- un prélèvement de liquide céphalo-rachidien (LCR) par ponction lombaire : en cas de suspicion de tuberculose neuro-méningée,
- un prélèvement de liquide pleural : en cas de suspicion de pleurésie tuberculeuse,
- un prélèvement de liquide d'ascite : en cas de suspicion de tuberculose digestive,
- une ponction d'abcès et,
- une biopsie (plèvre, péritoine, os, ganglion...). [36][48][50]

2.1.2. Décontamination des prélèvements

En fonction du type de prélèvement, une décontamination peut s'avérer nécessaire. Elle vise à éliminer des échantillons la flore commensale qui pourrait empêcher la détection des mycobactéries sur les milieux de culture, du fait de la croissance lente des mycobactéries. Sont décontaminés les prélèvements polymicrobiens et ceux issus des expectorations, des tubages gastriques, des aspirations des sécrétions bronchiques, des urines... Ils sont soumis à des méthodes de fluidification, homogénéisation et décontamination. Les ponctions de liquides, les ponctions d'abcès et les biopsies prélevées en milieu stérile ne requièrent pas de décontamination.

Les mycobactéries présentent une résistance plus forte que les bactéries commensales à l'action des antiseptiques, des acides et des bases dilués. La technique la plus utilisée pour décontaminer les prélèvements est la méthode de Kubica (figure 23). Elle emploie la soude comme agent décontaminant, la N-acétyl-cystéine et le citrate de sodium comme agents fluidifiants et un tampon phosphate comme neutralisant pour stopper la décontamination. S'ensuivent une centrifugation et un rejet du surnageant. Cette méthode est plus particulièrement recommandée pour la culture sur milieux liquides mais permet également l'amplification et la culture sur milieux solides. Les laboratoires qui ne cultivent pas sur milieux liquides optent pour d'autres méthodes moins répandues, par exemple la méthode de Tacquet-Tison.

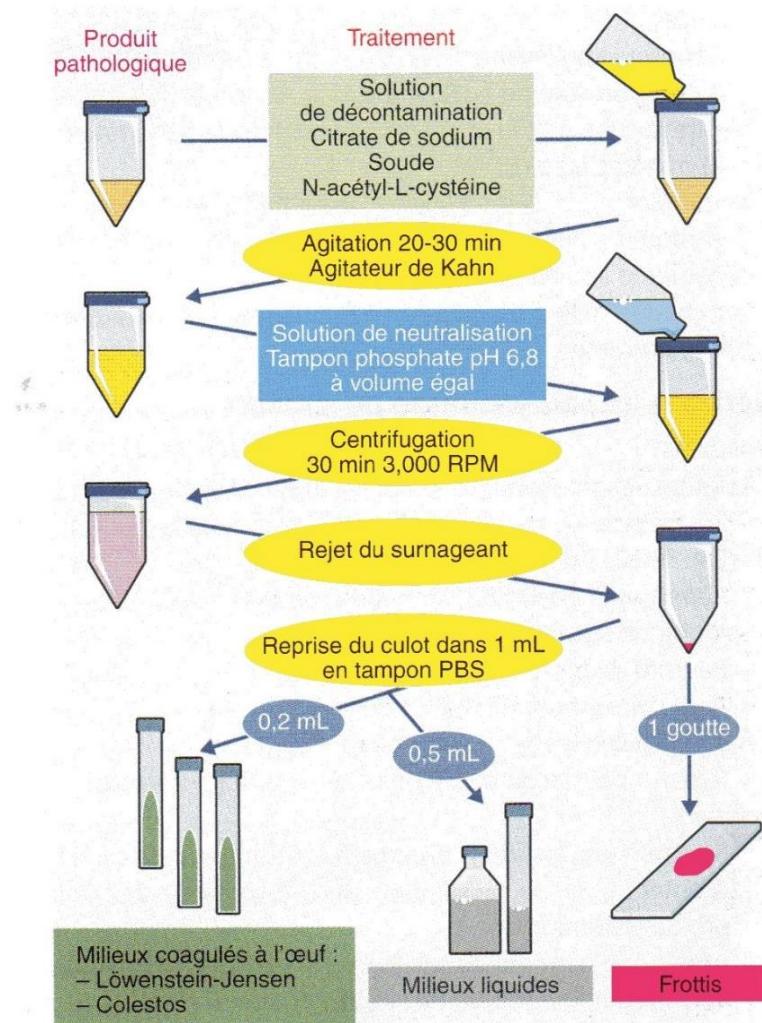


Figure 23 : Etapes de la décontamination d'un produit pathologique par la méthode de Kubica [36]

La décontamination des prélèvements non stériles est contrôlée : un taux de culture contaminée compris entre 2 % et 5 % est acceptable. Si le taux est inférieur à 2 %, la méthode de décontamination est jugée trop énergique et doit être ajustée. [36][48]

2.2. Examen direct

L'examen direct, également appelé examen microscopique, est exécuté aussitôt après la centrifugation des prélèvements non contaminés ou à partir du culot de décontamination pour les prélèvements contaminés.

La méthode de Gram n'est pas la plus efficace pour colorer les mycobactéries à cause de leur paroi riche en lipides. En revanche, la coloration de Ziehl-Neelsen et la coloration à l'auramine s'appuient sur le caractère acido-alcooloo-résistant des mycobactéries et permettent de détecter l'éventuelle présence de BAAR en seulement deux heures.

La méthode de Ziehl-Neelsen consiste à colorer d'abord le frottis par de la fuchine basique phéniquée, puis à le décolorer avec un mélange acide-alcool pour finalement le contre-colorer avec du bleu de méthylène (figure 24). Après chacune de ces étapes, la lame est rincée à l'eau distillée. L'observation de la lame se fait au microscope avec un objectif x100. Colorées par la fuchine, les mycobactéries apparaissent alors comme des bacilles rouge vif sur fond bleu. La teinte bleue est due au bleu de méthylène qui colore les bactéries commensales, les débris cellulaires et le mucus. Si le frottis a été réalisé à partir d'une culture en milieu liquide, les mycobactéries se présentent sous la forme de longs bacilles regroupés en torsades ou en cordes.

La coloration à l'auramine comprend les mêmes étapes que la coloration de Ziehl-Neelsen mais avec de l'auramine phéniquée comme colorant et du rouge de thiazine comme contre-colorant (figure 24). La lame est également rincée à la fin de chaque étape et l'observation se fait sous microscope à fluorescence avec un objectif x25. Des bacilles fluorescents vert-jaune sur fond rouge confirment la présence de mycobactéries. [36]

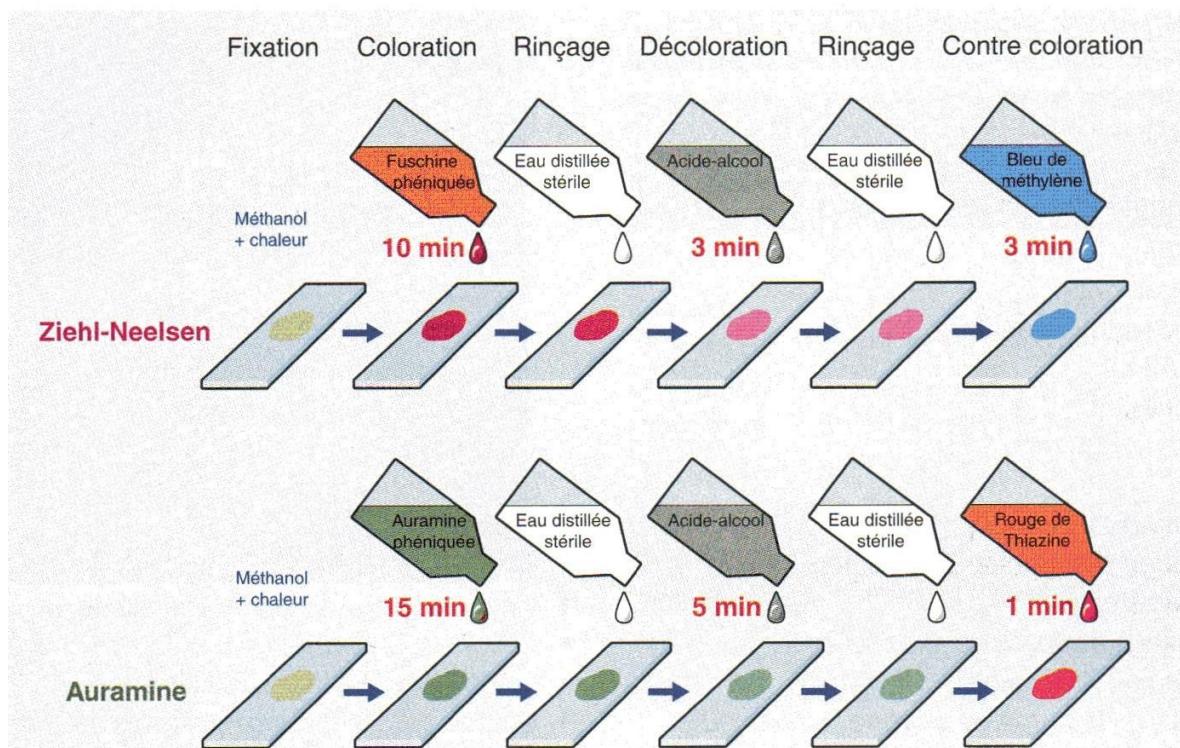


Figure 24 : Etapes de la coloration de Ziehl-Neelsen et de la coloration à l'auramine [36]

Un frottis est considéré positif lorsque l'échantillon contient au minimum 10^4 bactéries par millilitre. Si le technicien ne décèle aucun élément suspect après quinze minutes d'observation du frottis traité par la coloration de Ziehl-Neelsen (examen de trois cents champs) et après cinq minutes d'observation du frottis traité par coloration à l'auramine, le frottis est jugé négatif. La négativité du frottis n'est pas pour autant synonyme d'une absence de mycobactéries puisqu'elle concerne la moitié des cas de tuberculose pulmonaire. Pour diagnostiquer cette maladie, on a alors recours à la culture ou à l'amplification génique. Si le frottis est positif, on contrôle le résultat par la coloration de Ziehl-Neelsen en réalisant un second examen avec la même lame ou une nouvelle.

Sous réserve qu'il s'agisse bien d'une mycobactéries, l'observation de BAAR sur les frottis signifie que le patient est bacillifère. En effet, les BAAR ne sont pas que des bacilles tuberculeux mais peuvent aussi être des mycobactéries non tuberculeuses ou, plus rarement, d'autres genres de bactéries comme *Nocardia*, *Gordonia*, *Tsukamurella* ou *Rhodococcus*. En présence de mycobactéries tuberculeuses dans les expectorations et de signes cliniques évocateurs, le patient est contagieux donc il convient de prendre des mesures d'isolement et d'instaurer un traitement antituberculeux dans les meilleurs délais. [17]

L'examen direct permet donc de mettre en évidence des BAAR, qui sont dans la majorité des cas des mycobactéries, mais il n'est pas spécifique à la détection de *M. tuberculosis*. Il demeure néanmoins une étape incontournable du diagnostic et doit être pratiqué au plus vite afin de cibler la famille des bactéries en cause. [36]

2.3. Culture

Parallèlement à l'examen direct, on ensemence des milieux de culture afin d'étudier la bactérie responsable de l'infection. Les mycobactéries sont exigeantes et demandent à être cultivées sur des milieux enrichis et dans des conditions strictes : en aérobiose, à une température comprise entre 30°C et 45°C et à un pH optimal de 6,7. Leur croissance est relativement lente et peut prendre une semaine à plusieurs mois selon la nature du milieu ensemencé : liquide ou solide. Une culture s'obtient en moyenne sous sept jours sur un milieu liquide et sous environ trois semaines sur un milieu solide. Bien que les milieux liquides aient l'avantage de fournir des résultats plus rapidement, ils ne permettent pas de déceler la présence de plusieurs espèces de mycobactéries, contrairement aux milieux de culture solides. Par conséquent, on ensemencera systématiquement un milieu liquide et un milieu solide. [36]

2.3.1. Les milieux solides

Parmi les milieux solides, ceux enrichis à l'œuf sont les plus courants en France. Il s'agit du milieu de Loewenstein Jensen et du milieu de Coletsos. Le milieu de Loewenstein Jensen contient des ions minéraux, de la féculle de pomme de terre, du glycérol (source de carbone), de l'asparagine (source d'azote majoritairement, mais aussi source de carbone), des œufs entiers (sources de nombreux nutriments et facteurs de croissance) et du vert de malachite (un antiseptique). Le milieu de Coletsos est encore plus riche que celui de Loewenstein Jensen et

contient davantage de jaune d'œufs, un mélange d'oligo-éléments, du pyruvate de sodium (favorisant la culture de *M. bovis* et *M. africanum*) et quelques autres substances.

Les deux milieux se présentent dans des tubes fermés avec un bouchon à vis ou par du coton cardé. Les tubes sont incubés inclinés, en position horizontale, à 37°C, température requise pour la détection des mycobactéries tuberculeuses. Les tubes doivent être incubés à 30°C, 37°C et 42°C pour déceler les mycobactéries non tuberculeuses ou si le prélèvement est d'origine cutanée ou ostéo-articulaire.

Pour détecter une éventuelle contamination, ils sont d'abord observés tous les jours pendant trois jours, puis, une fois par semaine pendant plusieurs mois. Dès la première semaine, des bactéries commensales, témoins d'une contamination de l'échantillon, ou des mycobactéries à croissance rapide peuvent être mises en évidence. La richesse de l'échantillon en bactéries joue sur le temps de croissance. Le temps de croissance et la pigmentation des colonies sont deux facteurs qui orientent le technicien de laboratoire sur l'identité de la bactérie. Les colonies de *M. tuberculosis* font leur apparition sur le milieu de Loewenstein Jensen après une incubation de vingt-et-un jours en moyenne. Elles sont rugueuses, de couleur crème-beige, avec des bords irréguliers et un aspect en chou-fleur, pouvant atteindre plus de 5 mm de diamètre.

Pour conclure à une culture négative, il faut attendre 3 mois.

Les milieux gélosés semi-synthétiques transparents sont plus rarement utilisés. Il s'agit de milieux de Middlebrook 7H10 et 7H11, nécessitant une supplémentation en acide oléique, albumine, dextrose et catalase nommée OADC. Les tubes ou les boîtes ensemencés sont placés dans un incubateur contenant 5 % de CO₂. Ces milieux accélèrent la croissance de *M. tuberculosis* mais ils sont moins performants que ceux cités précédemment et les colonies sont plus difficiles à observer. [17][36]

2.3.2. Les milieux liquides

La culture en milieux liquides accélère la croissance des bactéries et permet une détection automatisée et plus sensible. Mais elle présente aussi des inconvénients. Premièrement, ces milieux se contaminent plus facilement, certaines espèces n'y poussent pas et leur mise en œuvre a un coût élevé. De plus, ils ne permettent ni l'observation de colonies ni leur dénombrement. C'est pourquoi, on ensemence deux types de milieux : solide et liquide.

Le plus souvent, les milieux liquides sont produits à partir du milieu de Middlebrook 7H9. Supplémentés ensuite en facteurs de croissance, ils peuvent être couplés à une détection automatique de croissance.

Différents milieux liquides existent : MGIT, BacT/Alert®, Versatrek®, Bio FM®.

- Le milieu MGIT (*mycobacteria growth indicator tube*) est composé d'un milieu 7H9 supplémenté et de pentahydrate de ruthénium, un indicateur de fluorescence sensible à la concentration du milieu en oxygène. L'ajout d'un mélange d'antibiotiques améliore la spécificité de la culture. Il est aussi possible d'ajouter à ce milieu un mélange d'enrichissement OADC. En se développant, les mycobactéries vont consommer l'oxygène présent à l'intérieur du tube. L'indicateur va alors se trouver réduit et générer une

fluorescence orange observée sous une lampe à ultra-violet (UV) à 365 nm. Cette fluorescence est automatiquement détectée par l'appareil Bactec MGIT 960® de Becton Dickinson. [17][36]

- Le milieu BacT/Alert® MP, milieu conditionné en flacon, permet une détection de la croissance bactérienne grâce à un indicateur colorimétrique. Cet indicateur est sensible au CO₂ libéré par les mycobactéries en développement dans le milieu. La production de CO₂ induit une diminution du pH du milieu de culture et se traduit par un changement de couleur de l'indicateur. Ce phénomène est observé avec le système BacT/Alert 3D®. [51]
- Le système Versatrek® analyse un milieu de culture liquide supplémenté en facteurs de croissance et parfois en antibiotiques. Ce système va détecter les variations de pression dans le flacon. La pression va diminuer suite à la consommation d'oxygène par les bactéries. [52]
- Le milieu Bio FM® est constitué d'un milieu 7H9 supplémenté en OADC et d'un substrat chromogène. En présence de mycobactéries, les cultures sont colorées en bleu foncé, pouvant parfois virer au violet. La présence de grains ou de petits flocons colorés en bleu foncé ou violet est un signe de présomption de *M. tuberculosis*. [53]

On peut conclure à une culture négative après 2 mois d'observation du milieu.

Il est important de confronter les résultats de la culture avec ceux de l'examen direct afin de déceler les erreurs de lecture (examen direct négatif avec une culture positive) ou les faux négatifs (examen direct positif avec une culture négative), fréquemment liés à l'instauration d'un traitement antituberculeux chez le patient.

2.4. Détection par amplification génique

Malgré un délai de réponse réduit en milieux liquides, les méthodes de culture restent relativement lentes. Dans les années 90, de nombreuses techniques de détection et d'amplification du génome des mycobactéries tuberculeuses ont vu le jour, notamment la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) qui, aujourd'hui, donne des résultats sous deux à six heures.

Ces techniques d'amplification génique (TAG) ont pour but d'accroître le nombre de copies d'une séquence cible d'acide désoxyribonucléique (ADN) ou d'acide ribonucléique (ARN) de façon à permettre leur détection. Elles sont ainsi capables de détecter la présence de mycobactéries tuberculeuses dans les prélèvements préalablement décontaminés et concentrés. La rapidité des résultats est liée au fait que les TAG reposent uniquement sur des réactions enzymatiques. Le temps de multiplication des bacilles n'intervient donc pas.

Plusieurs méthodes sont possibles :

- La PCR ou réaction de polymérisation en chaîne est la première méthode d'amplification génique à avoir été utilisée pour diagnostiquer la tuberculose. Elle se base sur la répétition de trois étapes de manière cyclique.
- La PCR en temps réel, système entièrement automatisé, permet la détection des mycobactéries du complexe *tuberculosis* mais aussi de la résistance à la rifampicine.

- La TMA (*Transcription Mediated Amplification*) est une amplification transcriptionnelle qui associe l'action de deux enzymes : la transcriptase inverse et l'ARN polymérase.
- La LCR (*Ligase Chain Reaction*) ou réaction de ligature en chaîne amplifie l'ADN sans synthèse de l'ADN cible.
- Le SDA (*Strand Displacement Amplification*) ou amplification par déplacement de brin est une méthode isotherme.
- La NASBA (*Nucleic Acid Sequence-Based Amplification*) est une méthode d'amplification de l'ARN, elle aussi isotherme.
- ... [36][54]

Les TAG nécessitent l'utilisation de sondes dont les cibles sont variables. Il existe des cibles dites « universelles » présentes chez toutes les bactéries telles que l'ARNr (ARN ribosomal) 16S, l'ARNr 23S, l'ADN 16S ou l'ADN 23S et des cibles caractéristiques des mycobactéries du complexe *tuberculosis* telles que la séquence d'insertion IS6110 ou le gène codant pour l'antigène (Ag) B. Par conséquent, ces cibles ne permettent pas de différencier les espèces du complexe *tuberculosis*.

Puisque la sensibilité dépend du nombre de mycobactéries détectables dans un prélèvement, celle des TAG est inférieure à celle de la culture. Pour un prélèvement pauvre en bacilles et dont l'examen microscopique se révèle négatif, la sensibilité varie de 50 % à 70 % alors que pour un prélèvement riche en bacilles avec un examen microscopique positif, elle se situe entre 90 % et 100 %. La spécificité, quant à elle, est remarquable et avoisine les 97 %. La contamination du prélèvement est la principale source de faux positifs.

La détection par amplification génique peut donc être mise en œuvre directement après la décontamination et la fluidification du prélèvement, après un examen direct positif ou après une culture pour différencier les mycobactéries du complexe *tuberculosis* des autres mycobactéries. Elle est recommandée pour le diagnostic de tuberculose lorsque l'examen direct est positif puisqu'elle va préciser s'il s'agit de mycobactéries du complexe *tuberculosis*. Par contre, elle ne permet pas de déterminer si la bactérie découverte est vivante ou morte. Cette technique prend également toute son importance chez les patients immunodéprimés, séropositifs au VIH ou atteints d'affections respiratoires chroniques. Ainsi, en éliminant une tuberculose, elle oriente le diagnostic vers une infection causée par une mycobactérie non tuberculeuse à forte probabilité d'apparition chez ces personnes. [54][55]

Les TAG sont certes complémentaires à l'examen direct et à la culture mais elles ne les remplacent en aucun cas car un résultat négatif n'exclut pas une infection tuberculeuse. [56]

2.5. Identification à partir des cultures

2.5.1. Identification des mycobactéries tuberculeuses

La première étape essentielle à l'identification est la différenciation entre les mycobactéries du complexe *tuberculosis* et les mycobactéries non tuberculeuses. Elle est entreprise uniquement lorsque la culture est positive, après vérification de la présence de BAAR et de l'absence de contaminants dans la culture.

Deux techniques sont actuellement utilisées : l'hybridation moléculaire et l'immunochromatographie.

2.5.1.1. Hybridation moléculaire

L'hybridation moléculaire repose sur la capacité des molécules d'acides nucléiques monobrins complémentaires à s'apparier de façon spécifique pour former une molécule double brin stable.

Accuprobe® est une sonde monospécifique d'ADN couplée à un marqueur chimioluminescent, l'ester d'acridinium. Elle est complémentaire de l'ARNr 16S des mycobactéries du complexe *tuberculosis*. Une fois la sonde hybridée avec l'ARNr, la chimioluminescence est détectée à l'aide d'un luminomètre. Le résultat est obtenu rapidement, en deux heures environ, à partir de cultures en milieu solide ou liquide. La sensibilité et la spécificité de cette sonde atteignent quasiment les 100 %. [36][57]

2.5.1.2. Immunochromatographie

Hormis quelques souches de *M. bovis BCG*, l'Ag MPT64 est l'une des protéines prépondérantes sécrétée par les mycobactéries du complexe *tuberculosis*. Cette protéine est détectée par immunochromatographie, un test réalisable à partir d'une culture en quinze minutes seulement et pour un faible coût. Ses taux de sensibilité et de spécificité sont très bons et avoisinent les 99 %. [58][59]

2.5.2. Différenciation des espèces au sein du complexe *tuberculosis*

Dès que la présence d'une mycobactérie du complexe *tuberculosis* a été mise en évidence dans la culture, il est nécessaire de distinguer les différentes espèces afin d'initier le traitement médicamenteux le plus approprié et le plus efficace. Pour cela, les caractères culturaux et biochimiques ont progressivement été remplacés par des tests moléculaires, beaucoup plus rapides.

2.5.2.1. Méthode phénotypique : caractères culturaux et biochimiques

La distinction entre les différentes espèces du complexe *tuberculosis* peut être établie d'une part d'après des caractères culturaux des colonies tels que l'aspect (rugueux = *rough* ou lisse = *smooth*), la pigmentation et le délai d'apparition et, d'autre part, d'après des caractères biochimiques comme la production de niacine et de nitrate réductase, la sensibilité à l'hydrazide de l'acide thiophène-2-carboxylique (TCH), au pyrazinamide (PZA) et à la cycloséristine (tableau 4).

Ces tests requièrent toutefois des cultures riches en bacilles et un délai d'un mois avant l'obtention des résultats, deux contraintes qui freinent leur utilisation. [55]

	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. bovis</i>	<i>M. africanum</i>	<i>BCG</i>	<i>M. atypique</i>
Aspect Colonies	Rough	Smooth	Rough	Rough	Rough/Smooth
Pigmentation	Non pigmenté	Non pigmenté	Non pigmenté	Non pigmenté	+/- pigmenté
Délais culture	10 à 20 jours	30 à 60 jours	30 à 60 jours	10 à 20 jours	4 à 30 jours ou plus
Niacin test	Positive	Négative	Négative *	Négative	Négative
Nitrate reductase	Positive	Négative	Négative * ou positive	Négative	Positive/ Négative
TCH	R	S	S*	S	R/S
PZA	S	R	S	R	
Cycloséristine	S	S	S	R	

R : résistant / S : sensible.

*En fonction du type Dakar, Yaoundé ou Rwanda ces deux caractères peuvent varier de positif à négatif.

Tableau 4 : Caractères phénotypiques différentiels des mycobactéries du complexe tuberculosis [55]

L'ensemble des espèces du complexe *tuberculosis* a une croissance lente conduisant à des colonies non pigmentées. Dans la majorité des cas, seul *M. tuberculosis* présente une nitrate réductase et une production de niacine.

2.5.2.2. Méthode génotypique : tests moléculaires

Les différentes espèces du complexe *tuberculosis* peuvent être identifiées grâce au test moléculaire **GenoType MTBC®**. Ce test associe une amplification (PCR multiplex) et une hybridation. Le polymorphisme du gène *gyrB*, sur l'ADNr 23S et sur la région de délétion RD1 retrouvée chez *M. bovis BCG* est analysé en 6 heures. [60]

Il existe d'autres tests basés sur la détection de régions de délétions (RD1, RD4, RD9) et sur la mise en évidence de mutations dans les gènes *pncA* et *oxyR*. [36]

2.6. Etude de la sensibilité aux antibiotiques

La résistance naturelle aux antibiotiques est une caractéristique des mycobactéries. Parmi ces antibiotiques, actifs sur la majorité des espèces bactériennes, les aminosides (plus particulièrement la streptomycine et l'amikacine), la rifampicine, l'isoniazide, l'éthambutol, le pyrazinamide et les fluoroquinolones font exception et présentent une activité sur *M. tuberculosis*.

Cette résistance s'explique notamment par la présence d'une paroi imperméable faisant office de barrière.

De plus, la croissance des mycobactéries est majoritairement intracellulaire et réduit donc le nombre d'antibiotiques à disposition.

Des résistances acquises ont très vite été rapportées suite à l'utilisation des antibiotiques antituberculeux. Dans tous les cas, la résistance acquise à *M. tuberculosis* est liée à des mutations de gènes chromosomiques.

Des mutations se produisent naturellement dans la population bactérienne et entraînent l'apparition de mutants résistants à chaque antibiotique antituberculeux. Leur fréquence dépend de l'antibiotique. Par exemple, elle est de 1 sur 10^6 pour l'isoniazide et la streptomycine et de 1 sur 10^7 à 10^8 pour la rifampicine, en considérant qu'une caverne contient environ 10^9 bacilles. Pour éviter la sélection des mutants résistants, il faut associer plusieurs médicaments antituberculeux et étudier la sensibilité aux antibiotiques.

L'instauration d'une monothérapie, la mauvaise observance des patients et le manque de disponibilité des médicaments dans les pays en voie de développement conduisent à des résistances secondaires. Elles surviennent donc suite à un mauvais choix de traitement ou à un mauvais suivi du traitement par le malade.

Il existe également une résistance dite primaire, déjà présente chez le patient malade avant l'instauration du traitement. La contamination par un autre patient malade porteur d'une souche résistante en est la cause.

Un ou plusieurs antibiotiques peuvent être la cible de ces résistances. La multirésistance se caractérise par la présence de souches résistantes à deux antibiotiques : la rifampicine et l'isoniazide.

Après avoir isolé la mycobactéries par culture chez un nouveau malade, on réalise systématiquement un antibiogramme. On peut aussi en lancer une suite à un examen direct positif. Les antibiotiques à tester en priorité sont des antituberculeux de première ligne que sont l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et la streptomycine. En l'absence de tests de sensibilité performants à cause de son activité en milieu acide, le pyrazinamide ne sera étudié qu'en seconde intention, même s'il fait partie des antituberculeux de première ligne.

En cas de multirésistance ou de rechute, la souche tuberculeuse isolée doit être envoyée à un centre de référence pour analyser sa sensibilité aux antituberculeux de deuxième ligne (thioamides, fluoroquinolones, aminosides, acide para-aminosalicylique...). [36][55][61]

2.6.1. Méthode phénotypique : méthode des proportions

Avec la méthode des proportions, la résistance aux antituberculeux peut être étudiée aussi bien en milieu solide qu'en milieu liquide avec un délai de réponse plus court en milieu liquide.

2.6.1.1. Méthode en milieu solide

La méthode des proportions en milieu solide est la **méthode de référence**. Elle est réalisée sur le milieu de Loewenstein-Jensen ou sur les milieux 7H9 ou 7H10.

Elle consiste à ensemencer des dilutions de la souche à étudier sur deux types de milieux afin de les comparer. Sont ensemencés des milieux témoins sans antibiotique et des milieux tests contenant une concentration d'antibiotique définie par le milieu de culture utilisé.

La lecture dite précoce a lieu vingt-et-un jours après l'ensemencement des tubes. La lecture dite définitive se déroule quarante-deux jours après une incubation à 37°C.

La lecture précoce permet de visualiser les souches sensibles. Le tube test avec antibiotique est alors dépourvu de culture. Au cours de cette même lecture, les résistances franches apparaissent sur le tube test sous la forme de culture. Ce sont des colonies résistantes.

A la lecture des tubes, sont comptabilisées les colonies visibles sur le tube témoin et celles visibles sur le tube test contenant l'antibiotique.

En comparant les deux nombres, on détermine la proportion de colonies résistantes à l'antibiotique testé.

La proportion critique est de 1 % pour quatre antituberculeux de première ligne (isoniazide, rifampicine, éthambutol, streptomycine) et de 10 % pour le pyrazinamide.

La souche est sensible si la proportion de colonies résistantes est inférieure à la proportion critique. A contrario, la souche est considérée comme résistante dès lors que la proportion de colonies résistantes est supérieure ou égale à la proportion critique.

Cette technique est mise en œuvre après la culture des bacilles tuberculeux ou elle est pratiquée directement à partir d'un prélèvement décontaminé assez riche en bacilles. [36][55][61]

2.6.1.2. Méthode en milieu liquide

Cette méthode utilise le même principe que la méthode des proportions en milieu solide mais elle fournit des résultats plus rapidement, en une dizaine de jours seulement.

Elle consiste à inoculer la souche à étudier dans des flacons témoins sans antibiotique et dans des flacons tests contenant des antibiotiques.

La mesure de la croissance est automatisée et s'effectue par radiométrie (Bactec 460 TB®) ou par fluorescence (Bactec MGIT 960®).

La méthode **Bactec 460 TB®** permet d'analyser la croissance des bactéries en mesurant la quantité de CO2 marqué dans le flacon. D'après le système de graduation du GI (*growth index*), cette valeur est comprise entre 0 à 999. Un GI nul signifie l'absence de CO2 marqué tandis qu'un GI égal à 999 correspond à la quantité maximale de croissance détectable avec cet automate. [62]

Il y a deux types de flacons témoins. L'un est ensemencé avec le même nombre de bactéries que les flacons tests. On parle alors de témoin 100 %. L'autre, le témoin 1 %, est ensemencé avec cent fois moins de bactéries que les flacons tests. L'ensemencement des flacons n'est réalisable que si le GI de l'inoculum est compris entre 500 et 999.

Les DGI, « différences entre les valeurs de GI obtenues un jour donné et le jour suivant », sont comparées.

Si la DGI du flacon témoin à 1 % est supérieure à la DGI du flacon test, alors la souche est considérée comme sensible. Et si la DGI du flacon témoin à 1 % est inférieure à la DGI du flacon test, alors la souche est qualifiée de résistante.

La lecture des flacons est quotidienne jusqu'à ce que le GI du flacon témoin à 1 % atteigne au moins 30. Ce test se déroule sur quatre à douze jours. [55][62]

Avec la méthode **MGIT**, les tubes à analyser sont incubés à 37°C pendant douze jours au plus. Les tubes sont lus quotidiennement du troisième au douzième jour en lumière UV à 365 nm.

Si aucune fluorescence n'est apparue dans les tubes tests dans les quarante-huit heures suivant la positivité du témoin, on considère que la souche est sensible. A l'inverse, la souche est résistante lors de l'apparition d'une fluorescence dans les tubes tests en même temps que la positivité du témoin ou quarante-huit heures plus tard. Actuellement, la méthode MGIT est privilégiée car elle n'utilise aucun radio-élément.

Une étude de la sensibilité sur milieu solide est recommandée si les résultats sur milieu liquide sont douteux. [36][55]

2.6.2. Méthode génotypique

Les cibles des méthodes moléculaires sont les mutations responsables de la résistance aux antibiotiques. Ces méthodes sont particulièrement intéressantes pour détecter la résistance à la rifampicine puisque dans 95 % des souches résistantes à cet antibiotique, une mutation du gène *rpoB* est retrouvée. Cette mutation intervient sur un segment de 81 paires de bases du gène *rpoB*. Parmi les trente-cinq mutations décrites sur ce segment, les deux les plus fréquemment décelées et impliquées dans les deux tiers de l'ensemble des mutations sont His 526 → Tyr et Ser 531 → Leu.

Ces méthodes posent problème dans le cas de la résistance à l'isoniazide qui implique des mutations sur plusieurs gènes. Elles sont donc peu utilisées pour cette recherche. On a découvert que 90 % des souches résistantes à la rifampicine sont également résistantes à l'isoniazide. C'est pourquoi, la résistance à la rifampicine est recherchée en premier lieu. On considérera d'ailleurs qu'une souche résistante à la rifampicine est susceptible d'être une souche multirésistante et l'on en tiendra compte lors de l'initiation du traitement, avant même l'éventuelle confirmation par l'antibiogramme. [55]

Les mutations responsables de résistance aux antibiotiques peuvent être identifiées à l'aide de plusieurs techniques : après amplification de gènes ou de fragments de gènes, par hybridation avec des sondes oligonucléotidiques...

La méthode LIPA (*Line Probe Assay*) a pour principe d'amplifier puis d'hybrider la séquence nucléotidique susceptible d'avoir mutée. Des sondes sont pré-fixées sur des bandelettes. Cinq sondes sont spécifiques aux séquences d'une souche non mutée et quatre sont spécifiques aux mutations les plus fréquemment retrouvées chez les souches résistantes. Une réaction enzymatique colorée révèle les hybrides. Vingt-quatre heures suffisent pour obtenir des résultats.

Cette technique est commercialisée sous le nom d'**InnoLipa Rif TB®**. Elle a l'avantage de détecter rapidement une résistance à la rifampicine et de confirmer les résultats d'un antibiogramme. Elle peut également être utilisée directement sur les prélèvements très riches en bacilles. [36][55]

Le kit **GenoType MTBDRplus®** détecte la résistance à la rifampicine (mutations sur le gène *rpoB*) et à l'isoniazide (gènes *katG* et *inhA*).

Le kit **GenoType MTBDRsl®** sert à la détection de la résistance à l'éthambutol (gène *embB*), aux aminosides (gène *rrs*) et aux fluoroquinolones (gène *gyrA*).

Ces deux kits sont basés sur le même principe que la méthode LIPA et leur utilisation ne demande que quelques heures.

La sensibilité des tests détectant la résistance à la rifampicine s'élève à 96 % alors que celle des tests recherchant la résistance à l'isoniazide est comprise, selon les études, entre 79 % et 92 %. [36][55]

Le test **Xpert MTB/RIF®** est une méthode de PCR en temps réel permettant l'obtention de résultats en moins de deux heures. Ce test détecte à la fois la présence de mycobactéries du complexe *tuberculosis* et la résistance à la rifampicine. [56]

Il présente une sensibilité supérieure à 98 % pour les prélèvements à microscopie positive qui n'atteint que 68 % pour les ceux à microscopie négative. Il est donc moins sensible que la culture et une tuberculose ne peut être exclue suite à l'obtention d'un résultat négatif sur un prélèvement pauci-bacillaire.

Grâce à cette méthode, le diagnostic est rapide et fiable en présence de prélèvements pulmonaires à microscopie positive. La prise en charge du patient est ainsi optimisée, aussi bien en termes d'isolement que de traitement antituberculeux. En effet, plus vite est détectée une résistance à un antituberculeux, plus direct et mieux adapté sera le traitement pour empêcher la sélection de souches résistantes. [59]

3. Diagnostic indirect : dépistage de l'infection tuberculeuse

Pour lutter contre l'infection tuberculeuse, de nombreuses cellules différentes interviennent dans la réponse immunitaire. Parmi ces cellules, ce sont les lymphocytes T, et plus particulièrement leur activation et leur sécrétion d'IFN γ , qui vont être étudiés lors du diagnostic indirect.

Une empreinte immunologique causée antérieurement par une infection mycobactérienne ou par la rencontre de l'organisme avec des Ag de mycobactéries est mise en évidence.

Ces tests sont dépendants du statut immunitaire de la personne et réalisés *in vivo* (intradermoréaction à la tuberculine) ou *in vitro* (tests de production d'IFN γ). [63]

Grâce à eux, les personnes présentant une infection tuberculeuse latente sont identifiées. En recevant un traitement préventif, elles verront le risque de progression vers une tuberculose maladie diminuer d'environ 90 %. Ces tests permettent donc de contrôler la tuberculose. [64]

3.1. Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

L'intradermoréaction à la tuberculine, aussi appelée test de Mantoux, est un test cutané recherchant une hypersensibilité retardée induite par les Ag mycobactériens, la source de ces Ag étant la tuberculine.

C'est à partir d'une culture du bacille tuberculeux que Robert Koch mit en évidence une substance protéique déclenchant une réaction cutanée. Il la nomma tuberculine. La tuberculine est composée d'un mélange de plus de deux cents Ag mycobactériens, multiples peptides de mycobactéries, les PPD (*purified protein derivatives* ou dérivés protéiniques purifiés). Ces PPD ne sont pas spécifiques de *M. tuberculosis*. On les retrouve chez *M. bovis* donc dans le vaccin BCG, et chez quelques mycobactéries atypiques. En conséquence, un sujet vacciné par le BCG peut réagir de façon positive à l'IDR sans avoir été en contact avec le bacille tuberculeux. [63][65]

3.1.1. Principe

Aujourd'hui, le **Tubertest®** est l'unique test tuberculinique commercialisé en France.

Il consiste à injecter un volume de 0,1 mL, soit cinq unités de PPD de tuberculine, en intradermique strict au niveau de la face antérieure de l'avant-bras, dans le tiers moyen, avec une aiguille à biseau court. Afin de ne pas fausser le résultat, l'injection sera réalisée correctement pour qu'apparaisse, par soulèvement du derme, une papule d'environ 10 mm de diamètre avec un aspect en peau d'orange au point d'injection. [66][67]

Les cellules de l'immunité acquise affluent suite à l'injection de tuberculine. Des LT CD4+ mémoires, appelés aussi LT auxiliaires, sont recrutés sur le site d'injection si l'individu a déjà eu un contact avec des Ag de tuberculine. Ces LT CD4+ vont se différencier en cellules Th1 qui produisent principalement de l'IFNγ, une cytokine. L'IFNγ va ensuite recruter des macrophages activés. Un infiltrat de cellules est alors présent au niveau du site d'injection et c'est cet infiltrat qui s'exprime par une induration. [63]

Le test est lu par un professionnel de santé qualifié dans les quarante-huit à soixante-douze heures suivant l'injection. La lecture repose sur la mesure, en millimètres, de l'induration au point d'injection, à l'aide d'une règlette, idéalement circulaire. Généralement, un érythème accompagne l'induration. Cet érythème ne doit pas être pris en compte. La mesure porte uniquement sur l'induration, palpable dans son diamètre le plus large (figure 25). Il est important de noter la présence d'une nécrose ou d'un œdème ainsi que leur taille, même si ces deux éléments n'interviennent pas dans l'interprétation du test. [66][67]

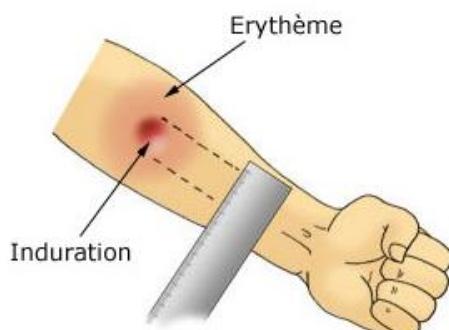


Figure 25 : Mesure de l'induration [68]

3.1.2. Interprétation

Les résultats tiennent compte des antécédents du patient (première infection tuberculeuse, immunodépression, maladie évolutive...), de ses données personnelles (âge, milieu socio-professionnel...), du contexte épidémiologique et de son statut vaccinal (BCG, anciennes IDR).

Le test est positif lorsque la mesure de l'induration est supérieure ou égale à 5 mm et il est négatif lorsqu'elle est inférieure à 5 mm. Dans le cas d'une IDR négative, une infection tuberculeuse est peu probable mais n'est pas écartée pour autant. Toute IDR positive doit faire suspecter une infection tuberculeuse latente et éventuellement une tuberculose maladie. C'est pourquoi, une recherche de tout signe clinique et radiologique faisant soupçonner une tuberculose maladie est entreprise après toute IDR positive.

L'interprétation est plus difficile chez les personnes vaccinées par le BCG puisque l'induration peut être témoin d'une réaction due au vaccin. En effet, le BCG peut induire une IDR ≥ 10 mm sans que la personne ne soit pas infectée par le bacille tuberculeux. Cependant, lorsque la vaccination par le BCG date de plus de dix ans, une IDR ≥ 10 mm témoigne d'une infection tuberculeuse dans 90 % des cas (tableau 5).

Plus le diamètre d'induration est grand, plus la probabilité d'être en présence d'une infection tuberculeuse latente est élevée. [49][66]

Chez une personne de plus de 15 ans	
0-4 mm	IDR négative. Infection tuberculeuse peu probable.
5-9 mm	IDR positive. Réaction due à une vaccination BCG ancienne ou à une infection tuberculeuse latente, mais non en faveur d'une infection récente.
10-14 mm	IDR positive. Infection tuberculeuse latente probable, le contexte aide à définir l'ancienneté.
≥ 15 mm	IDR positive. Infection tuberculeuse latente probablement récente.

Chez un enfant de moins de 15 ans	
Si aucune vaccination BCG : une IDR ≥ 5 mm évoque une infection tuberculeuse latente.	
Si BCG datant de 10 ans ou plus : une IDR ≥ 10 mm évoque une infection tuberculeuse latente (entre 5 et 9 mm, il peut s'agir d'une réaction due au BCG ou d'une infection tuberculeuse latente).	
Si BCG datant de moins de 10 ans : une IDR ≥ 15 mm évoque une infection tuberculeuse latente. Entre 10 et 14 mm, il peut s'agir d'une réaction due au BCG ou d'une infection tuberculeuse latente. Entre 5 et 9 mm, il s'agit plutôt d'une réaction due au vaccin.	

Tableau 5 : Interprétation d'un résultat d'IDR [69]

Chez les personnes immunodéprimées, et plus particulièrement chez les personnes infectées par le VIH, l'hypersensibilité retardée baisse progressivement à cause d'une l'immunité cellulaire réduite. De ce fait, les critères d'interprétation sont différents : une IDR > 5 mm chez une personne infectée par le VIH et dont le taux de CD4 est inférieur à $500/\text{mm}^3$ est interprétée comme une IDR > 10 mm chez un sujet immunocompétent. [49]

3.1.3. Indications et contre-indications

Ce test est utilisé dans le cadre du dépistage de l'infection tuberculeuse latente. Il doit être réalisé chez les personnes qui ont eu un contact récent avec une personne atteinte de tuberculose maladie, chez les enfants de moins de 15 ans provenant d'une zone à forte endémie et chez les personnes immunodéprimées. [69]

Les indications de l'IDR sont les suivantes :

- « Pour vérifier l'absence de tuberculose infection ou tuberculose maladie avant la primovaccination. Toutefois, les nourrissons de moins de 3 mois sont vaccinés sans test préalable ;
- dans l'enquête autour d'un cas de tuberculose ;
- comme aide au diagnostic de la tuberculose ;
- comme tests de référence dans le cadre de la surveillance des membres professions énumérées aux articles R. 3112-1 alinéa C et R. 3112-2 du Code de la santé publique. » [70]

Il est contre-indiqué chez les personnes ayant un antécédent de tuberculose active ou une IDR antérieure > 15 mm puisqu'une réaction importante au niveau du site d'injection peut apparaître chez ces personnes préalablement sensibilisées.

Il est également contre-indiqué suite à une réaction tuberculinique sévère (nécrose, ulcération, vésicule, choc anaphylactique) observée lors d'un précédent test, et en présence d'eczéma ou de brûlures importantes afin de limiter le risque de réactions indésirables. Son utilisation est possible pendant la grossesse. [66][67]

3.1.4. Sensibilité et spécificité

D'après des analyses européennes, l'IDR a une sensibilité proche de 71 % pour le diagnostic d'infection tuberculeuse latente.

Sa spécificité est excellente chez les personnes non vaccinées, de l'ordre de 95 à 100 %. Elle est nettement inférieure, d'environ 60 %, et variable chez les personnes ayant reçu le vaccin BCG. [63]

En effet, le test peut se révéler positif chez un individu vacciné par le BCG ou en présence d'une infection causée par d'autres mycobactéries. On parle alors de faux positifs.

Il existe aussi des faux négatifs puisqu'une réaction d'hypersensibilité retardée n'est pas toujours présente chez un individu infecté par le bacille tuberculeux. La réaction est souvent absente chez les nourrissons de moins de 6 mois infectés à cause de l'immaturité de leur système immunitaire. La réactivité au test diminue avec l'âge et les personnes âgées peuvent réagir plus lentement, jusqu'à soixante-douze heures plus tard. La réaction peut aussi être réduite si l'IDR est réalisée pendant l'évolution d'une maladie ou d'un état déclenchant une anergie tuberculinique : une infection virale (infection au VIH, rougeole, rubéole, oreillons, grippe...), un traitement immunosupresseur, une corticothérapie au long cours, un cancer, une tuberculose massive, une infection bactérienne ou fongique, un déséquilibre métabolique... [65][67]

3.1.5. Cas particulier : le virage tuberculinique

L'IDR est un moyen de déceler une infection tuberculeuse récente. Dans ce cas, un virage de l'IDR est observé. On définit de virage tuberculinique « une augmentation de diamètre de l'IDR entre deux tests réalisés à 3 mois d'intervalle ». [71]

Le virage de l'IDR se manifeste de deux manières différentes :

- une première IDR négative (< 5 mm) et, trois mois plus tard, une deuxième IDR ≥ 10 mm ;
- une première IDR ≥ 5 mm et, trois mois plus tard, une deuxième IDR positive caractérisée par une augmentation de diamètre > 10 mm. [65]

3.2. Tests de production d'IFNy (IGRAs)

Les tests de production d'IFNy, aussi appelés IGRAs (*IFN Gamma Release Assays*), sont effectués sur des prélèvements sanguins. Leur principe repose sur la mise en évidence de la production *in vitro* d'IFNy par les lymphocytes T suite à un contact avec des Ag spécifiques de *M. tuberculosis*. Les Ag employés stimulent les protéines mycobactériennes ESAT-6 (*early secreted antigenic target 6*), CFP-10 (*culture filtrate protein 10*) et TB7.7. Ces protéines peuvent se retrouver chez *M. leprae* mais ne sont pas présentes dans les souches du BCG ni dans la plupart des mycobactéries non tuberculeuses hormis *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* et *M. flavigens*. En conclusion, une vaccination antérieure par le BCG n'influence pas le résultat de ces tests. [63]

A l'heure actuelle, deux tests, avec des techniques différentes, sont disponibles : le QuantiFERON-TB Gold Plus® et le T-SPOT.TB®.

3.2.1. QuantiFERON-TB Gold Plus® (QFT-Plus®)

Le test QuantiFERON-TB Gold Plus® remplace depuis peu le QuantiFERON-TB Gold In Tube® (QFT-GIT®). Le QFT-Plus® s'utilise comme le QFT-GIT®. Seul le nombre de tubes contenant des Ag les différencie ; un seul tube pour le QFT-GIT® contre deux tubes pour le QFT-Plus®. Le doublement du nombre de tube permet d'augmenter la sensibilité du test.

Le test QuantiFERON-TB Gold Plus® s'appuie sur la technique d'immunoenzymologie ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) et requiert un prélèvement de sang total.

Quatre tubes sont nécessaires : le premier tube est le témoin négatif, le deuxième tube contient un Ag TB1 stimulant les LT CD4, le troisième contient un Ag TB2 stimulant les LT CD4 et CD8 (tube supplémentaire par rapport au QFT-GIT®) et le quatrième est le témoin positif qui contient un mitogène. Le dernier tube sert à montrer le bon fonctionnement du système immunitaire par la stimulation des LT. Tous les tubes sont remplis avec le sang du patient et transmis au laboratoire au maximum dans les seize heures. Ils sont d'abord incubés à 37°C pendant seize à vingt-quatre heures afin de stimuler les LT et ensuite centrifugés. Le plasma est finalement recueilli et déposé dans une plaque de microtitration recouverte d'Ac (anticorps) anti-IFNy.

La quantité IFNy va pouvoir être quantifiée en UI/ml par la méthode ELISA. [72][73][74]

Le résultat est considéré comme positif quand les prélèvements des tubes Ag TB1 et Ag TB2 contiennent au moins 35 UI/ml d'IFNy (tableau 6).

Valeur zéro (UI/ml)	TB1 moins valeur zéro (UI/ml)	TB2 moins valeur zéro (UI/ml)	Mitogène moins valeur zéro (UI/ml)*	Résultat de QFT-Plus	Rapport/interprétation
$\leq 8,0$	$\geq 0,35$ et $\geq 25\%$ de la valeur zéro	Tous	Tous	Positif	Infection à <i>M. tuberculosis</i> probable
	Tous	$\geq 0,35$ et $\geq 25\%$ de la valeur zéro			
	$< 0,35$ OU $\geq 0,35$ et $< 25\%$ de la valeur zéro		$\geq 0,5$	Négatif	Infection à <i>M. tuberculosis</i> improbable
			$< 0,5$	Indéterminé [‡]	Impossible de déterminer la probabilité d'une infection par <i>M. tuberculosis</i>
$> 8,0^§$	Tous				

* Les réponses au contrôle positif mitogène (et occasionnellement au contrôle antigène TB) peuvent souvent être situées en dehors de la plage du lecteur de microplaques. Cela n'a pas d'impact sur les résultats du test.

† Si l'infection par *M. tuberculosis* n'est pas suspectée, les résultats initialement positifs peuvent être confirmés par un nouveau test des échantillons de plasma originaux en dupliques dans le dosage ELISA QFT-Plus. Si le test répété d'un ou de plusieurs réplicats est positif, l'individu doit être considéré comme positif au test.

‡ Voir la section « Dépannage » pour les causes possibles.

§ Dans les études cliniques, moins de 0,25 % des sujets présentaient des niveaux IFN- γ $> 8,0$ UI/ml pour la valeur zéro.

Tableau 6 : Interprétation des résultats du QuantiFERON-TB Gold Plus® [74]

3.2.2. T-SPOT.TB®

Le test T-SPOT.TB® utilise la méthode immunoenzymatique ELISPOT (Enzyme-Linked ImmunoSPOT) pour détecter et quantifier les LT produisant l'IFNy suite à leur activation par les Ag de *M. tuberculosis*.

Il est réalisé sur des cellules mononucléées de sang périphérique (monocytes, lymphocytes B et lymphocytes T effecteurs et mémoires) qui vont être séparées, lavées puis comptées de manière à standardiser le nombre de cellules étudiées. Ces cellules sont ensuite déposées dans quatre puits différents : un puits témoin positif qui contient un mitogène, un puits panel A avec l'Ag ESAT-6, un puits panel B avec l'Ag CFP-10 et un puits témoin négatif qui ne contient aucun stimulus. En présence des Ag, les LT sont stimulés et produisent une cytokine, l'IFNy, qui va être capturée par des Ac spécifiques présents sur la membrane du puits.

Après incubation pendant seize à vingt heures, les puits sont lavés à plusieurs reprises et un Ac conjugué anti-IFNy est ajouté. Après l'addition du substrat, la production d'IFNy est révélée par des spots colorés dans les différents puits. Ces spots sont alors comptés.

Le résultat final s'obtient par soustraction du nombre de spots dans le puits témoin négatif au nombre de spots dans le puits de chacun des panels A et B.

Il est positif quand la différence est supérieure ou égale à 6 spots. Cela signifie que le prélèvement contient des LT qui réagissent aux Ag de *M. tuberculosis* et qu'une infection tuberculeuse est probable.

Il est négatif lorsque la différence est inférieure ou égale à 5 spots. Dans ce cas, le prélèvement ne renferme pas de LT réagissant aux Ag de *M. tuberculosis* et l'infection tuberculeuse est peu probable. [63][75]

3.2.3. Caractéristiques des tests IGRAs

Ces tests ont quatre indications principales reconnues par le HAS en 2006 :

- « Pour réaliser l'enquête (diagnostic de ITL) autour d'un cas, uniquement chez les adultes (de plus de 15 ans),
- lors de leur embauche, pour les professionnels de santé et pour ceux travaillant dans un service à risque, c'est-à-dire, dans les mêmes conditions que celles préconisées par les recommandations sur l'IDR,
- pour aider au diagnostic des formes extra-pulmonaires de tuberculose maladie souvent difficiles à étiqueter et,
- avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF α dans les mêmes conditions que les recommandations de l'ASSAPS de 2005. »

Avant de réaliser ces tests, il faut savoir au préalable si une IDR a été réalisée le mois précédent. Si c'est le cas, les résultats des tests IGRAs peuvent être faussés.

De plus, ces tests peuvent produire des résultats ininterprétables, dits aussi indéterminés ou invalides, lorsque la production d'IFNy est beaucoup trop élevée ou insuffisante par rapport aux témoins positif et négatif. Dans la plupart des cas, ce type de résultats est lié à une immunodépression ou à des facteurs techniques. [63]

Le QFT-Plus® et le T-SPOT.TB® possèdent tous les deux une excellente sensibilité et spécificité.

La sensibilité pour la tuberculose active est de 95,3 % pour le QFT Plus® alors que la sensibilité globale du T-SPOT.TB® est égale à 98,8 %. La sensibilité est meilleure pour le T-SPOT.TB® car la sensibilité de la mesure de l'IFNy produit au contact des LT est supérieure à celle de la mesure de l'IFNy libéré dans le plasma.

La spécificité équivaut à 97,6 % pour le QFT Plus® et elle avoisine les 100 % pour le T-SPOT.TB®. [64][74][75]

Moins complexe à utiliser, le test QFT Plus® est le mieux adapté aux études sur le terrain notamment dans les pays à forte endémie. [64]

3.3. Comparaison entre l'IDR et les tests IGRAs

L'IDR offre une sensibilité et une spécificité moins intéressantes que les tests IGRAs, de par l'emploi d'un complexe de 200 Ag mycobactériens pour la réalisation du test (tableau 7). De plus, les tests IGRAs ne comportent aucune réaction croisée avec le BCG, ce qui est un net avantage par rapport à l'IDR. Ils peuvent ainsi différencier une infection par *M. tuberculosis* d'une vaccination par le BCG.

L'intervalle entre les deux consultations requises par l'IDR, l'une pour l'injection de tuberculine et l'autre pour la lecture du résultat, induit la « perte de vue » de multiples personnes. Une seule consultation suffit pour les tests IGRAs, sauf quand le résultat est positif et que le patient doit être revu.

L'obtention des résultats est plus rapide avec les tests IGRAs qu'avec l'IDR et l'interprétation ne dépend pas de l'opérateur quand il s'agit de tests IGRAs parce que la méthode est standardisée et que les témoins négatif et positif garantissent la bonne réalisation des tests. Les résultats sont donc objectifs et quantitatifs. Avec l'IDR, par contre, c'est l'opérateur qui va faire sa propre analyse du résultat, analyse qui peut donc varier d'un opérateur à l'autre, même si ce dernier a été formé préalablement à la bonne exécution de ce test. [63]

Aujourd'hui, le Tubertest® est pris en charge par l'Assurance Maladie à hauteur de 65 %. Les tests IGRAs, plus onéreux, peuvent aussi être pris en charge dans des situations précises :

- « Enfants migrants de moins de 15 ans provenant d'une zone de forte endémie tuberculeuse,
- patients infectés par le VIH,
- avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF,
- aide au diagnostic de tuberculose paucibacillaire en cas de diagnostic difficile chez l'enfant ou de tuberculose extra pulmonaire. »

Ils ne seront pas remboursés en cas de « personnel professionnellement exposé à l'embauche ou d'une enquête autour d'un cas ». [76]

	IDR Tubertest®	Tests QuantiFERON TB Gold Plus®	IGRAs T-SPOT.TB®
Prélèvement étudié	Peau	Sang total	Sang périphérique (cellules mononucléées)
Ag	PPD (mélange de 200 Ag mycobactériens)	ESAT-6, CFO-10, TB7.7 (Ag spécifiques de <i>M. tuberculosis</i>)	
Témoins positif et négatif	Non		Oui
Délai d'obtention des résultats	48 à 72 heures	16 à 24 heures	16 à 20 heures
Technique utilisée	Mesure du diamètre d'induration	ELISA	ELISPOT
Interprétation	Opérateur dépendant		Opérateur non dépendant
Sensibilité	71 %	95,3 % (pour la tuberculose active)	98,8 %
Spécificité	60 à 100 % (selon l'état vaccinal)	97,6 %	≈ 100 %
Nombre de consultations	2 consultations		1 consultation
Coût	≈ 10 € Remboursé à 65%		≈ 100 € Remboursé dans certaines situations

Tableau 7 : Comparaison de l'IDR et des tests IGRAs

Les tests IGRAs, comme l'IDR, servent à diagnostiquer une infection tuberculeuse latente. Cependant, ni l'un ni l'autre ne permettent de confirmer la présence de bacilles vivants ou leur éradication chez l'individu et de savoir si l'infection tuberculeuse latente évoluera en tuberculose maladie et à quel moment. De plus, sauf cas particulier du virage tuberculinique, aucun de ces tests ne peut déterminer si l'infection est ancienne ou récente.

Lorsque le résultat est négatif, que ce soit dans le cadre d'une IDR ou d'un test IGRA, une infection tuberculeuse latente ou une tuberculose maladie ne peut être éliminée. [63]

CHAPITRE V : TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

1. Les médicaments antituberculeux

Selon l'OMS, les médicaments antituberculeux peuvent être divisés en cinq groupes (tableau 8). Ces groupes sont constitués selon plusieurs critères : l'efficacité, l'expérience d'utilisation, la puissance et la classe thérapeutique. Cependant, les médicaments d'un même groupe n'ont pas nécessairement la même efficacité, le même mécanisme d'action ou la même toxicité. En effet, certains sont bactéricides, c'est-à-dire qu'ils tuent les bacilles, tandis que d'autres sont bactériostatiques, c'est-à-dire qu'ils empêchent la multiplication des bacilles mais ne les tuent pas.

On distingue également les antituberculeux de première ligne et les antituberculeux de deuxième ligne. Ceux de première ligne sont composés des médicaments du groupe I et de la streptomycine du groupe II. Les autres, des groupes II, III, IV et V, sont des antituberculeux de deuxième ligne et utilisés en cas de tuberculoses pharmacorésistantes uniquement. [46]

Groupes	Antituberculeux
Groupe I Médicaments oraux de première ligne	Isoniazide Rifampicine Pyrazinamide Ethambutol Rifabutine
Groupe II Médicaments injectables	Streptomycine Amikacine Kanamycine Capréomycine
Groupe III Fluoroquinolones	Moxifloxacince Lévofloxacine Ofloxacine
Groupe IV Médicaments bactériostatiques oraux de deuxième ligne	Ethionamide Prothionamide Cyclosérine Acide para-aminosalicylique

Groupe V	
Médicaments pour lesquels les données d'efficacité et/ou d'innocuité pour un usage à long terme sont limitées dans le traitement de la tuberculose pharmacorésistante	Bédaquiline
	Délamanide
	Linézolide
	Clofazimine
	Isoniazide à forte dose
	Amoxicilline/acide clavulanique
	Imipénème/cilastine
	Méropénème
	Clarithromycine
	Thioacétazone

Tableau 8 : Les différents groupes d'antituberculeux selon l'OMS [46][77]

1.1. Les médicaments du groupe I : les médicaments oraux de première ligne (annexe 2)

Le groupe I réunit les antibiotiques antituberculeux qui présentent la plus grande puissance et la meilleure tolérance. Ils font partie des antituberculeux de première ligne, avec la streptomycine du groupe II.

Avant toute prescription, le praticien s'appuiera sur les résultats du laboratoire et les antécédents cliniques du patient. Il pourra ainsi évaluer au mieux l'efficacité potentielle des médicaments et prescrire ceux qu'il jugera les plus appropriés. Sachant que les résultats de l'antibiogramme sont disponibles sous 15 jours minimum, le médecin peut prescrire un traitement probabiliste qu'il réajustera en fonction des résistances mises en évidence.

Toutefois, l'efficacité de l'antituberculeux est remise en question si un traitement antérieur a échoué, même si les tests de pharmacosensibilité concluent à une souche sensible pour cet antituberculeux. En général, si la souche est sensible et qu'aucune amélioration n'est observée, c'est qu'il y a un problème d'observance du traitement. [78]

1.1.1. Isoniazide : INH

- Structure chimique, spécialités, posologies

L'isoniazide est l'hydrazide de l'acide isonicotinique (figure 26). Il est synthétisé par oxydation de la méthylpyridine en acide isonicotinique. [79]

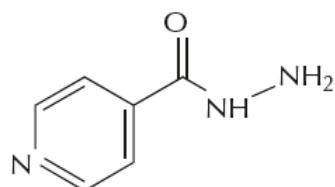


Figure 26 : Structure chimique de l'isoniazide [79]

Cet antituberculeux synthétique est commercialisé seul sous la forme de comprimés par voie orale et de solution injectable administrée par perfusion intraveineuse ou voie intramusculaire (Rimifon®), ou en association avec d'autres antituberculeux (Rifinah®, Rifater®). Deux formes buvables contenant l'isoniazide seul bénéficient d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) et sont réservées aux personnes ne pouvant pas prendre de formes solides : PDP-Isoniazid® et PMS-Isoniazid®.

Les comprimés d'isoniazide doivent être pris une seule fois par jour, de préférence le matin à jeun soit trente minutes avant la prise de nourriture.

Les posologies recommandées sont de 4 à 5 mg/kg/jour chez l'adulte et de 10 à 15 mg/kg/jour chez l'enfant à partir de 3 mois, la dose maximale à ne pas dépasser étant de 300 mg/jour. [80]

- **Spectre d'action et mécanisme d'action**

L'INH est un antibiotique qui exerce une activité bactéricide sur les mycobactéries du complexe *tuberculosis*, que les bacilles soient en intracellulaire (macrophages) ou en extracellulaire (cavernes). Son effet bactéricide est plus prononcé sur les bacilles à multiplication rapide logés dans les cavernes. Le nombre de bacilles va ainsi diminuer rapidement. L'INH est un inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne.

C'est aussi une pro-drogue qui a besoin d'être activée par une catalase-peroxydase pour être efficace. Cette enzyme est codée par le gène *katG* de *M. tuberculosis*. Un métabolite actif se forme suite à l'oxydation de l'INH par la catalase-peroxydase. C'est ce métabolite qui va être responsable de la mort de la cellule.

Une protéine impliquée dans la biosynthèse des acides mycoliques, qui sont des constituants centraux de la paroi bactérienne, va être inhibée par le métabolite actif de l'INH. Cette protéine *InhA* est une enoyl-ACP réductase qui appartient au système d'elongation des acides gras et qui est codée par le gène *InhA* du bacille de Koch. [81][82]

- **Pharmacocinétique**

L'INH est absorbé rapidement après une administration par voie orale à jeun, sa concentration maximale étant atteinte en une à deux heures.

Il diffuse aisément dans le milieu intracellulaire dont les macrophages, le milieu tissulaire, les organes et les liquides biologiques comme, par exemple le LCR et le lait. Sa fixation aux protéines plasmatiques est faible.

Le métabolisme hépatique de l'INH aboutit à la formation d'acétylisoniazide suite à une réaction d'acétylation par l'enzyme N-acétyltransférase de type 2 (NAT2). La vitesse d'acétylation varie en fonction du profil génétique du patient et on distingue un phénotype d'acétylation lent et un phénotype d'acétylation rapide. La demi-vie de l'INH oscille entre une et six heures selon les patients : une à deux heures chez les acétyleurs rapides et deux à six heures chez les acétyleurs lents. Une hydrolyse de l'acétylisoniazide conduit à la formation de l'acide isonicotinique et de l'acétylhydrazine. Un métabolite instable formé à partir de l'acétylhydrazine serait responsable de l'hépatotoxicité de l'INH. Les métabolites toxiques seraient plus nombreux chez les acétyleurs lents et en cas d'association de l'INH avec la rifampicine. Il convient donc d'adapter les posologies en fonction du phénotype d'acétylation de chaque individu afin d'éviter tout risque de surdosage (acétyleurs lents) ou d'inefficacité (acétyleurs rapides).

Les métabolites inactifs sont éliminés par voie biliaire et 10 à 30 % de la forme active sont éliminés par voie urinaire : 10 % chez les acétyleurs rapides contre 30 % chez les acétyleurs lents. [80][82][83]

- Effets indésirables

La toxicité de l'INH s'exprime essentiellement au niveau du foie et du système nerveux avec une fréquence évaluée à 5 %.

L'hépatotoxicité se manifeste généralement par une augmentation des transaminases sériques. Elle s'observe chez 10 à 20 % des patients traités par l'INH seul, et encore plus souvent chez les patients traités par la rifampicine associée à l'INH. Une hépatite symptomatique peut survenir chez 0,5 à 2 % des patients sous INH seul et chez 2,5 à 6 % des patients lors d'une association de l'INH avec la rifampicine.

L'hépatite mixte reste rare. Elle survient au cours des trois premiers mois de traitement et s'atténue suite à l'arrêt de l'INH. Exceptionnellement, elle peut provoquer la mort.

Des facteurs favorisent l'hépatotoxicité de l'INH, notamment l'âge avancé, la consommation excessive d'alcool, la malnutrition, les hépatites virales chroniques et le phénotype d'acétylation lent. [83][84][85]

La neurotoxicité s'exprime principalement par des neuropathies périphériques touchant préférentiellement les membres inférieurs, et par une excitation neuropsychique se manifestant par une hyperactivité, une euphorie, une agitation et une insomnie. Un déficit en pyridoxine, forme active de la vitamine B6, est l'une des causes de ces neuropathies. L'INH a une action antagoniste sur cette vitamine. Il bloque la phosphorylation de la vitamine B6 et augmente son élimination par voie urinaire. Une supplémentation en pyridoxine lors d'un traitement par INH diminue l'apparition des neuropathies. Ces dernières seraient davantage observées en présence de phénotype d'acétylation lent, d'alcoolisme ou de dénutrition.

L'INH peut provoquer des névrites optiques rétrobulbaires, un risque non négligeable en cas d'association avec l'éthambutol ou un anti-TNF α .

Un surdosage en INH peut entraîner des convulsions.

D'autres effets indésirables ont été rapportés dont des érythèmes, de l'acné, une leucopénie, des anémies hémolytiques, un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques aussi appelé syndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), des réactions d'hypersensibilité, un syndrome lupique, une algoneurodystrophie (syndrome épaule-main), des gastralgies, des nausées et vomissements, une sécheresse buccale, une pancréatite, une gynécomastie et de la fièvre. [80][84][85]

- Interactions médicamenteuses

L'INH interagit avec d'autres substances médicamenteuses de par son caractère inhibiteur enzymatique. Il inhibe entre autre les cytochromes P450. Il va alors ralentir le métabolisme de certains médicaments et accroître leur concentration plasmatique, ce qui peut entraîner un surdosage avec une toxicité et des effets indésirables plus importants.

Il est ainsi déconseillé d'associer la carbamazépine et le disulfirame à l'INH. En effet, la concentration de la carbamazépine est plus élevée en cas d'association à l'INH. Et on observe des troubles du comportement et de la coordination en présence simultanée de disulfirame et d'INH.

Les associations de l'INH avec les médicaments suivants nécessitent des précautions d'emploi :

- les topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants (diminution de l'absorption de l'INH)
- la rifampicine et les anesthésiques volatils halogénés (augmentation de hépatotoxicité de l'INH)
- les glucocorticoïdes, sauf hydrocortisone (diminution de la concentration plasmatique de l'INH)
- le kéroconazole (diminution de la concentration plasmatique du kéroconazole)
- la phénytoïne (diminution du métabolisme de la phénytoïne)
- le pyrazinamide (addition des effets hépatotoxiques)
- la stavudine (augmentation du risque d'apparition de neuropathies périphériques). [80][86]

- Contre-indications

L'INH est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à l'INH ou d'insuffisance hépatique sévère. [80]

- Précautions d'emploi

En raison de l'hépatotoxicité de l'INH, une surveillance de la fonction hépatique s'impose. Elle est régulière et consiste notamment à réaliser un bilan initial de la fonction hépatique et un dosage des transaminases toutes les semaines pendant le premier mois puis tous les mois.

Les patients atteints d'une maladie hépatique chronique ou d'un dysfonctionnement hépatique doivent être rigoureusement suivis pendant tout le traitement.

Un arrêt de traitement est obligatoire lorsque le taux de transaminases est supérieur ou égal à 3 fois la limite supérieure normale et en présence de signes cliniques caractéristiques d'atteinte hépatique (ictère, nausées, vomissements, fatigue, malaises, anorexie).

Un examen neurologique est à effectuer régulièrement compte tenu du risque de neuropathies périphériques.

Chez les patients à risque comme les femmes enceintes et allaitantes ou présentant une carence en vitamine B6, de la pyridoxine est administrée.

L'INH peut être prescrit chez la femme enceinte puisqu'aucun effet malformatif ou foetotoxique n'a été signalé jusqu'à ce jour. L'allaitement est déconseillé. [80]

1.1.2. Rifampicine : RMP

- Structure chimique, spécialités, posologies

La rifampicine fait partie de la famille des rifamycines, famille d'antibiotiques issue de *Streptomyces mediterranei* et composée de macrocycles (figure 27). La RMP est fabriquée par hémi-synthèse à partir de la rifamycine B. [79]

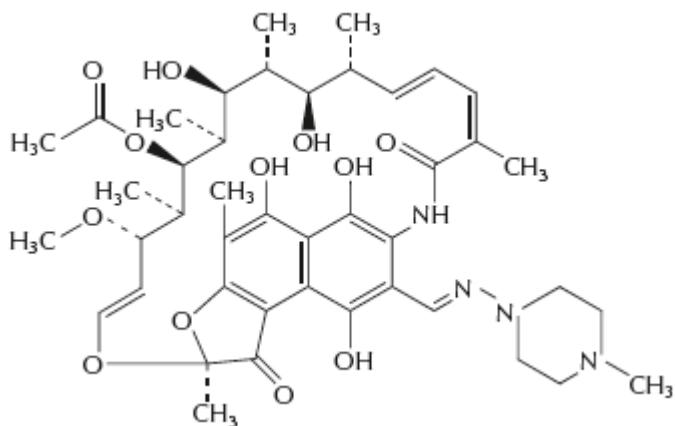


Figure 27 : Structure chimique de la rifampicine [79]

La RMP est commercialisée seule par voie orale sous forme de suspension buvable ou de gélules (Rifadine®), Rimactan®) et par voie injectable en poudre pour solution à perfuser en intraveineuse (Rifadine®). Elle est présente en association avec d'autres antituberculeux du groupe I dans les spécialités Rifinah® et Rifater®. Les formes orales de RMP doivent être prises une fois par jour et à jeun de préférence afin de garantir une absorption maximale.

Les posologies recommandées sont de 10 mg/kg/jour chez l'adulte et de 10 à 20 mg/kg/jour chez l'enfant à partir de 3 mois, sans dépasser la dose maximale fixée à 600 mg/jour. [80]

- Spectre d'action et mécanisme d'action

La RMP est un antibiotique bactéricide à large spectre. Elle agit sur de nombreux germes dont les mycobactéries du complexe *tuberculosis*, les mycobactéries atypiques, *Mycobacterium leprae*, *Chlamydia*, des espèces aérobies à Gram positif (streptocoques, staphylocoques, entérocoques, *Listeria monocytogenes*...) et des espèces aérobies à Gram négatif (*Brucella*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*...). Son activité bactéricide touche tous les bacilles tuberculeux, qu'ils soient en intracellulaire ou en extracellulaire, et il faut noter qu'elle est plus importante sur les bacilles des cavernes à multiplication active. La RMP est le seul antituberculeux actif sur les bacilles des foyers caséux. [80][83]

Elle bloque la synthèse d'ARN en se fixant sur l'ARN polymérase des bactéries.

Parmi les cinq sous-unités de l'ARN polymérase ADN-dépendante, la RMP se fixe plus particulièrement sur la sous-unité β codée par le gène *rpoB*. Cette liaison covalente entraîne un blocage de la transcription de l'ADN bactérien en ARN.

La RMP est peu active sur l'ARN polymérase humaine. [82]

- Pharmacocinétique

Elle offre une bonne biodisponibilité par voie orale, d'environ 68 %.

Son absorption est diminuée en cas de prise concomitante avec des aliments. C'est pourquoi, la RMP doit être ingérée à jeun.

Après l'administration d'une dose unique de 600 mg, les concentrations plasmatiques atteignent leur maximum en deux ou trois heures.

La diffusion de la RMP dans le poumon, le foie et le rein est remarquable. Elle est bonne dans les autres tissus et dans les cellules (macrophages) grâce à son caractère lipophile mais elle reste basse dans le LCR. La RMP passe la barrière placentaire. Sa fixation aux protéines plasmatiques avoisine 80 %.

Le métabolisme hépatique de la RMP aboutit principalement à la formation de désacétyl-rifampicine, un métabolite actif qui possède la même activité antibactérienne que la RMP.

La RMP a un effet inducteur enzymatique puissant sur la glycoprotéine P, les cytochromes CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 et elle accélère même son propre métabolisme.

Elle subit un cycle entéro-hépatique. La RMP et ses métabolites sont éliminés à 80 % par voie biliaire. L'élimination rénale est de 20 % et concerne la forme inchangée.

La demi-vie d'élimination plasmatique dépend de la dose administrée. Elle est de l'ordre de deux heures et demie à cinq heures les premiers jours de traitement. Après une administration quotidienne répétée, elle descend à deux heures. [80][82][83]

- Effets indésirables

On estime que 6 % des patients sont sujets aux effets indésirables de la RMP dont, notamment, à une hépatotoxicité, des troubles digestifs et des réactions immunoallergiques.

La RMP est à l'origine d'hépatotoxicité modérée lorsqu'elle est utilisée en monothérapie. Une élévation modeste des transaminases et une cholestase hépatique légère sont observées dans 10 à 15 % des cas. C'est lorsqu'elle est administrée en association avec l'isoniazide ou le pyrazinamide que la majorité des toxicités hépatiques sévères est observée.

Des nausées, vomissements et douleurs abdominales sont surtout présents pendant les premiers jours de traitement.

Des manifestations immunoallergiques peuvent s'exprimer par des réactions d'hypersensibilité immédiate avec des réactions anaphylactiques (urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke), une anémie hémolytique, une leucopénie, une thrombopénie, une insuffisance rénale aigüe, un syndrome pseudo-grippal avec de la fièvre et des arthralgies. Les plus graves sont relevées lorsque la RMP est administrée par intermittence.

Pour finir, les patients doivent être informés d'une coloration anormale, rouge-orangée, des urines, selles, larmes et lentilles de contact. [79][80][84]

- Interactions médicamenteuses

La rifampicine fait l'objet de nombreuses interactions médicamenteuses de par son effet inducteur enzymatique qui provoque une augmentation du métabolisme des médicaments, une diminution de leur demi-vie et de leur concentration plasmatique. Les médicaments deviennent alors moins efficaces.

Une dose de 600 mg par jour de RMP déclenche cet effet inducteur enzymatique qui apparaît en quelques jours et est maximal après trois semaines de traitement. Il est encore présent pendant une à quatre semaines après l'arrêt de la RMP.

Parce qu'elle diminue considérablement la concentration plasmatique des médicaments, la RMP est contre-indiquée avec les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, le lédipasvir et le velpatasvir (deux inhibiteurs du virus de l'hépatite C), le cobicistat (un inhibiteur enzymatique utilisé dans le traitement du VIH), le délamandé (un autre anti-tuberculeux), le praziquantel (un anti-helminthique) et le voriconazole (un antifongique).

Elle est déconseillée en association avec l'aprépitant, certaines statines (atorvastatine, simvastatine), les nouveaux anticoagulants oraux (apixaban, dabigatran, rivaroxaban), les antifongiques azolés (fluconazole, itraconazole, kéroconazole, posaconazole), les antirétroviraux (ténofovir, raltegravir), les inhibiteurs de tyrosine kinase, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse (nevirapine), des anti-douleurs (fentanyl, oxycodone), les oestroprogesteratifs et progestatifs...

Son usage exige des précautions d'emplois avec les antagonistes des canaux calciques, les antiarythmiques de la classe Ia, les antidiabétiques, les antiépileptiques, les antivitamines K, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, l'isoniazide et bien d'autres. [80][86]

- **Contre-indications**

En plus des contre-indications médicamenteuses, la RMP ne doit pas être utilisée en cas de porphyrie ou d'hypersensibilité aux rifamycines. [80]

- **Précautions d'emploi**

Une surveillance régulière des patients s'impose, surtout en cas d'association de la RMP avec l'isoniazide. L'exploration des fonctions hépatiques, une NFS et une numération des plaquettes sont réalisées plusieurs fois pendant le premier mois puis tous les deux mois.

Chez les patients avec une insuffisance hépatique préexistante, on procède à un dosage des transaminases ALAT (alanine aminotransférase) et ASAT (aspartate aminotransférase) avant l'instauration du traitement, puis toutes les deux à quatre semaines après l'instauration du traitement. De plus, la posologie doit être adaptée et diminuée.

En présence de signes d'atteinte hépatocellulaire, le traitement sera interrompu.

Lors d'un nouveau traitement par RMP après une période d'arrêt, il est nécessaire d'augmenter progressivement les posologies. Chez l'adulte, on débute le traitement avec une dose de 150 mg/jour de RMP puis on augmente quotidiennement la dose par tranche de 150 mg jusqu'à atteindre la dose souhaitée. La fonction rénale est rigoureusement contrôlée pendant cette réinstauration. Réintroduire la RMP peut provoquer une réaction d'hypersensibilité immunoallergique. Si une insuffisance rénale importante, un purpura, une anémie hémolytique ou une thrombocytopénie apparaissent, le traitement sera arrêté définitivement.

Une insuffisance surrénale latente ou compensée par des corticoïdes peut être décompensée suite à la prise de RMP. Les patients atteints de cette maladie doivent être surveillés de près et des tests d'évaluation de la fonction cortico-surrénalienne sont recommandés.

Sans effet malformatif ou foetotoxique connu à ce jour, la RMP peut être prescrite pendant la grossesse. Toutefois, des hémorragies maternelles et néonatales précoces ont été rapportées pendant les dernières semaines de grossesse. Il est donc conseillé d'administrer un traitement préventif par vitamine K1 à la mère et au nourrisson pour minimiser les risques. [80]

1.1.3. Pyrazinamide : PZA

- **Structure chimique, spécialités, posologies**

Le pyrazinamide a une structure chimique proche de l'isoniazide. C'est la pyrazine carboxylamine, un dérivé de la nicotinamide (figure 28). [79]

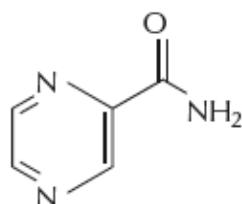


Figure 28 : Structure chimique du pyrazinamide [79]

Le PZA est commercialisé seul sous forme de comprimés et administré par voie orale (Pirilène®) ou en association avec d'autres antituberculeux (Rifater®).

Les comprimés sont pris une seule fois par jour.

Les posologies recommandées sont de 30 mg/kg/jour chez l'adulte et de 30 à 40 mg/kg/jour chez l'enfant à partir de 6 ans, la dose maximale étant de 2000 mg/jour. [80]

- **Spectre d'action et mécanisme d'action**

Le PZA n'est pas actif sur l'ensemble des mycobactéries. Les mycobactéries atypiques et *M. bovis* présentent une résistance naturelle à cet antibiotique contrairement à *M. tuberculosis* et *M. africanum* qui y sont sensibles. Sa forte activité bactéricide n'est visible qu'à pH acide et s'exerce donc uniquement sur les bacilles intracellulaires. C'est l'antituberculeux du groupe I qui sélectionnerait le plus de mutants résistants s'il était utilisé seul. C'est pourquoi, il doit toujours être prescrit en association avec d'autres antituberculeux. [79][80]

Deux conditions sont requises pour que le PZA soit actif : un pH acide et la présence d'une enzyme, la pyrazinamidase. Cette enzyme qui se trouve exclusivement dans les bactéries sensibles est codée par le gène *pncA*. Elle permet la transformation du PZA en acide pyrazinoïque, un composé actif qui porte l'activité antibactérienne en inhibant la synthèse des acides gras à chaînes courtes des bacilles. [82][83]

- **Pharmacocinétique**

L'absorption du PZA est totale après administration par voie orale, la concentration plasmatique maximale étant atteinte en deux heures.

Il diffuse bien dans les milieux intracellulaires tels que les macrophages, dans les tissus et dans le LCR. Sa fixation aux protéines plasmatiques est quasi nulle.

Le métabolisme hépatique du PZA aboutit à la formation d'acide pyrazinoïque, un inhibiteur de la sécrétion tubulaire de l'acide urique. L'action de cet acide peut provoquer des hyperuricémies. L'acide pyrazinoïque va ensuite être transformé en acide 5-hydroxy-pyrazinoïque par une xanthine oxydase.

Le PZA est éliminé par le rein à 40 % sous forme d'acide pyrazinoïque et à 30 % sous forme d'acide 5-hydroxy-pyrazinoïque. 4 % du PZA est éliminé par voie urinaire sous forme inchangée. La demi-vie du PZA est d'environ neuf heures. [79][80]

- **Effets indésirables**

L'effet indésirable le plus fréquent et le plus grave du PZA est l'hépatite. Elle s'exprime notamment par une légère fièvre, des malaises, une sensibilité hépatique et les tests de la fonction hépatique révèlent des résultats anormaux. Cette toxicité hépatique est accentuée par l'association RMP-INH.

Des troubles digestifs tels que des nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales apparaissent dans moins de 10 % des cas.

Une hyperuricémie est très fréquente, du fait de la diminution de l'excration de l'acide urique provoquée par l'acide pyrazinoïque. Elle peut déclencher des arthralgies et plus rarement des crises de goutte.

Quelques signes cutanés comme des rashes, des réactions de photosensibilisation, des érythèmes, des urticaires et des syndromes DRESS ont été rapportés. [79][80][84]

- **Interactions médicamenteuses**

Le PZA fait l'objet d'une précaution d'emploi lorsqu'il est en association avec l'isoniazide à cause d'une addition des effets hépatotoxiques. Une surveillance clinique et biologique est nécessaire tout au long du traitement. [86]

- **Contre-indications**

Le PZA est contre-indiqué chez les patients en insuffisance hépatique, ceux en insuffisance rénale sauf si son utilisation est un cas de force majeure, chez les patients qui présentent une hyperuricémie et en cas de porphyrine. Il est également contre-indiqué pendant la grossesse du fait de sa génotoxicité. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace pendant et après le traitement, trois mois pour les hommes et six mois pour les femmes.

Il ne devra pas être utilisé en cas d'allaitement. [80]

- **Précautions d'emploi**

Du fait des effets indésirables du PZA, des examens biologiques doivent être réalisés avant de débuter un traitement : un bilan hépatique comprenant un dosage des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine totale, un bilan rénal et une uricémie. Toute suspicion d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale ou d'hyperuricémie doit être écartée.

Les patients présentant des fonctions hépatiques perturbées et/ou des facteurs de risque hépatiques tels qu'un éthylisme ou des antécédents d'hépatite seront surveillés au niveau biologique. Un bilan hépatique est réalisé

régulièrement après la mise en place du traitement par PZA : tous les huit jours pendant les deux mois de traitement et lors de l'apparition de signes cliniques caractéristiques d'effets indésirables hépatiques.

Le PZA ne peut être utilisé chez les patients en insuffisance rénale chronique qu'en cas de nécessité absolue et en milieu spécialisé. Pour les patients ayant une bonne fonction rénale, un bilan rénal mensuel suffit.

En cas d'hyperuricémie supérieure à 110 mg/L, les valeurs normales d'uricémie étant comprises entre 35 et 75 mg/L, un traitement médicamenteux correcteur est envisageable, l'allopurinol et le fébuxostat, les inhibiteurs de la xanthine oxydase étant proscrits. Si les arthralgies et leur caractère goutteux persistent, le PZA est obligatoirement arrêté.

Compte tenu d'éventuelles réactions d'hypersensibilité systémiques sévères, le patient est informé qu'il doit consulter son médecin au plus vite s'il a des symptômes caractéristiques d'une hypersensibilité (fièvre, lymphadénopathie, anomalies biologiques).

Les femmes et les hommes en âge de procréer sont informés des risques de génotoxicité du PZA et qu'une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à trois à six mois après est recommandée. [80]

1.1.4. Ethambutol : EMB

- Structure chimique, spécialités, posologies

L'éthambutol est un dérivé de l'éthylène diamine (figure 29). En thérapeutique, c'est l'isomère dextrogyre de ce dérivé qui est utilisé sous forme de sel, le chlorhydrate d'éthambutol. [79]

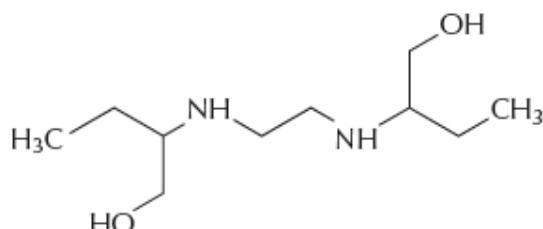


Figure 29 : Structure chimique de l'éthambutol [79]

L'EMB est commercialisé seul sous forme de comprimés par voie orale (Dexambutol®, Myambutol®) et sous la forme de solution injectable administrée en intramusculaire ou en perfusion intraveineuse (Myambutol®).

Les comprimés doivent être pris une seule fois par jour.

Les posologies recommandées sont de 20 mg/kg/jour chez l'adulte et de 15 à 25 mg/kg/jour chez l'enfant à partir de 3 mois, sans dépasser 2500 mg/jour. Chez l'adulte, elle peut toutefois être augmentée à 25 mg/kg/jour en cas de rechute ou de résistance de la mycobactéries aux autres antibiotiques. [80]

- Spectre d'action et mécanisme d'action

L'EMB a une activité bactériostatique sur les mycobactéries du complexe *tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) et les mycobactéries atypiques, plus particulièrement *M. avium complex* et *M. kansasii*. Il est actif sur les bacilles des cavernes et sur les bacilles présents à l'intérieur des macrophages mais n'a pas d'action sur les bacilles des foyers caséux.

Cet antituberculeux bloque la synthèse d'ARN en inhibant la synthèse des acides mycoliques. L'arabinosyl transférase, une enzyme responsable de la synthèse d'arabinogalactane, va être inhibée par l'EMB. L'arabinogalactane est un des composants de la paroi des mycobactéries.

Les résistances primaires à l'EMB sont peu fréquentes et n'atteignent pas 1 %. Cependant, il ne sera jamais utilisé en monothérapie afin d'éviter au maximum le développement de résistance acquise.

Une mutation de gène codant pour l'arabinosyl transférase, le gène *embB*, est responsable de 50 % des cas de résistance de *M. tuberculosis* à l'EMB. [80][82][83]

- **Pharmacocinétique**

L'EMB est bien absorbé par voie orale avec un taux d'absorption de 80 %, la concentration maximale étant atteinte en deux à trois heures. La prise simultanée d'aliments ne modifie pas l'absorption, contrairement à la prise d'antiacides qui la diminue de 10 à 30 %. De plus, chez la plupart des patients atteints par le VIH, on a pu observer une diminution de 40 à 50 % de l'absorption digestive de l'EMB.

Il diffuse largement dans les tissus, notamment dans les poumons et le LCR, ainsi que dans les cellules (hématies et macrophages). La concentration de l'EMB dans les macrophages alvéolaires peut être sept fois plus importante que la concentration en extra-cellulaire. Cependant, il présente des difficultés pour traverser la barrière hémato-encéphalique.

Sa fixation aux protéines plasmatiques est faible.

L'EMB est peu métabolisé par le foie.

80 % de l'EMB est éliminé par voie urinaire sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est de neuf à douze heures mais elle est augmentée en présence d'insuffisance rénale. [80][82]

- **Effets indésirables**

La toxicité de l'EMB s'exprime notamment au niveau du nerf optique et des structures rétiniennes.

L'apparition d'une névrite optique rétrobulbaire est rare mais possible dans les quarante à trois cent soixante jours après l'initiation du traitement et vingt à trente jours après son arrêt, même si en moyenne elle apparaît dans les deux mois suivant la prise d'EMB. Cet effet indésirable est dose dépendant, l'incidence étant plus élevée chez les patients prenant 30 mg/kg/jour d'EMB.

La névrite optique rétrobulbaire est caractérisée par une dyschromatopsie pour les couleurs rouge et verte, une diminution de l'acuité visuelle et un scotome central. A l'arrêt du traitement, elle est lentement réversible, en trois à douze mois, mais peut quand même entraîner une cécité.

D'autres effets indésirables peuvent survenir exceptionnellement : des troubles digestifs, une anorexie, une hyperuricémie, une leucopénie et des rashes cutanés allergiques. [80][84]

- **Interactions médicamenteuses**

Des précautions d'emploi sont nécessaires avec les topiques gastro-intestinaux, les antiacides et les adsorbants puisque ces classes de médicaments vont abaisser l'absorption digestive de l'EMB. Pour cette raison, ils doivent être pris à distance de l'EMB et préférentiellement à plus de deux heures. [80]

- **Contre-indications**

L'EMB est contre-indiqué en cas de névrite optique ou d'hypersensibilité connue à l'EMB. [80]

- **Précautions d'emploi**

Du fait de l'élimination rénale de l'EMB, les posologies sont adaptées chez l'insuffisant rénal. Un bilan rénal avec un dosage de l'urée, une créatininémie et une clairance à la créatinine sont réalisés au préalable.

Il est impératif de réaliser un examen ophtalmologique avant l'initiation d'un traitement par EMB. Celui-ci comporte un fond d'œil et une exploration de l'acuité visuelle, du champ visuel et de la vision des couleurs. Une surveillance ophtalmologique s'impose pendant le traitement et un examen oculaire est à nouveau réalisé quinze à vingt-et-un jours après le début du traitement, puis au deuxième mois de traitement et enfin tous les deux mois.

Tout signe de névrite optique entraîne la suspension immédiate du traitement.

Certains patients requièrent une surveillance plus particulière tels que les diabétiques, les alcooliques, les fumeurs, les porteurs de lésions oculaires antérieures, ceux traités par le disulfirame, des anti-inflammatoires ou des antipaludéens de synthèse.

La prescription d'EMB pendant la grossesse est envisageable. [80]

1.1.5. **Rifabutine : RFB**

- **Structure chimique, spécialité, posologies**

Tout comme la rifampicine, la rifabutine appartient à la famille des rifamycines et est produite par *Streptomyces mediterranei* (figure 30).

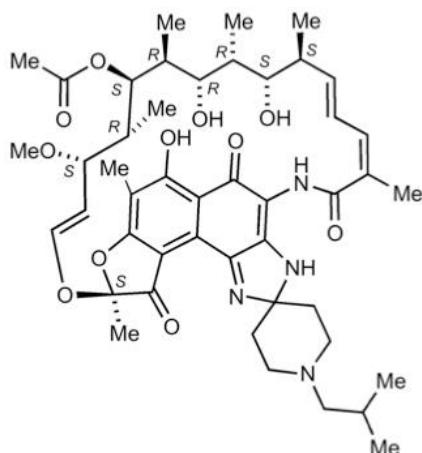


Figure 30 : Structure chimique de la rifabutine [18]

La RFB est commercialisée par voie orale sous forme de gélules (Ansatipine®). Elle est réservée à l'adulte étant donné l'absence d'études de son administration chez les enfants.

Les posologies recommandées dans le traitement de la tuberculose multirésistante sont comprises entre 450 mg/jour et 600 mg/jour soit 3 à 4 gélules/jour, en prise unique. La posologie optimale n'est pas encore clairement définie. [80]

- Spectre d'action et mécanisme d'action

La RFB est un antibiotique bactériostatique actif sur les BAAR, incluant les mycobactéries atypiques, notamment le *Mycobacterium avium complex*, et *M. tuberculosis* qu'il soit résistant ou non à la rifampicine. Elle est préconisée pour le traitement préventif et curatif des infections par *M. avium* chez les sujets infectés par le VIH, le traitement de la tuberculose chez les sujets atteints du VIH et le traitement des tuberculoses multirésistantes si les bacilles y sont sensibles.

Elle a le même mécanisme d'action que la rifampicine et va inhiber l'ARN polymérase ADN-dépendante. Elle aurait aussi un effet inhibiteur sur la synthèse de l'ADN bactérien. [80]

- Pharmacocinétique

L'absorption orale de la RFB est bonne et rapide, la concentration plasmatique maximale étant atteinte en deux à quatre heures.

La prise concomitante de nourriture peut diminuer la vitesse d'absorption de la RFB.

Elle pénètre très largement à l'intérieur des cellules et se diffuse bien dans tous les organes hormis le cerveau.

Elle présente une forte fixation aux protéines plasmatiques, de l'ordre de 91 à 95 %.

La RFB possède un effet inducteur enzymatique moins puissant que la RMP.

La RFB est éliminée de l'organisme par voie urinaire essentiellement, tout comme ses métabolites. Sa demi-vie d'élimination est comprise entre trente-cinq et quarante heures. [79][80]

- Effets indésirables

Elle est principalement responsable de myalgies, arthralgies, neutropénies, rashes cutanés et d'une modification du goût.

Les sécrétions, dont les larmes, la peau, les urines et les selles peuvent être colorées en rouge-orangé suite à son administration.

Des cas d'uvéites réversibles ont été décrits lorsque la RFB est utilisée en association avec des macrolides dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium complex*. Aucun cas n'a été rapporté lorsqu'elle est utilisée en association avec d'autres médicaments pour traiter une tuberculose pulmonaire.

Associée à d'autres antituberculeux, elle peut provoquer des troubles digestifs (nausées et vomissements), des troubles hépatiques, une thrombocytopénie, une anémie et de la fièvre. Ces effets sont présents dans 2 à 12 % des cas. [80]

- **Interactions médicamenteuses**

Ayant un effet inducteur enzymatique, la RFB interagit avec certains médicaments, notamment ceux impliquant le cytochrome P450 3A dans leur métabolisme. Elle va accélérer leur métabolisme et ainsi diminuer leur concentration plasmatique et leur efficacité.

La RFB est contre-indiquée avec le velpatasvir et le saquinavir puisqu'en diminuant leur concentration plasmatique, elle risque de diminuer leur efficacité.

Elle est déconseillée avec deux antifongiques, le posaconazole et le voriconazole, les contraceptifs oestroprogestatifs et progestatifs, et le ritonavir.

Des précautions d'emploi sont à prendre en cas d'administration de la RFB avec la clarithromycine, le cobicistat, l'efavirenz, le fluconazole, les hormones thyroïdiennes, les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir et la méthadone. [80][86]

- **Contre-indications**

En plus des contre-indications médicamenteuses, la RFB est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux rifamycines et d'insuffisance rénale. [80]

- **Précautions d'emploi**

L'hémogramme, la numération des plaquettes et les fonctions hépatiques sont surveillés régulièrement pendant le traitement.

En cas d'insuffisance hépatique sévère, la posologie de la RFB est diminuée.

Aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte ou allaitante. Il est donc préférable, par mesure de précaution, de ne pas leur administrer de RFB, à moins que les bénéfices soient supérieurs aux risques. [80]

1.2. Les médicaments du groupe II : les médicaments injectables (annexe 3)

Quatre médicaments administrés par voie injectable composent le groupe II : la streptomycine, l'amikacine, la kanamycine et la capréomycine. Ils sont utilisés en cas de tuberculose sévère ou résistante. Les caractéristiques de la kanamycine et de la capréomycine ne seront pas détaillées puisque ces molécules ne sont pas commercialisées en France.

La streptomycine a été le premier médicament efficace contre la tuberculose. Elle a progressivement cédé sa place aux autres antituberculeux à cause de sa toxicité et de l'apparition rapide de résistances. De plus, elle est difficile d'accès en France, seuls quelques hôpitaux peuvent en avoir.

La streptomycine et l'amikacine appartiennent à la famille des aminosides, également appelée aminoglycosides (figure 31). Ce sont des antibiotiques bactéricides ayant une activité concentration-dépendante qui leur confère un effet bactéricide rapide et puissant. Ils doivent donc être administrés à forte dose, une fois par jour, par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse à raison de 15 à 20 mg/kg/jour chez l'adulte, la dose maximale

n'excédant pas 1000 mg/jour. Chez l'enfant, la streptomycine est administrée par dose de 20 à 40 mg/kg/jour et l'amikacine par dose de 15 à 22,5 mg/kg/jour.

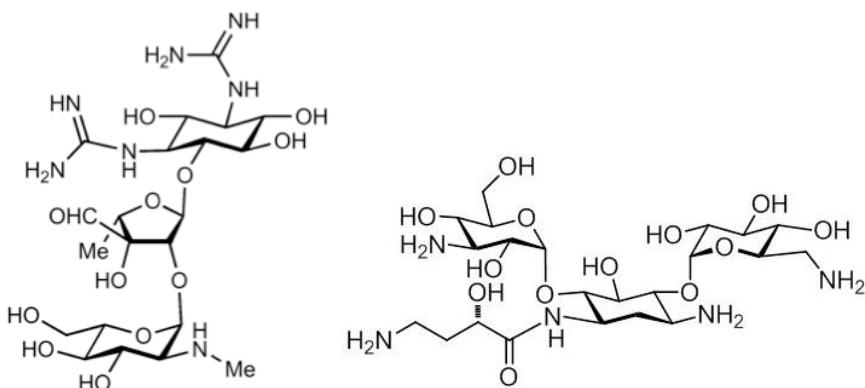


Figure 31 : Structures chimiques de la streptomycine (à gauche) et de l'amikacine (à droite) [18]

Les aminosides agissent au niveau de la cellule bactérienne. En se fixant à la sous-unité 30S des ribosomes, ils vont inhiber la synthèse protéique. La perturbation de la synthèse protéique entraîne une altération de la perméabilité de la membrane cellulaire et, par conséquent, une rupture progressive de l'enveloppe cellulaire.

Les aminosides diffusent essentiellement dans les milieux extracellulaires. Ils sont éliminés principalement par voie urinaire et sous forme active.

Les effets indésirables de la streptomycine et de l'amikacine sont les effets indésirables classiques des aminosides, à savoir : une ototoxicité, une néphrotoxicité et un blocage neuromusculaire. La toxicité cochléovestibulaire peut aller jusqu'à la surdité.

Les patients en insuffisance rénale, traités par d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques, traités par aminosides sur de longues périodes ou avec des doses trop élevées sont sujets à ces toxicités.

Les fonctions auditives et rénales sont surveillées régulièrement pendant toute la durée du traitement.

Ces molécules sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité aux aminosides, de myasthénie, de grossesse et d'allaitement.

Les aminosides ne doivent pas être administrés simultanément. De plus, des associations sont à surveiller attentivement notamment avec les autres médicaments ototoxiques et néphrotoxiques, les diurétiques de l'anse et les médicaments curarisants. [18][80][81]

1.3. Les médicaments du groupe III : les fluoroquinolones (annexe 4)

Le groupe III est composé de trois antibiotiques appartenant à la famille des fluoroquinolones, avec par ordre de puissance, la moxifloxacine, la lévofloxacine et l'ofloxacine (figure 32). Actuellement, la lévofloxacine est la fluoroquinolone de choix, du fait de l'existence d'études confirmant sa sécurité d'utilisation à long terme. [78]

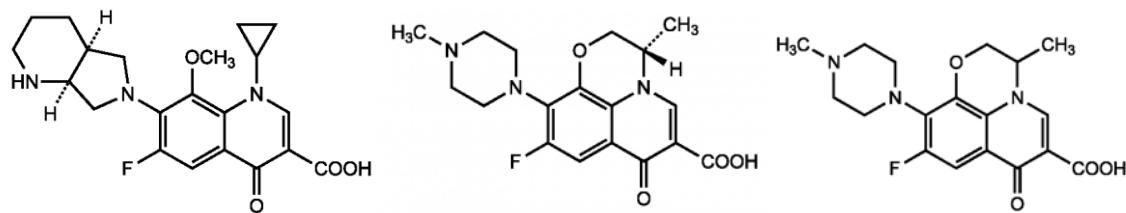


Figure 32 : Structures chimiques de la moxifloxacine, la lévofloxacine et de l'ofloxacine (de gauche à droite)

[18]

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques à large spectre, rapidement bactéricides et concentration-dépendantes. Elles sont administrées par voie orale ou par voie injectable chez l'adulte à une posologie de 7,5 à 10 mg/kg/jour (maximum 400 mg/jour) pour la moxifloxacine, 7,5 à 10 mg/kg/jour (maximum 1000 mg/jour) pour la lévofloxacine et 12 à 20 mg/kg/jour (maximum 1000 mg/jour) pour l'ofloxacine. Chez l'enfant, la posologie est inchangée pour la moxifloxacine alors que la fréquence d'administration est augmentée à deux fois/jour pour la lévofloxacine à une dose comprise entre 7,5 et 10 mg/kg (maximum 750 mg/jour) et pour l'ofloxacine à une dose de 15 à 20 mg/kg (maximum 800 mg/jour).

Elles inhibent la synthèse et la réplication de l'ADN bactérien en agissant sur la topoisomérase II, également nommée ADN gyrase. Cette enzyme est impliquée dans l'enroulement de l'ADN.

La biodisponibilité orale des fluoroquinolones ainsi que leur diffusion dans les tissus et à l'intérieur des cellules sont excellentes. Elles sont métabolisées par le foie et éliminées par voie urinaire (lévofloxacine et ofloxacine) et/ou biliaire (mixte pour la moxifloxacine). Les posologies de la lévofloxacine et de l'oxofloxacine seront adaptées chez les patients en insuffisance rénale.

Elles peuvent entraîner des effets indésirables variés et parfois graves : des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, gastralgies), des troubles neuropsychiques (vertiges, céphalées, confusions, convulsions), des manifestations cutanées (réactions d'hypersensibilité et de photosensibilisation), des troubles hématologiques (anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie), des troubles cardiaques (allongement de l'espace QT, risque de torsades de pointe) et des tendinopathies.

Elles sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité, d'épilepsie, de déficit en G6PD (enzyme qui protège les globules rouges), d'antécédents de tendinopathies, de grossesse et d'allaitement et chez les enfants en période de croissance.

La moxifloxacine est contre-indiquée avec les médicaments torsadogènes à cause de l'augmentation du risque de torsades de pointe.

Des précautions d'emploi sont prises lorsque les fluoroquinolones sont associées aux anti-vitamines K, au fer, au zinc, au sucralfate et aux antiacides. [81][82]

1.4. Les médicaments du groupe IV : les médicaments bactériostatiques oraux de deuxième ligne (annexe 5)

1.4.1. Thioamides

L'éthionamide et le prothionamide font partie de la famille des thioamides et sont des dérivés de l'acide nicotinique. L'éthionamide est disponible sous ATUn (Trecator®) alors que le prothionamide n'est plus disponible en France (figure 33). La posologie recommandée est de 15 à 20 mg/kg/jour chez l'adulte et l'enfant, sans dépasser la dose maximale de 1000 mg/jour. [87]

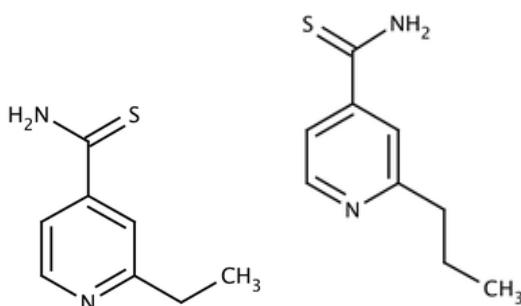


Figure 33 : Structures chimiques de l'éthionamide et du prothionamide (de gauche à droite) [88]

Ces deux médicaments sont apparentés à l'isoniazide et ont un mécanisme d'action similaire : ils inhibent la synthèse des acides mycoliques. Ce sont des prodrogues ; la présence de l'enzyme mono-oxygénase EthA retrouvée dans les bacilles tuberculeux est indispensable à leur activation. [89]

Ils sont responsables de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales...) quasi-constants. Ils peuvent occasionner des troubles hépatiques, des troubles endocriniens, des syndromes dépressifs et sont potentiellement tératogènes. [46]

1.4.2. Cycloséride

La cycloséride, un analogue de l'acide aminé D-alanine, est un antibiotique à large spectre (figure 34). Elle agit sur les bacilles tuberculeux en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire. Elle bloque la formation de peptidoglycans en inhibant deux enzymes nécessaires à leur élaboration : la L-alanine racémase et la D-alanylalanine synthétase. La posologie recommandée est de 15 à 20 mg/kg/jour chez l'adulte et 10 à 20 mg/kg/jour chez l'enfant en une seule prise ou à fractionner en deux prises selon la tolérance, la dose maximale étant de 1000 mg/jour. [87]

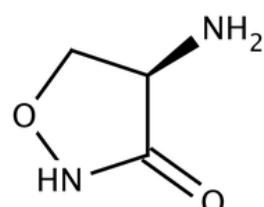


Figure 34 : Structure chimique de la cycloséride [88]

La toxicité s'exprime essentiellement au niveau du système nerveux central par des convulsions, troubles du comportement, troubles du langage, céphalées, confusions, vertiges et dépressions. Des réactions d'hypersensibilité ont été décrites. [87]

Pour prévenir au maximum ces effets indésirables neurotoxiques, de la vitamine B6 peut être prescrite pendant le traitement par cyclosérine. [46]

1.4.3. Acide para-amino-salicylique

L'acide para-amino-salicylique, également nommé PAS, est commercialisé sous la forme de granulés en sachet (figure 35). Les granulés peuvent être mélangés dans un jus acide (par exemple un jus d'orange ou un jus de tomate) ou saupoudrés sur un yaourt ou de la compote de pommes. Il est important de ni les croquer, ni les mâcher. Le PAS est administré chez l'adulte à une dose de 150 mg/kg/jour en deux prises et chez l'enfant à une dose de 150 mg/kg deux à trois fois/jour. La posologie maximale est de 10 à 12 g/jour.

Il exerce deux actions sur le *M. tuberculosis*. La première consiste à inhiber la synthèse de l'acide folique, nécessaire à la croissance et à la multiplication des bactéries. La seconde repose sur une inhibition de la synthèse de mycobactine, un élément de la paroi cellulaire, diminuant ainsi l'absorption de fer par *M. tuberculosis*. De plus, le PAS inhibe la résistance des bactéries à l'isoniazide et à la streptomycine.

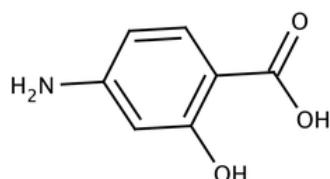


Figure 35 : Structure chimique de l'acide para-amino-salicylique [88]

Les effets indésirables du PAS sont essentiellement des troubles gastro-intestinaux avec des douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, ballonnements, des réactions d'hypersensibilité et des manifestations au niveau du système nerveux avec des vertiges et des syndromes vestibulaires.

Le PAS ne doit pas être administré chez les patients en insuffisance rénale sévère. [80][87]

1.5. Les médicaments du groupe V : les antituberculeux dont les données d'efficacité et/ou d'innocuité pour un usage à long terme sont limitées dans le traitement de la tuberculose pharmacorésistante (annexe 6)

Les médicaments appartenant au groupe V ont un usage limité dans le traitement de la tuberculose pharmacorésistante à cause notamment de données insuffisantes sur leur efficacité et leur tolérance sur de longues durées de traitement. Par ailleurs, ces médicaments sont plus chers. Enfin, pour certains, ils sont administrés par voie intraveineuse, ce qui nécessite une surveillance médicale particulière.

Ils ne sont pas recommandés par l'OMS pour le traitement courant d'une tuberculose pharmacorésistante mais peuvent être utilisés lorsqu'un traitement avec des médicaments du groupe I à IV est impossible. Dans ce cas, à défaut du manque de données sur leur efficacité, le médecin se doit de prescrire au moins deux de ces médicaments. [78]

Ils appartiennent à des classes thérapeutiques différentes et ont des mécanismes d'action variés.

Sont classés dans le groupe V :

- **La bédaquiline** : antibiotique appartenant à la classe des diarylquinolines qui présente une activité bactéricide vis-à-vis de *M. tuberculosis*, aussi bien sur les bacilles en réplication que sur les bacilles dormants. C'est un inhibiteur de l'adénosine triphosphate synthase mycobactérienne, une enzyme indispensable à la production d'énergie du BK.
Elle possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la tuberculose multirésistante chez l'adulte uniquement, à une posologie de 400 mg/jour pendant deux semaines suivies de 200 mg trois fois/semaine pendant vingt-deux semaines.
Les effets indésirables rapportés jusqu'à ce jour sont des vertiges et des céphalées, des arthralgies et myalgies, des nausées, vomissements et diarrhées, une augmentation des transaminases et un allongement de l'intervalle QT. [80]
- **Le délamanide** : appartient à la classe des nitro-dihydro-imidazooxazoles et possède une activité bactéricide contre *M. tuberculosis*. Il inhibe la synthèse de l'acide méthoxymycolique et de l'acide cétomycolique, constituants de la paroi cellulaire mycobactérienne.
Tout comme la bédaquilline, il possède une AMM dans le traitement de la tuberculose multirésistante chez l'adulte. La posologie recommandée est de 100 mg deux fois par jour pendant vingt-quatre semaines.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : troubles digestifs, asthénie, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QT, palpitations, accouphènes, vertiges, céphalées, insomnie.
Il est contre-indiqué en présence d'hypoalbuminémie ou de prescription simultanée avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Une surveillance cardiaque (électrocardiogramme) est requise avant et pendant le traitement. [77][80]
- **Le linézolide** : appartient à la classe des oxazolidinones et exerce essentiellement son activité bactéricide sur les bactéries aérobies à Gram positif (entérocoques, staphylocoques, streptocoques) et sur *M. tuberculosis*. En se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien, il va perturber la réplication de l'ADN et inhiber la synthèse des protéines mycobactériennes. La posologie recommandée est de 600 mg deux fois par jour chez les adultes. Elle peut être diminuée à 600 mg une fois par jour après quatre à six semaines de traitement pour atténuer les effets indésirables. Les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et les céphalées sont les effets secondaires les plus fréquents du linézolide. Il est contre-indiqué avec les médicaments sérotoninergiques. [80]

- **La clofazimine** : est actuellement utilisée pour traiter la lèpre mais son activité bactéricide contre *M. tuberculosis*, dont les souches multirésistantes, a été démontrée dans des études. Son mécanisme d'action n'est pas clairement défini. Elle agirait au niveau de la membrane des mycobactéries, sur les transporteurs d'ions et la chaîne respiratoire.
Elle est davantage utilisée dans le traitement des tuberculoses ultrarésistantes que des tuberculoses multirésistantes, à une posologie de 100 à 300 mg/jour chez les adultes. Certains prescripteurs débutent le traitement avec une dose de 300 mg/jour pendant quatre à six semaines puis la baissent à 100 mg/jour.
Sa toxicité s'exprime notamment par une coloration réversible rouge à noire de la peau, du contour des paupières, de la sueur, des larmes, des crachats, des selles, des urines... Elle peut provoquer une sécheresse et des démangeaisons de la peau et des yeux. Sa toxicité digestive est très fréquente et caractérisée par des nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales. Il faut protéger sa peau du soleil lors d'un traitement par clofazimine. [46][80][90][91]
- **L'isoniazide à forte dose** : on considère qu'une forte dose d'INH est comprise entre 16 et 20 mg/kg/jour, la posologie classique de l'INH étant de 4 à 5 mg/kg/jour chez l'adulte et de 10 à 15 mg/kg/jour chez l'enfant. L'utilisation de l'INH à forte dose est possible en présence de bacilles résistants à de faibles concentrations d'INH, c'est-à-dire lorsque plus de 1 % des bacilles sont résistants à 0,2 µg/ml d'INH mais sensibles à 1 µg/ml. Par contre, si plus de 1 % des bacilles sont résistants à 1 µg/ml d'INH, ou si une mutation du gène *katG* a été mise en évidence, une forte dose d'INH n'est pas recommandée. [46]
- **L'amoxicilline/acide clavulanique** : est l'association d'une bêta-lactamine (amoxicilline) et d'un inhibiteur de bêta-lactamase (l'acide clavulanique).
M. tuberculosis produit naturellement une bêta-lactamase à spectre élargi, nommée BlaC, capable de détruire les bêta-lactamines. Cependant, son efficacité serait moindre sur les carbapénèmes (imipénème et méropénème) et sur l'acide clavulanique.
L'activité des bêta-lactamines est restaurée suite à l'inhibition de l'enzyme BlaC par l'acide clavulanique. Les bêta-lactamines se fixent aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP) impliquées dans la synthèse du peptidoglycane. Elles bloquent ainsi les PLP et la synthèse de peptidoglycane, ce qui aboutit à une fragilisation de la paroi cellulaire.
Même si cette association est considérée comme un antituberculeux faible, elle est souvent utilisée lorsqu'un traitement par les classes I à IV est inenvisageable et du fait de sa disponibilité, de son faible coût et de ses effets indésirables mineurs. La toxicité digestive avec nausées, vomissements et diarrhées est la plus fréquente.
La posologie n'est pas bien déterminée mais généralement sont utilisées chez l'adulte des doses de 875/125 mg d'amoxicilline/acide clavulanique deux fois par jour ou 500/125 mg trois fois par jour. [46][80][92]

- **L'imipénème/cilastatine** : associe un antibiotique de la famille des béta-lactamines et de la classe des carbapénèmes (l'imipénème) et un inhibiteur d'une enzyme rénale nommée la déhydropeptidase-I (la cilastine). L'inhibition de cette enzyme permet d'éviter le métabolisme et l'inactivité de l'imipénème qui exerce son action bactéricide sur la paroi cellulaire.
Cette association est administrée par voie intraveineuse à une posologie de 500 à 1000 mg toutes les six heures.
Des éruptions cutanées, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des thrombophlébites, une éosinophilie, une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines peuvent apparaître pendant le traitement. [80]
- **Le méropénème** : appartient à la famille des béta-lactamines et à la classe des carbapénèmes, comme l'imipénème. Son activité bactéricide s'exerce sur les bacilles dormants. Lorsqu'il est associé à l'acide clavulanique, son efficacité est augmentée.
Il peut être administré à des doses maximales de 2 g trois fois par jour chez l'adulte et de 40 mg/kg trois fois par jour chez l'enfant.
Les effets indésirables les plus fréquents rapportés à ce jour sont des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), des éruptions cutanées, une inflammation au site d'injection, une thrombocytose et une augmentation des enzymes hépatiques. [80][92]
- **La clarithromycine** : fait partie de la famille des macrolides. En se fixant sur les ribosomes des bactéries, les macrolides perturbent la synthèse protéique. La clarithromycine a une action sur les mycobactéries mais son efficacité dans le traitement des tuberculoses multirésistantes est faible. Elle n'est donc pas recommandée. [46][80]
- **La thioacétazone** : possède une activité bactériostatique sur *M. tuberculosis* mais elle n'est pas commercialisée en France. Son mécanisme d'action n'est pas encore bien connu mais elle inhibe la cyclopropane synthase de l'acide mycolique, présent dans la paroi des mycobactéries. Elle stopperait ainsi la synthèse de l'acide mycolique. [93]

2. Les autres traitements pharmacologiques

La corticothérapie est indiquée dans le traitement de la tuberculose neuro-méningée, la tuberculose urinaire, la tuberculose miliaire et la péricardite tuberculeuse. Les corticoïdes peuvent également être prescrits en cas d'épanchements liquidiens, d'obstruction bronchique ou de réaction paradoxale chez les patients atteints du VIH. Ils sont utilisés avec précaution car ils risquent de faire « flamber » l'infection tuberculeuse.

La prednisolone par voie orale, ou à défaut la prednisone, est administrée dans ces situations pendant six à douze semaines. L'arrêt de la corticothérapie doit être progressif afin de ne pas provoquer d'insuffisance surrénalienne.

La vitamine B6 est utilisée pour prévenir les neuropathies périphériques engendrées par l'isoniazide. Elle est prescrite chez tous les patients à risque à savoir les femmes enceintes et allaitantes, les nourrissons, les enfants et adolescents, les personnes atteintes du VIH, les insuffisants rénaux, les personnes en dénutrition, les personnes alcooliques... [46][94]

3. La chirurgie

Le traitement de la tuberculose par chirurgie est rare et réservé à des indications particulières :

- « Tuberculose multirésistante, avec des lésions d'étendue limitée, pour laquelle le nombre et le type de résistances aux antituberculeux ne permet pas d'envisager de guérison »
- Mal de Pott ou spondylodiscite tuberculeuse qui évolue défavorablement, en présence de complications neurologiques, pour prévenir le risque de paraplégie, ou de déformations du rachis
- Séquelles pleuro-parenchymateuses et leurs complications : aspergillome, hémoptysie, pleurésie purulente
- Adénites tuberculeuses.

Le traitement chirurgical vise à éliminer les « cavités résiduelles responsables de la persistance d'expectoration positive ou de la résistance bactériologique au traitement ». [94][95][96]

4. Les modalités de traitement

4.1. Infection tuberculeuse latente

Les indications du traitement d'une ITL, variables en fonction des pays, sont dépendantes du degré de développement social et économique du pays, de son système de santé et des données épidémiologiques sur la tuberculose. Par conséquent, dans les pays en voie de développement, ne reçoivent un traitement que les patients présentant un examen direct positif (BAAR+), donc les patients atteints de TBM qui risquent de contaminer leur entourage ou d'autres individus. Dans les pays développés, les indications sont plus larges et permettent de traiter les patients avec un BAAR+, c'est-à-dire ceux atteints d'une TBM, mais également ceux atteints d'une infection tuberculeuse récente et parfois même, ceux atteints de tuberculose infection.

Les recommandations peuvent être modifiées en fonction de l'évolution de la lutte contre la tuberculose et elles tendent à s'élargir. [97]

Le but du traitement d'une ITL est de limiter au maximum l'évolution vers une TBM en éliminant les bacilles survivants dans l'organisme suite à une infection. Chez 90 % des personnes immunocompétentes, les bacilles tuberculeux ne sont pas réactivés lorsque le traitement est bien suivi. [98]

Sont considérées comme facteurs de risque d'évolution rapide vers une TBM les situations suivantes :

- une ITL récente, définie par un virage tuberculinique ou une IDR ≥ 15 mm,
- un contact rapproché avec un malade atteint de TBM,
- un adolescent âgé de 15 à 17 ans,
- un jeune né en France (dans ce cas l'ITL a plus de chance d'être récente) et,
- un immigré depuis moins de 2 ans. [99]

Avant d'envisager une thérapeutique, il est important d'écartier le diagnostic de TBM afin d'éviter tout traitement inadapté (monothérapie ou bithérapie) risquant de sélectionner les mutants résistants. La recherche de signes cliniques et la réalisation d'une radiographie du thorax sont nécessaires. En l'absence de signes cliniques caractéristiques d'une TBM et d'anomalies radiographiques, et en présence d'un test immunologique positif (IDR ou test IGRA), une ITL peut être suspectée.

Lorsque le diagnostic d'ITL est posé, une chimioprophylaxie doit être initiée dans les cas suivants :

- enfants de moins de 15 ans,
- personnes immunodéprimées ou à risque de le devenir,
- adultes ayant été récemment en contact avec un patient bacillifère ou ayant eu un test immunologique positif (IDR et/ou test IGRA) et,
- patients porteurs de séquelles de tuberculose, n'ayant jamais reçu de traitement antituberculeux et susceptibles d'être immunodéprimés. [43][49]

Cinq schémas thérapeutiques sont proposés, en monothérapie ou bithérapie, avec des durées de traitement variables et des posologies qui diffèrent en fonction de l'âge du patient (tableau 9) :

- INH en monothérapie pendant six mois (prise quotidienne)
- INH en monothérapie pendant neuf mois (prise quotidienne)
- RMP en monothérapie pendant trois à quatre mois (prise quotidienne)
- INH + rifapentine en bithérapie pendant trois mois (prise hebdomadaire)
- INH + RMP en bithérapie pendant trois à quatre mois (prise quotidienne). [100]

La rifapentine est un antituberculeux de la famille des rifamycines, tout comme la rifampicine et la rifabutine, mais n'est pas disponible en France. Elle est commercialisée aux Etats- Unis sous le nom Priftin®. Elle présente l'avantage de ne pas devoir être prise quotidiennement. Une administration une ou deux fois par semaine, suivant les indications, peut suffire. [101]

Schéma thérapeutique	Dose en fonction du poids corporel	Dose maximale
Isoniazide seule en prise quotidienne pendant 6 ou 9 mois	Adulte = 5mg/kg Enfant = 10 mg/kg	300 mg
Rifampicine seule en prise quotidienne pendant 3-4 mois	Adulte= 10 mg/kg Enfant = 10 mg/kg	600 mg
Isoniazide plus rifampicine en prise quotidienne pendant 3-4 mois	Isoniazide Adulte = 5mg/kg Enfant = 10 mg/kg Rifampicine Adulte et enfant = 10 mg/kg	Isoniazide = 300 mg Rifampicine= 600 mg
Rifapentine plus Isoniazide en prise hebdomadaire pendant 3 mois (12 doses)	Adulte et enfant Isoniazide: 15 mg/kg Rifapentine (selon le poids corporel) : 10,0–14,0 kg = 300 mg 14,1–25,0 kg = 450 mg 25,1–32,0 kg = 600 mg 32,1–49,9 kg = 750 mg ≥50,0 kg = 900 mg	Isoniazide = 900 mg Rifapentine = 900 mg

Tableau 9 : Posologies recommandées pour traiter une infection tuberculeuse latente [100]

Les traitements les plus courts et les associations à doses fixes, dans le cas d'une bithérapie, sont vivement conseillés afin d'optimiser l'observance du patient et, ainsi, de diminuer le risque d'échec thérapeutique et de développement de mutants résistants. En effet, la chimio prophylaxie sera efficace uniquement si l'observance est bonne.

Les antituberculeux peuvent entraîner des effets indésirables importants. Donc, le risque d'apparition de ces effets doit être évalué avant la mise en place du traitement afin de choisir le traitement le plus adapté au patient. [46][97]

Actuellement, le traitement le plus souvent prescrit en France, aussi bien aux enfants qu'aux adultes, est la bithérapie INH – RMP pendant trois mois, en une prise quotidienne. Les femmes enceintes peuvent également être traitées avec ce schéma thérapeutique. Pour éviter la sélection de souches résistantes, les monothérapies sont évitées.

Chez l'adulte de plus de 50 kg, le Rifinah®, qui associe l'INH et la RMP, peut être utilisé à raison de deux comprimés par jour en une seule prise.

Sachant que la RMP est responsable de nombreuses interactions médicamenteuses, la monothérapie INH pendant neuf mois, en une prise quotidienne, peut être proposée comme alternative dans les situations où la RMP ne peut être utilisée ou doit être évitée, par exemple, chez les patients traités par des antirétroviraux. [99][102]

4.2. Tuberculose maladie

4.2.1. Principe

Tout patient atteint d'une TBM doit être traité dans les plus brefs délais pour limiter au mieux la transmission des mycobactéries tuberculeuses à d'autres personnes. Les traitements antituberculeux ont également pour objectifs de guérir le patient, limiter le risque de décès et empêcher la sélection et la transmission de mutants résistants. De ce fait, les monothérapies sont exclues au profit de polythérapies. La base du traitement antituberculeux est la prise régulière d'antibiotiques. Le traitement doit être suivi sur plusieurs mois en raison de la présence de bacilles persistants dans les foyers tuberculeux. On estime que six mois de traitement minimum sont nécessaires pour guérir. Cependant, une prise unique quotidienne est suffisante puisque le temps de génération de *M. tuberculosis* est long (vingt heures). [43][103]

De plus, une polyantibiothérapie est indispensable pour assurer une activité sur les trois populations de bacilles et empêcher la sélection de mutants résistants (tableau 10) :

- Les bacilles extra-cellulaires, dont la multiplication est active, représentent 95 % de la population bacillaire et sont « responsables de la contagiosité et de la symptomatologie ». L'INH, la RMP, l'EMB, la streptomycine et l'aminoside sont les antibiotiques qui agissent sur ces bacilles.
- Les bacilles intra-cellulaires quiescents, à multiplication lente, logent dans les macrophages (à pH acide) et sont « responsables de la persistance de l'infection et de la longueur du traitement ». Les quatre antituberculeux majeurs, l'INH, la RMP, le PZA, l'EMB, sont actifs sur ces bacilles.
- Les bacilles extra-cellulaires au sein du caséum (à pH neutre), dont la multiplication est lente, sont « responsables du risque de rechute à distance ». Seule la RMP agit sur cette population bacillaire.

[16][43][97]

Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 ⁸ bacilles	À multiplication lente À pH acide (macrophage) ~10 ⁵ bacilles	À pH neutre (foyers caséaux) ~10 ⁵ bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 ⁻⁶	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 ⁻⁷	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 ⁻⁵	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 ⁻⁶	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

Tableau 10 : Activité *in vivo* des antituberculeux de première ligne, en cas de tuberculose cavitaire [97]

L'INH et la RMP sont les antituberculeux les plus puissants. L'INH est l'antibiotique le plus rapidement bactéricide alors que la RMP a le plus large spectre d'action sur les bacilles tuberculeux. Elle agit à la fois sur les bacilles à multiplication active (cavernes) et sur les bacilles à multiplication lente (macrophages et foyers caséaux). C'est grâce à son action sur les foyers caséaux qu'elle permet de diminuer la durée du traitement de dix-huit mois à

neuf mois lorsqu'elle est associée à l'INH. De plus, la RMP permet de limiter la sélection de mutants résistants à l'INH et inversement lorsqu'ils sont associés.

Le PZA a une forte activité bactéricide sur les bacilles des macrophages, permettant de réduire la durée de traitement de neuf mois à six mois.

Le dernier antituberculeux majeur, l'EMB, est moins puissant puisqu'il est bactériostatique mais il empêche la sélection de souches résistantes à la RMP en cas de résistance primaire à l'INH. [97]

4.2.2. Les schémas thérapeutiques standards

En attendant les résultats de l'antibiogramme, l'utilisation des schémas thérapeutiques standards se limite aux patients atteints de tuberculose qui présentent une sensibilité aux antituberculeux, qu'elle soit présumée ou confirmée, ou pour lesquels on considère que la résistance aux antituberculeux est peu probable.

La réalisation d'un antibiogramme (ATBG) est systématique et dès réception des résultats, la thérapeutique sera adaptée afin d'éviter la sélection de mutants résistants. [46]

4.2.2.1. Chez les nouveaux cas

Le schéma thérapeutique standard est indiqué chez les nouveaux cas c'est-à-dire chez les patients qui n'ont pas d'antécédents de traitement antituberculeux ou qui ont reçu un traitement antituberculeux pendant une période inférieure à un mois et pour lesquels le diagnostic de TBM ou de tuberculose extra-pulmonaire a été posé, à l'exception de la tuberculose neuro-méningée et de la tuberculose ostéo-articulaire et du rachis également nommée Mal de Pott. [46]

Ce schéma, ayant une durée de six mois, repose sur une quadrithérapie pendant deux mois en phase d'attaque, suivie d'une bithérapie pendant quatre mois en phase d'entretien. L'INH, la RMP, le PZA et l'EMB, les quatre antituberculeux majeurs, constituent la quadrithérapie. Seuls l'INH et la RMP sont poursuivis pendant quatre mois supplémentaires (tableau 11 et figure 36).

Doses recommandées	
Isoniazide	4 à 5 mg/kg/jour
Rifampicine	10 mg/kg/jour
Pyrazinamide	30 mg/kg/jour
Ethambutol	20 mg/kg/jour

Tableau 11 : Posologies recommandées pour traiter une tuberculose maladie chez l'adulte [80]

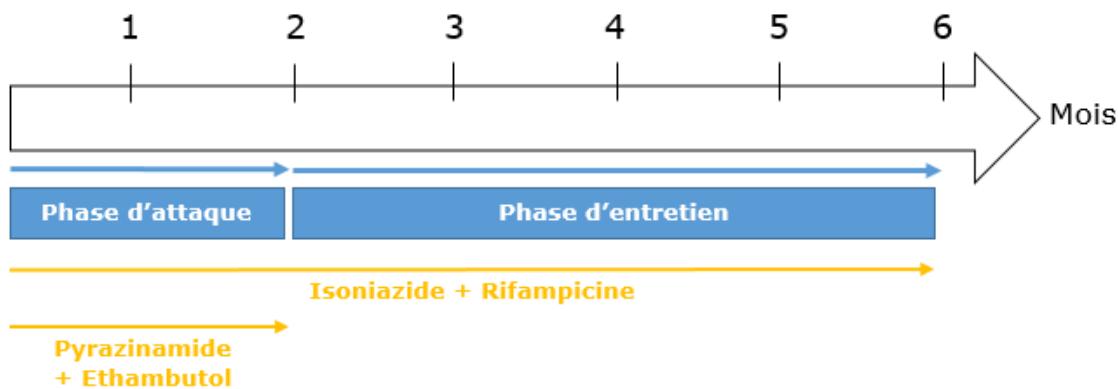


Figure 36 : Schéma thérapeutique standard chez l'adulte

Dans certaines situations, l'utilisation de ce schéma standard n'est pas recommandée :

- « chez les patients qui développent une tuberculose active après un contact étroit avec un cas connu de tuberculose pharmacorésistante,
- dans les régions où la prévalence de la résistance à l'isoniazide est élevée ».

Dans la première situation, l'ATBG du patient-source présumé est nécessaire pour donner les bases du traitement à initier. Ce traitement sera ensuite adapté dès réception des résultats de l'ATBG du malade.

Dans la seconde situation, la thérapeutique recommandée en l'absence d'ATBG ou en attendant les résultats de l'ATBG est une quadrithérapie INH – RMP – PZA – EMB pendant deux mois, suivie d'une trithérapie INH – RMP – EMB pendant quatre mois. [46][103]

Le schéma standard utilisé en cas de tuberculose neuro-méningée ou de Mal de Pott s'étend sur douze mois. Les antituberculeux recommandés pendant la phase d'attaque et la phase d'entretien sont identiques à ceux utilisés pour traiter les nouveaux cas. La différence réside sur la durée de la phase d'entretien qui est de dix mois en cas de tuberculose neuro-méningée ou de Mal de Pott contre quatre mois pour les nouveaux cas. De plus, un traitement corticoïde est recommandé chez tous les patients atteints de tuberculose neuro-méningée. Un traitement chirurgical doit être évoqué chez les patients atteints de Mal de Pott, en l'absence de réponse au traitement et/ou en présence d'un déficit neurologique ou d'une lésion instable du rachis. [46]

En cas de contre-indication au PZA, une trithérapie associant l'INH, la RMP et l'EMB pendant trois mois, suivie d'une bithérapie INH – RMP pendant six mois peuvent être proposées. [43]

Pour que le traitement soit efficace, le patient doit prendre les médicaments antituberculeux quotidiennement pendant la durée indiquée par le prescripteur. En cas de mauvaise observance du traitement, le patient s'expose à un risque de résistance aux antituberculeux en plus du risque de rechute. [104]

4.2.2.2. Chez les patients précédemment traités

On entend par patients précédemment traités les patients qui ont reçu un traitement antituberculeux pendant une période supérieure ou égale à un mois. La recherche d'une résistance aux antituberculeux est essentielle chez ces patients afin d'éviter l'initiation d'un traitement inefficace et elle doit être entreprise le plus tôt possible, idéalement avant le début du traitement. Le test de sensibilité aux médicaments est au moins réalisé pour l'INH et la RMP.

Il existe plusieurs formes de pharmacorésistance dont la multirésistance qui doit être obligatoirement décelée puisqu'elle diminue considérablement l'efficacité des antituberculeux de première ligne et la résistance peut s'amplifier. Pour prévenir l'amplification et le développement de nouvelles résistances et augmenter les chances de guérison du patient, la multirésistance doit être identifiée rapidement et un traitement avec des antituberculeux de deuxième ligne doit être instauré. Rappelons que la multirésistance est une résistance des bacilles tuberculeux à l'INH et à la RMP.

Parmi les différentes méthodes pour rechercher la résistance aux antibiotiques, il existe le test moléculaire Xpert MTB/RIF présentant une bonne sensibilité et rapide à réaliser et l'ATBG, la méthode conventionnelle.

Les stratégies thérapeutiques varient en fonction de la disponibilité de ces tests :

- Le test Xpert MTB/RIF est disponible :
 - o Si une résistance à la rifampicine est révélée : la prescription d'un traitement empirique de tuberculose multirésistante (TB-MR) et la confirmation du résultat par un ATBG sont recommandés.
 - o Si aucune résistance à la RMP n'est révélée : la réalisation d'un ATBG pour les médicaments de première ligne et l'initiation d'un schéma de retraitement de première ligne de huit mois sont préconisées. Ce schéma comporte trois phases. La première est composée de streptomycine (si possible), d'INH, de RMP, de PZA et d'EMB pendant deux mois. La deuxième comprend l'INH, la RMP, le PZA et l'EMB pendant un mois. Et la troisième est constituée d'INH, de RMP et d'EMB pendant cinq mois.
- Seul l'ATBG est disponible :
 - o Chez les patients dont la probabilité de TB-MR est élevée ou en cas d'échec thérapeutique antérieur, un traitement empirique de TB-MR est indiqué.
 - o Chez les patients qui consultent suite à une interruption de traitement ou une rechute, le schéma de retraitement de première ligne est initié.
 - o Ces traitements sont mis en place dans l'attente des résultats de l'ATBG. Ils sont réévalués et éventuellement modifiés en fonction des résultats.
- L'ATBG n'est pas disponible :
 - o Chez les patients dont la probabilité de TB-MR est élevée ou en cas d'échec thérapeutique antérieur, un traitement empirique de TB-MR est conseillé.
 - o Chez les patients qui consultent suite à une interruption de traitement ou une rechute et chez lesquels la probabilité de TB-MR est faible à modérée, un schéma de retraitement de première ligne peut être instauré.

- Ce schéma thérapeutique ne doit être envisagé qu'en l'absence de tests de sensibilité disponibles. [46][103]

4.2.3. Les schémas thérapeutiques particuliers

4.2.3.1. Chez les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les femmes sous contraception

Pour la **femme enceinte** et son fœtus, on considère qu'un traitement antituberculeux présente moins de risques qu'une tuberculose non traitée.

Les antituberculeux du groupe I, excepté le PZA, peuvent être utilisés, même ceux traversant le placenta puisqu'a priori ils n'auraient aucun effet nocif sur le fœtus. Le PZA est contre-indiqué à cause de sa génotoxicité.

Le schéma thérapeutique recommandé repose sur une trithérapie INH – RMP – EMB pendant deux mois suivie d'une bithérapie INH – RMP pendant sept mois. Le traitement doit donc être pris quotidiennement sur neuf mois au total.

L'augmentation du métabolisme de la vitamine K, pouvant entraîner des troubles de la coagulation, est un effet indésirable de la RMP à prendre en compte pendant le traitement. Un risque hémorragique existe surtout dans les dernières semaines de grossesse. L'administration de vitamine K1 va contrecarrer cet effet. Le nouveau-né reçoit systématiquement une dose à la naissance, que la mère ait un traitement antituberculeux ou non, afin de prévenir la maladie hémorragique du nouveau-né.

De plus, pour prévenir les neuropathies périphériques dues à l'INH, de la pyridoxine est administrée à la femme enceinte pendant toute la durée du traitement par l'INH.

En cas de tuberculose résistante, le traitement devient plus complexe puisqu'un certain nombre d'antituberculeux du groupe II et III sont contre-indiqués pendant la grossesse tels que la streptomycine et l'amikacine qui peuvent engendrer une ototoxicité fœtale et les fluoroquinolones. L'utilisation de l'éthionamide, potentiellement tératogène et pouvant accentuer le risque de nausées et vomissements chez la femme enceinte, n'est pas recommandée.

Les **femmes allaitantes** peuvent être rassurées quant aux effets des antituberculeux du groupe I, hormis le PZA, sur leur nouveau-né allaité, la concentration de ces antituberculeux étant trop faible dans le lait maternel pour provoquer une éventuelle toxicité. Toutefois, les femmes allaitantes sous INH et les nouveau-nés allaités doivent prendre de la pyridoxine, tout comme les femmes enceintes.

Il existe une précaution particulière chez les **femmes sous contraception**. La RMP, molécule inductrice enzymatique, diminue l'efficacité des contraceptifs hormonaux. D'autres moyens contraceptifs peuvent être proposés pendant toute la durée du traitement notamment des méthodes mécaniques (diaphragme, préservatifs, stérilet au cuivre) ou l'injection intramusculaire de médroxyprogesterone (Depo Provera®). En cas d'impossibilité pour la patiente à employer l'une de ces méthodes contraceptives, un contraceptif oral fortement dosé en œstrogènes (50 µg/comprimé) est la solution de dernier recours. [46][105]

4.2.3.2. Chez les enfants

Dès qu'une mycobactéries tuberculeuse a infecté des enfants, ceux-ci sont plus à risque de développer la maladie que les adultes et ils tombent plus rapidement malades. [105]

Le traitement antituberculeux de première intention chez les enfants est prescrit pour une période de six mois. Il est composé d'une trithérapie INH – RMP – PZA pendant deux mois, suivie d'une bithérapie INH – RMP pendant quatre mois. Les doses à administrer sont fonction du poids de l'enfant (tableau 12).

L'EMB n'est pas utilisé systématiquement au cours des deux premiers mois. Il est réservé aux enfants vivant dans des régions où la prévalence du VIH et/ou la résistance à l'INH sont élevées, en cas de tuberculose riche en bacilles ou lors d'une suspicion de bacilles résistants. Dans ces cas, le traitement comprend une phase d'attaque composée d'une quadrithérapie pendant deux mois suivie d'une phase d'entretien avec une bithérapie pendant quatre mois.

L'EMB est également prescrit pendant les deux premiers mois de traitement d'une tuberculose neuro-méningée ou d'une tuberculose ostéo-articulaire, en plus des trois antituberculeux prescrits dans le schéma de première intention. A la phase d'attaque succédera une phase d'entretien de dix mois avec la bithérapie INH – RMP. Au total, l'enfant suivra le traitement pendant douze mois. [94][105][106]

Doses recommandées (extrêmes)		Dose maximale
Isoniazide	10 mg/kg (10 à 15 mg/kg)	300 mg/jour
Rifampicine	15 mg/kg (10 à 20 mg/kg)	600 mg/jour
Pyrazinamide	35 mg/kg (30 à 40 mg/kg)	2000 mg/jour
Ethambutol	20 mg/kg (15 à 25 mg/kg)	2500 mg/jour

Tableau 12 : Posologies recommandées pour traiter une tuberculose maladie chez l'enfant [80][106]

Chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois, on recommande le traitement de première intention, que la TBM soit suspectée ou confirmée. Cependant, un ajustement des posologies est envisageable en fonction de l'âge du nourrisson.

L'utilisation de la streptomycine n'est pas recommandée dans les traitements de première intention, du fait de sa toxicité et des problèmes liés à la forme injectable. Elle sera réservée aux formes de tuberculose résistante chez les enfants dont la sensibilité à cette molécule est connue.

Les enfants présentant une résistance à un ou plusieurs antituberculeux peuvent être traités par tous les antituberculeux sans exception, après évaluation du rapport bénéfice/risque pour chacun d'entre eux. Bien que les fluoroquinolones soient contre-indiquées chez les enfants en période de croissance, on considère que leurs risques sont compensés par les bénéfices qu'elles apportent dans le traitement de la tuberculose multirésistante. Des résultats favorables ont été obtenus suite à l'utilisation d'éthionamide, de cyclosérine et de PAS.

Les posologies des antituberculeux variant en fonction du poids, une surveillance régulière du poids de l'enfant est indispensable afin d'administrer des doses efficaces.

De plus, une prise de poids insuffisante ou une perte de poids sont souvent révélatrices d'un échec de traitement, ce qui renforce la surveillance du poids de l'enfant. [78][106]

Pour prévenir l'apparition de neuropathies périphériques sous INH, de la pyridoxine est administrée aux nourrissons, enfants et adolescents s'ils sont allaités par une mère prenant de l'INH, s'ils sont infectés par le VIH ou s'ils présentent des carences nutritionnelles. [107]

4.2.3.3. Chez les personnes infectées par le VIH

La mortalité chez les personnes co-infectées par le VIH et la tuberculose étant élevée, un dépistage du VIH est recommandé par l'OMS chez tous les patients porteurs de signes ou de symptômes caractéristiques de la tuberculose, quel que soit leur âge.

Chez les patients infectés par le VIH qui suivent un traitement antirétroviral, il est recommandé d'appliquer le schéma thérapeutique standard de six mois pour traiter une tuberculose pulmonaire pharmacosensible : deux mois de quadrithérapie INH – RMP – PZA – EMB suivie de quatre mois de bithérapie INH – RMP.

La RMP, responsable de nombreuses interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux, peut éventuellement être remplacée par la RFB, une autre rifamycine dont l'effet inducteur enzymatique est inférieur. Il faut également administrer au patient atteint de VIH de la vitamine B6 afin de contrer les effets indésirables de l'INH.

Un traitement antirétroviral permet une diminution rapide de l'incidence de la tuberculose mais le risque de développer une tuberculose reste plus élevé chez les personnes infectées par le VIH que chez les personnes séronégatives.

Pour les personnes infectées par le VIH qui ne suivent pas de traitement antirétroviral ou lorsqu'une culture est positive après deux mois de traitement antituberculeux, la phase d'entretien est allongée et passe de quatre à sept mois, ce qui équivaut à neuf mois de traitement au total. Le traitement est prolongé jusqu'à douze mois en présence d'une tuberculose neuro-méningée ou d'une tuberculose ostéo-articulaire et du rachis.

Chez les patients dont une infection au VIH a été découverte en même temps que l'infection tuberculeuse, un traitement antirétroviral doit être initié pendant le traitement de la tuberculose afin d'améliorer la survie des patients. Il débute idéalement au cours des deux premières semaines de traitement antituberculeux chez les patients ayant un taux de CD4 < 50 cellules/mm³ et dans les huit à douze semaines pour les patients ayant un taux de CD4 ≥ 50 cellules/mm³. La tuberculeuse neuro-méningée fait exception à cette recommandation et le traitement antirétroviral ne doit pas être instauré au cours des huit premières semaines de traitement antituberculeux.

Le traitement de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH implique des mesures supplémentaires par rapport aux personnes non infectées.

Tout d'abord, un traitement antirétroviral vient s'ajouter au traitement antituberculeux, ce qui augmente le risque d'interactions médicamenteuses, notamment entre les antirétroviraux et les rifamycines.

De plus, des réactions paradoxales peuvent apparaître et être interprétées comme une aggravation de la maladie. Elles se manifestent généralement dans les trois mois qui suivent le début du traitement antirétroviral et exigent parfois un traitement court par corticothérapie en cas de symptômes sévères.

Lors d'un traitement antituberculeux intermittent, une augmentation du risque de résistance aux rifamycines est possible. Pour limiter les résistances et le risque de rechute, la prise discontinue de médicaments n'est pas recommandée chez ces patients, contrairement à une prise quotidienne. Cependant, si une prise quotidienne s'avère impossible pendant la phase d'entretien, une prise de médicaments trois fois par semaine reste acceptable. [103][107][108]

4.2.3.4. En cas d'insuffisance hépatique

Des antituberculeux du groupe I, plus précisément le PZA, l'INH et la RMP, sont susceptibles de provoquer une toxicité hépatique, le PZA étant le plus hépatotoxique. Ces substances médicamenteuses sont métabolisées par le foie donc en cas d'atteinte hépatique, leur métabolisme se trouve ralenti.

Parmi les antituberculeux de deuxième ligne, les thioamides et le PAS peuvent engendrer une toxicité hépatique, mais d'une moins grande importance.

De ce fait, la réalisation d'examens de la fonction hépatique est recommandée en début de traitement chez les patients porteurs d'une maladie hépatique instable ou à un stade avancée. Plus l'instabilité et la gravité de la maladie hépatique sont importantes, plus l'utilisation de médicaments hépatotoxiques est déconseillée. De plus, une maladie hépatique avancée, une greffe de foie ou une infection par le virus de l'hépatite C augmentent la probabilité de survenue d'une hépatite d'origine médicamenteuse.

Le schéma thérapeutique standard convient aussi aux patients dont l'absence d'hépatopathie chronique a été prouvée cliniquement. En sa présence, le PZA ne doit pas être utilisé.

Lorsque le taux d'ALAT, dosé avant le début du traitement antituberculeux, a une valeur supérieure à trois fois la limite supérieure du taux normal ou lorsque l'insuffisance hépatique est avancée, le schéma thérapeutique est adapté et le nombre de médicaments hépatotoxiques diminué. L'efficacité de l'INH et surtout celle de la RMP justifient leur maintien dans les schémas thérapeutiques malgré la présence d'une maladie hépatique. L'INH est contre-indiqué uniquement en cas d'insuffisance hépatique sévère.

En fonction de l'instabilité et de la gravité de la maladie hépatique, ces schémas peuvent être envisagés :

- Schéma sans PZA, du fait de son implication fréquente dans les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse :
 - o trithérapie INH – RMP – EMB pendant deux mois, suivie d'une bithérapie INH – RMP pendant sept mois
- Schéma sans PZA et sans INH, en cas de maladie hépatique avancée :
 - o trithérapie RMP – EMB – fluoroquinolone ou antituberculeux injectable (aminoside) ou cyclosérine pendant douze à dix-huit mois
- Schéma sans INH, en cas de tuberculose résistante à l'INH :
 - o trithérapie RMP – PZA – EMB avec parfois en plus une fluoroquinolone pendant au minimum six mois

- Schéma sans PZA, sans INH et sans RMP, en cas d'insuffisance hépatique grave et instable :
 - o quadrithérapie EMB – fluoroquinolone – cyclosépine – antituberculeux injectable (aminoside) pendant dix-huit à vingt-quatre mois. [103][107]

4.2.3.5. En cas d'insuffisance rénale

Parmi les quatre antituberculeux majeurs, seule la toxicité du PZA et de l'EMB est augmentée en cas d'insuffisance rénale. L'élimination de l'EMB et des métabolites du PZA (acide pyrazinoïque et acide 5-hydroxy-pyrazinoïque) étant rénale, leur posologie doit être adaptée afin d'éviter un surdosage. Quant à l'isoniazide et à la rifampicine, aucune modification de posologie n'est nécessaire étant donnée leur excrétion par voie biliaire. Le schéma thérapeutique en cas d'insuffisance rénale correspond au schéma standard avec une prise quotidienne d'INH et de RMP pendant six mois et de PZA et d'EMB pendant les deux premiers mois.

Lorsque la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 50 mL/min, les posologies du schéma standard sont adaptées en fonction des résultats des concentrations sériques des médicaments mesurées deux et six heures après leur administration.

Quel que soit le stade de l'insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller la concentration sérique des antituberculeux afin d'éviter une toxicité.

Chez les patients présentant une clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min (insuffisance rénale sévère) ou chez les patients sous hémodialyse (insuffisance rénale terminale), le PZA et l'EMB ne sont plus administrés quotidiennement mais trois fois par semaine, les posologies n'étant pas modifiées. D'autres antituberculeux nécessitent une adaptation de leur posologie et de leur fréquence d'administration notamment les aminosides (streptomycine, amikacine) administrés deux à trois fois par semaine à une dose de 12 à 15 mg/kg, l'ofloxacine administrée trois fois par semaine à une dose comprise entre 600 et 800 mg et la cyclosépine administrée soit quotidiennement à une dose de 250 mg ou trois fois par semaine à une dose de 500 mg. Seule la fréquence d'administration est diminuée à trois fois par semaine pour la lévofloxacine. Pour l'INH, la RMP, la moxifloxacine, l'éthionamide, le prothionamide et le PAS, la posologie et la fréquence d'administration ne changent pas.

L'administration des antituberculeux chez les patients dialysés doit se faire le jour de la dialyse après l'hémodialyse.

Les insuffisants rénaux sont davantage exposés au risque de neuropathies périphériques, provoquées par l'isoniazide, et doivent recevoir une supplémentation en pyridoxine en prévention. [78][103][107]

4.2.3.6. En cas de résistance aux antituberculeux

Les mycobactéries du complexe *tuberculosis* peuvent devenir résistantes aux antibiotiques antituberculeux.

La tuberculose est qualifiée de multirésistante quand les mycobactéries sont résistantes aux deux antituberculeux les plus puissants à savoir l'INH et la RMP. Elle est caractérisée d'ultrarésistante lorsque la résistance concerne l'INH, la RMP, les fluoroquinolones et au moins l'un des antituberculeux injectables prescrits en deuxième intention.

Cette multirésistance se développe à cause de la transmission interhumaine des bacilles tuberculeux et de la mauvaise gestion du traitement, par exemple, une mauvaise utilisation des antituberculeux, une absence de polychimiothérapie, un arrêt prématuré du traitement ou une mauvaise observance du patient.

En 2012 en France, 2,3 % des patients n'ayant jamais reçu de traitement et 8,8 % des patients précédemment traités ont montré une résistance à l'INH et la RMP. [80][109]

La prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes est supervisée, en France, par des experts.

Après confirmation du diagnostic de TB-MR, deux options s'offrent au prescripteur : initier un schéma thérapeutique standard de la TB-MR ou initier un schéma thérapeutique personnalisé, basé sur les tests de pharmacosensibilité. En attendant les résultats de ces tests qui ne sont pas toujours disponibles rapidement, un schéma thérapeutique empirique peut être prescrit. [103]

Les schémas thérapeutiques sont complexes et incluent l'utilisation d'antituberculeux de deuxième ligne.

Afin d'initier le traitement le plus approprié, certaines règles doivent être respectées :

- Les antécédents médicamenteux du patient ainsi que des possibles échecs de traitement sont étudiés et détaillés.
- Des tests de pharmacosensibilité vont orienter le traitement. Les résultats pour l'EMB, la streptomycine, les médicaments du groupe IV et ceux du groupe V demandent une attention particulière car ces tests ne sont pas très fiables et peu reproductibles pour ces médicaments.
- Le schéma thérapeutique est prescrit pour une durée de dix-huit mois au minimum après la négativation de la culture.
- En cas de résistance aux antituberculeux, les schémas thérapeutiques prescrits dans le pays ainsi que la prévalence de la résistance sont pris en compte.
- Au moins quatre médicaments dont l'efficacité est certaine ou quasi-certaine sont initiés dans le schéma thérapeutique. En cas d'efficacité inconnue ou discutable, leur nombre sera supérieur à quatre. Le choix d'au moins trois médicaments qui n'ont jamais été prescrits au patient est idéal.
- La prescription d'un médicament injectable du groupe II est nécessaire pendant une durée minimale de six mois et pendant quatre mois au minimum après la négativation de la culture.
- Les médicaments pouvant présenter une résistance croisée ne sont pas utilisés.
- L'administration quotidienne et, idéalement en une seule prise, du PZA, de l'EMB ou des fluoroquinolones augmenterait l'efficacité.
- Les médicaments sont administrés sous observation directe pendant toute la durée du traitement.
- Les posologies sont définies en fonction du poids du patient.
- Les effets secondaires provoqués par le traitement sont traités au plus vite afin de prévenir la morbidité et la mortalité, et de réduire au maximum le risque d'interruption du traitement.
- En vue d'obtenir une évolution favorable, il est nécessaire de détecter et de prendre en charge les tuberculoses pharmacorésistantes le plus rapidement possible. [78]

La conception d'un schéma thérapeutique de TB-MR se résume en cinq étapes :

- Choisir tous les médicaments disponibles du groupe I (PZA et EMB).
- Ajouter un antituberculeux injectable du groupe II : la streptomycine sera choisie en dernier recours du fait du risque plus important d'ototoxicité et de résistance.
- Ajouter un antituberculeux du groupe III : préférer une fluoroquinolone de troisième génération (moxifloxacine ou lévofloxacine).
- Ajouter un ou plusieurs médicaments du groupe IV : le but est de prescrire au moins quatre médicaments efficaces.
- Envisager l'ajout de médicaments du groupe V : uniquement si le nombre de médicaments efficaces n'est pas atteint. Au moins deux médicaments de ce groupe sont ajoutés. [78][103]

Au final, le traitement d'une tuberculose pharmacorésistante est plus contraignant que celui d'une tuberculose classique. Le patient a plus de médicaments différents à prendre puisque les molécules utilisées sont moins efficaces et les effets indésirables possibles plus nombreux.

La prévention est la meilleure solution pour limiter le développement et la diffusion de tuberculoses pharmacorésistantes. Les patients atteints de tuberculose sensible doivent être traités correctement (polyantibiothérapie, posologies adaptées au poids, durée de traitement appropriée, bonne observance) et une recherche systématique de résistances aux antituberculeux doit être réalisée chez les patients présentant des facteurs de risque tels que : un antécédent de traitement antituberculeux, patient en provenance d'un pays où la tuberculose pharmacorésistante est fortement présente, patient ayant eu un contact avec une personne porteuse de tuberculose pharmacorésistante. [110]

5. Modalités du suivi

5.1. Bilan pré-thérapeutique

Avant de débuter un traitement antituberculeux, la réalisation d'examens biologiques est indispensable afin de ne pas mettre en danger le patient, de choisir le traitement le plus approprié et de l'adapter si besoin.

Ce bilan pré-thérapeutique comprend :

- un hémogramme et une numération plaquettaire
- un ionogramme sanguin
- une urémie et une créatininémie car la plupart des antituberculeux est excrétée par le rein et la toxicité du PZA et de l'EMB est augmentée en cas d'insuffisance rénale. Les posologies des antituberculeux doivent être adaptées à la fonction rénale. Si la valeur de la créatininémie est normale, elle ne sera pas contrôlée ultérieurement.
- un bilan hépatique complet avec un dosage des ALAT, ASAT, GGT (gamma-glutamyltranspeptidases) et PAL (phosphatases alcalines) du fait du métabolisme et de l'hépatotoxicité du PZA, de l'INH et de la RMP.
- une uricémie à cause du risque d'hyperuricémie sous PZA.

- un examen ophtalmologique comprenant un fond d'œil, un examen du champ visuel et un examen des couleurs à cause de la toxicité de l'EMB sur le nerf optique et les structures rétiniennes.
- un dosage de la β -HCG, hormone chorionique gonadotrope, avec un traitement adapté en cas de grossesse.
- une sérologie VIH, VHB (virus de l'hépatite B) et VHC (virus de l'hépatite C) puisque les patients atteints de tuberculose peuvent aussi être atteints d'autres infections. [16][97]

5.2. Surveillance du patient en cours de traitement

La surveillance du patient pendant le traitement antituberculeux permet de suivre l'évolution de la maladie et de savoir si le patient tend vers la guérison. Elle est également utile pour repérer les éventuels effets indésirables des médicaments.

Les consultations sont régulières jusqu'à la fin du traitement voire jusqu'à dix-huit mois après son initiation. Lors de ces consultations, le médecin examine le patient, le pèse, l'interroge sur le déroulement du traitement et ses effets indésirables... Il doit également évaluer l'observance. La disparition des signes cliniques confirme l'évolution vers une guérison. De plus, le suivi du poids du patient est essentiel du fait de l'adaptation de la posologie des antituberculeux au poids. Pour finir, l'observance est un point fondamental dans la réussite du traitement puisqu'une mauvaise observance peut conduire à une prolongation de la période de contagiosité, une augmentation de la durée du traitement, une rechute ou le développement de résistances aux antituberculeux. Une radiographie thoracique est effectuée au cours du deuxième mois et en fin de traitement, puis, dix-huit mois après le début du traitement. Elle permet de contrôler l'évolution et, idéalement, la régression des lésions réversibles.

La recherche des bacilles tuberculeux lors de l'examen direct et des cultures continue jusqu'à négativation du prélèvement. Elle peut être réalisée jusqu'à six mois après le début du traitement. Cette recherche est primordiale pour s'assurer de la stérilisation des lésions et pour contrôler la disparition des bacilles tuberculeux (tableau 13). [94][111]

Surveillance	J15	M1	M2	M4	M6	M9	M12	M18
<i>Clinique (consultations)</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Radiologique (thorax)</i>			X			X		X
						En fin de traitement		
<i>Bactériologique (recherche du BK)</i>	X		X		X			

J = Jour

M = Mois

Tableau 13 : Suivi d'un patient traité [94][112]

Le bilan hépatique est d'abord hebdomadaire pendant le premier mois de traitement puis mensuel. Il est réalisé toutes les semaines pendant les deux mois de traitement par PZA chez les patients présentant des fonctions hépatiques altérées et/ou des facteurs de risque hépatiques. [80]

Une augmentation des transaminases impose une prise en charge spécifique :

- Une augmentation des transaminases inférieure à 3 fois la normale constraint le prescripteur à vérifier les posologies des antituberculeux et à augmenter la fréquence de surveillance du bilan hépatique.
- Une augmentation des transaminases comprise entre 3 et 6 fois la normale exige un arrêt du PZA et une prolongation de la durée du traitement. La trithérapie INH – RMP – EMB de deux mois est suivie d'une bithérapie INH – RMP de sept mois.
- Une augmentation des transaminases supérieure à 6 fois la normale oblige le prescripteur à arrêter définitivement le PZA et à suspendre temporairement l'INH. Une fois le taux de transaminases normalisé, l'INH peut être réintroduit à une posologie plus faible, diminuée de moitié. Si les transaminases réaugmentent, l'INH est arrêté et des antituberculeux de deuxième ligne sont ajoutés.

Cette cytolysé hépatique fait également l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance. [43]

Dans les deux à trois semaines après le début du traitement, il est nécessaire de faire un examen ophtalmologique. Il sera reconduit au deuxième mois à cause de la toxicité de l'EMB. Si le traitement par EMB est prolongé, cet examen doit être réalisé tous les deux mois. [94]

Le dosage sérique des anti-tuberculeux n'est pas systématique. Il est réalisable en cas de suspicion de mauvaise observance, de toxicité, d'interaction médicamenteuse ou de mauvaise efficacité. [97]

5.3. Mesures associées

5.3.1. Isolement respiratoire

L'isolement respiratoire pendant la période de contagiosité est primordial pour limiter la transmission de la tuberculose aux autres individus. Il doit être mis en place dès lors que le patient est bacillifère, c'est-à-dire en présence de BAAR à l'examen direct, et dès qu'une tuberculose maladie pulmonaire ou pleurale est suspectée. Il faut savoir qu'en général, un patient contagieux lors du diagnostic l'est déjà depuis trois mois.

On considère que l'isolement peut être levé lorsque l'examen direct des crachats se révèle négatif trois jours de suite et que le patient présente une amélioration clinique. Toutefois, il peut être maintenu jusqu'à trois semaines après le début du traitement.

En pratique, l'isolement respiratoire consiste à mettre le patient bacillifère dans une chambre individuelle avec une porte fermée sur laquelle est signalé l'isolement. Une chambre en pression négative avec un sas est l'idéal. En présence de ventilation mécanique, l'air doit être renouvelé à une fréquence de six fois par heure avec filtration ou sans recyclage. En son absence, l'aération de la chambre se fera en ouvrant les fenêtres fréquemment au cours de la journée, porte fermée. Le patient bacillifère doit limiter ses déplacements en dehors de la chambre et porter un masque de protection respiratoire lorsqu'il veut en sortir. De même, toute personne entrant dans sa

chambre, aussi bien l'entourage que le personnel soignant, a pour obligation de porter un masque de protection respiratoire jetable FFP2 qui couvre le nez et la bouche. [112][113]

5.3.2. Déclaration obligatoire

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire. Deux procédures sont à suivre pour déclarer la maladie : le signalement et la notification.

Dès qu'une tuberculose est suspectée ou diagnostiquée, le médecin qui prend en charge le patient doit le signaler immédiatement, par téléphone ou par fax, au médecin de l'ARS de son lieu d'exercice. Le signalement permet la mise en place de mesures de prévention aussi bien individuelles que collectives autour du patient malade. Au besoin, une enquête sur l'origine de la contamination et des actions pour la réduire sont lancées.

La notification anonymisée s'effectue après le signalement. Dès lors que le diagnostic clinique et biologique de la tuberculose est posé, le médecin complète une fiche de notification et la transmet à l'ARS (annexe 7).

Sur cette fiche de notification, sont renseignés :

- l'identification du déclarant, médecin ou biologiste
- des renseignements sur le patient : sexe, date et pays de naissance, lieu de vie...
- la date de début de traitement
- la localisation de la tuberculose
- les résultats des examens bactériologiques
- ...

Ces informations sont destinées à l'analyse et au suivi de l'évolution de la tuberculose en France et utilisées à des fins épidémiologiques.

Les cas devant être signalés et notifiés sont les cas probables ou notifiés de tuberculose maladie ainsi que les cas confirmés d'ITL chez l'enfant de moins de 15 ans.

Depuis 2007, les patients atteints de tuberculose maladie uniquement, font l'objet d'une déclaration des issues de traitements antituberculeux. Ce document de déclaration doit être rempli dans l'année suivant le diagnostic ou le début du traitement (annexe 8). [9][114]

CHAPITRE VI : PREVENTION DE LA TUBERCULOSE

Rappelons que la transmission de la tuberculose est interhumaine et que seule la forme pulmonaire est contagieuse. Les bacilles tuberculeux se transmettent par voie aérienne, par l'intermédiaire de gouttelettes projetées dans l'air par le patient contagieux lors d'une toux, d'un crachat ou d'un éternuement par exemple. Pour prévenir la tuberculose, deux mesures sont à appliquer. La première vise à limiter la transmission des bacilles tuberculeux et la seconde consiste à injecter un vaccin qui va stimuler l'immunité adaptative.

1. Limiter la transmission des bacilles tuberculeux

Tout d'abord, le patient susceptible d'être contagieux doit être isolé, diagnostiqué et traité le plus rapidement possible. Lorsqu'il est contagieux, il se doit de porter un masque de protection respiratoire pour tout contact avec d'autres personnes et de limiter au maximum les déplacements hors de la chambre d'hospitalisation. Il convient de suivre ces dispositions pendant toute la période de contagiosité (voir partie 5.5.3.1).

La transmission des bacilles est liée à la contagiosité du patient, aux conditions environnementales et aux caractéristiques de l'exposition (proximité, fréquence et durée).

La contagiosité est notamment dépendante de l'intensité de la toux, de la présence de lésions excavées, de la localisation des lésions et de l'efficacité du traitement. En présence de BAAR à l'examen direct, elle est importante. Un espace clos mal et/ou non ventilé, du matériel médical mal et/ou non désinfecté ou une mauvaise manipulation des échantillons prélevés peuvent accroître la transmission des bacilles tuberculeux.

Plus le contact entre le patient contagieux et une autre personne est proche, répété et long, plus le risque de transmission des bacilles est élevé. [115][116]

De plus, les personnes en relation avec le patient contagieux, aussi bien l'entourage que le personnel soignant, doivent respecter des règles d'hygiène simples afin d'éviter toute contamination : se laver les mains fréquemment et porter un masque de protection respiratoire lors d'un contact avec ce patient ou lors d'un acte induisant une toux (intubation trachéale, bronchoscopie, administration d'aérosols...).

Les personnes fragiles telles que les enfants, les personnes âgées et les personnes immunodéprimées doivent limiter au maximum les relations avec le patient contagieux.

Le personnel soignant est surveillé régulièrement et les modalités de surveillance dépendent du niveau du risque de contamination du secteur dans lequel il exerce. Trois secteurs sont définis en fonction du nombre de patients bacillifères accueillis dans un lieu précis pendant un an (tableau 14).

Type de risque dans le secteur*	
Risque élevé	Secteur géographique accueillant au moins 5 tuberculeux bacillifères par an
Risque intermédiaire	Secteur géographique accueillant de 2 à 4 tuberculeux bacillifères par an
Risque faible	Secteur géographique accueillant au maximum 1 tuberculeux chaque année

* On entend par secteur un lieu précis, ce qui correspond à :

- une unité fonctionnelle où sont régulièrement accueillis des usagers (salle d'hospitalisation et non ensemble d'un hôpital ou d'un service) ;
- un laboratoire où des prélevements potentiellement contaminés par le BK sont manipulés et surtout mis en culture (laboratoire des mycobactéries).

Tableau 14 : Classement des secteurs selon le niveau du risque de contamination [117]

Pour le personnel soignant des secteurs à risque élevé, la réalisation d'une radiographie thoracique est obligatoire lors de la première affectation. Elle sera renouvelée tous les ans ou tous les deux ans. Un test IDR est pratiqué tous les deux à cinq ans selon l'IDR de référence.

Pour celui des autres secteurs, c'est le médecin du travail qui évalue cas par cas le risque encouru. Une radiographie thoracique et une IDR peuvent éventuellement être prescrites. [117]

Lorsque le diagnostic de tuberculose pulmonaire est posé, un dépistage des personnes qui sont entrées en contact avec le patient contagieux au cours des trois derniers mois s'impose afin de détecter chez elles une éventuelle infection tuberculeuse. Il est effectué par les CLAT. En effet, la famille et les lieux collectifs sont propices à la transmission des bacilles tuberculeux.

On peut catégoriser trois types de contact (tableau 15) :

- « Contact étroit : personnes partageant la même pièce pendant de nombreuses heures par jour
- contact régulier : personnes partageant régulièrement le même lieu fermé
- contact occasionnel : personnes partageant occasionnellement le même lieu fermé ». [118]

Contact	Famille	École	Entreprise	Prison
Étroit	Vivant sous le même toit	Elèves (professeur) de la même classe	Partageant le même bureau	Partageant la même cellule
Régulier		Fréquentant régulièrement le même gymnase ou la même cantine	Partageant régulièrement ses repas avec le cas	Fréquentant régulièrement le même atelier
Occasionnel		Autres (ex. : élèves de la même section)	Autres (ex. : bureaux au même étage)	Autres (ex. : s'étant trouvé à l'infirmérie avec le cas)

Tableau 15 : Exemples de contacts étroits, réguliers et occasionnels [118]

Les membres de la famille sont toujours supposés avoir eu des contacts étroits avec le malade tuberculeux et sont les premiers à être dépistés. Pour eux, comme pour toute autre personne proche du patient contagieux, et quel que soit l'âge, une consultation médicale avec réalisation d'une IDR à la tuberculine et d'une radiographie thoracique est incontournable. Elle est menée sitôt la contagiosité du patient infecté confirmée. Chez les enfants de moins de 5 ans, l'avis d'un pédiatre est requis. Chez les adultes et enfants de plus de 5 ans, une nouvelle consultation est proposée à trois mois, douze mois, et dix-huit mois plus tard avec systématiquement une radiographie thoracique et parfois une IDR.

Pour les personnes ayant eu un contact régulier ou occasionnel avec le patient contagieux, une consultation médicale avec IDR est conduite dès confirmation de la contagiosité du patient infecté. Elle sera renouvelée trois mois plus tard.

En fonction des résultats de l'IDR, une tuberculose maladie est recherchée. Un traitement antituberculeux peut être initié, traitement d'une tuberculose maladie ou traitement d'une tuberculose infection, afin d'éviter la contamination d'autres individus ou le développement de la maladie (figure 37). [118][119]

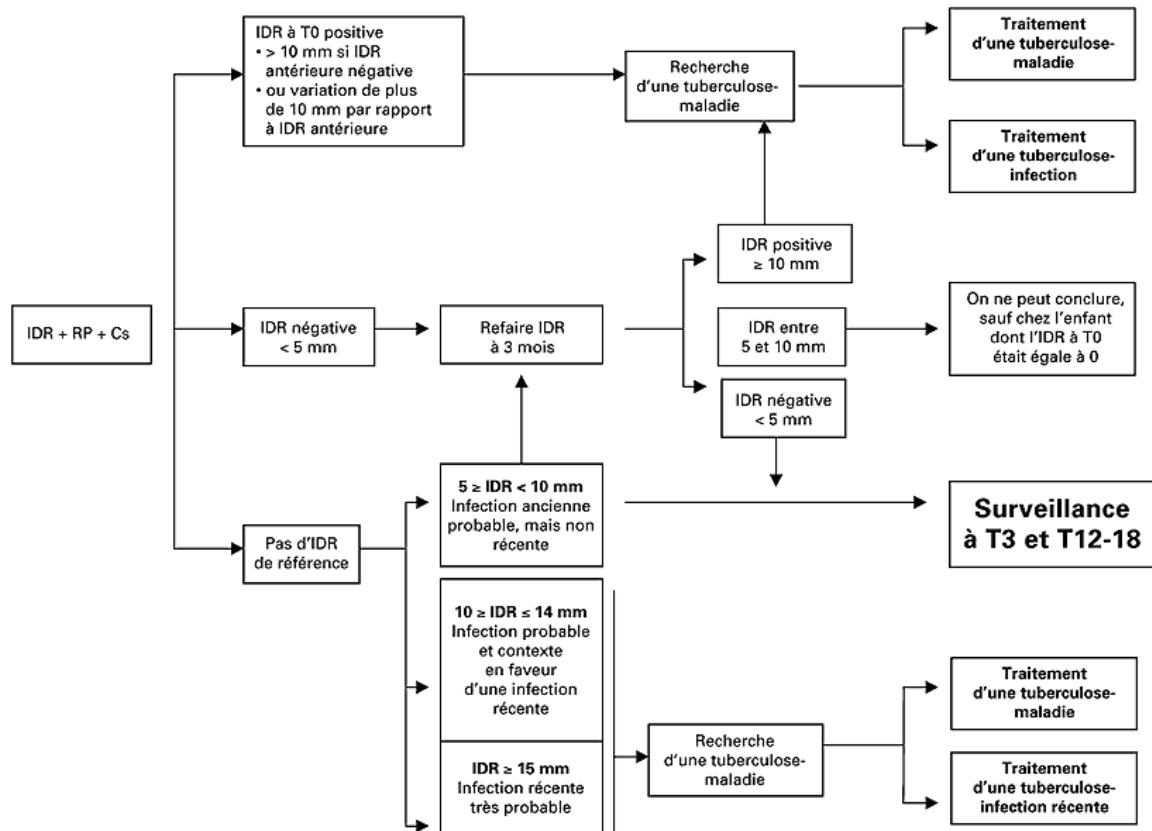


Figure 37 : Arbre décisionnel de la conduite à tenir en fonction des résultats de l'IDR à T0 chez les individus de plus de 5 ans au contact d'un sujet bacillifère (RP : radiographie pulmonaire ; Cs : consultation ; IDR : intradermoréaction) [118]

2. Stimuler l'immunité adaptative : la vaccination

Le vaccin contre la tuberculose porte le nom des deux scientifiques français qui l'ont mis au point en 1921 : BCG, Bacille de Calmette et Guérin. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué créé à partir d'une souche de *Mycobacterium bovis* ; la virulence de la mycobactéries ayant disparu par atténuation suite à plusieurs passages en culture.

Ce vaccin n'empêche pas la transmission des bacilles mais réduit le risque d'apparition de tuberculose maladie et assure la protection des nourrissons et des jeunes enfants contre les formes graves de tuberculose telles que la tuberculose neuro-méningée et la tuberculose disséminée.

La vaccination fait intervenir l'immunité adaptative dite spécifique. En favorisant la production d'anticorps spécifiques dirigés contre les bacilles tuberculeux, elle permet de combattre plus rapidement et plus intensément la mycobactéries en cas de contact.

Pour être efficace, l'injection du BCG doit avoir lieu avant une infection tuberculeuse. Le vaccin est efficace dans 50 % des cas pour prévenir l'apparition d'une tuberculose maladie et dans 80 % des cas pour protéger contre les formes graves de tuberculose.

La durée de protection du vaccin n'est toujours pas connue mais l'immunité s'atténuerait à partir de la dixième année suivant l'injection.

Le test à la tuberculine est positif six semaines après l'injection du BCG. [45][120][121][122]

Actuellement en France, le seul vaccin commercialisé disponible est le vaccin BCG AJVaccines®, qui remplace le vaccin BCG SSI®. Il est injecté dans la région deltoïdienne du bras par voie intradermique stricte : une dose de 0,5 ml est administrée aux enfants de moins de 12 mois et une dose de 1 ml est administrée aux adultes et enfants de plus de 12 mois. Une seule injection suffit.

Du fait qu'il soit vivant, ce vaccin est contre-indiqué chez la femme enceinte et les personnes immunodéprimées telles que celles traitées par des immunosupresseurs ou des corticoïdes par voie générale et celles présentant des affections malignes, souffrant d'immunodéficiences primaires ou secondaires ou infectées par le VIH. Etant donné qu'il doit être injecté avant un premier contact avec les mycobactéries du complexe *tuberculosis*, il est également contre-indiqué chez les personnes ayant déjà eu la tuberculose ou sous traitement antituberculeux.

L'injection doit être reportée en présence de dermatose étendue en évolution.

Des effets indésirables locaux et locorégionaux surviennent dans 3 % des cas. L'apparition d'une induration érythémateuse au point d'injection en est un prévisible. Après plusieurs semaines, peut s'ensuivre une lésion ulcéreuse locale qui cicatrira en quelques mois.

Une adénopathie régionale, inférieure à 1 cm, peut être induite suite à la vaccination.

Les réactions allergiques sont rares mais les patients sont surveillés dans le meilleur des cas pendant quinze à vingt minutes après l'injection. [122]

Le vaccin BCG est devenu obligatoire en France à partir de 1950. Cette obligation a pris fin en 2007 à cause de la faible incidence de la tuberculose dans le pays. Depuis, seules les populations à risque font l'objet d'une forte recommandation.

Sont considérées comme populations à risque les enfants exposés à un risque élevé de tuberculose, c'est-à-dire les enfants présentant au minimum un des critères suivants :

- « Enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays
- enfant ayant un antécédent familial de tuberculose (collatéraux ou descendants directs)
- enfant résidant en Ile-de-France, en Guyane ou à Mayotte
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, notamment enfant vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socioéconomiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la couverture maladie universelle, couverture maladie universelle complémentaire, aide médicale de l'Etat...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie. » [123]

Il est recommandé de leur injecter le vaccin BCG à partir d'un mois, idéalement au cours du deuxième mois. En effet, les bacilles tuberculeux peuvent contaminer les enfants dès leur plus jeune âge avec un risque de développer une tuberculose maladie et une forme grave d'autant plus élevé que l'enfant est jeune.

Cependant, il existe une exception pour les enfants d'origine guyanaise, mahoraise et ceux ayant dans leur entourage une personne atteinte de tuberculose récente, datant de moins de 5 ans : dans l'idéal, il faut injecter le vaccin avant la sortie de la maternité.

Il peut être administré jusqu'à l'âge de 15 ans chez les enfants à risque qui n'auraient pas été vaccinés mais uniquement si l'IDR à la tuberculine est négative.

La réalisation d'une IDR à la tuberculine avant l'injection du BCG n'est plus recommandée pour les enfants de moins de 6 ans, hormis pour ceux ayant habité ou séjourné pendant plus d'un mois dans un pays de forte endémie tuberculeuse à savoir : l'Afrique, l'Asie, l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud, l'Europe Centrale et l'Europe de l'Est et certains pays de l'Union Européenne tels que la Bulgarie, l'Estonie, la Lettonie, la Lituanie, la Pologne, le Portugal et la Roumanie. [123][124]

Un décret du 27 février 2019 suspend l'obligation de vaccination par le BCG pour les étudiants et les professionnels en poste dans le domaine de la santé ou du sanitaire et social. Ce décret listant les publics concernés entre en vigueur le 1 avril 2019.

En 2017, le Haut Conseil de la Santé Publique recommandait déjà de lever cette obligation.

Toutefois, la vaccination par le BCG continue à être proposée aux professionnels non vaccinés ayant une IDR négative, notamment ceux qui ont des contacts fréquents avec des patients contagieux et ceux qui travaillent sur des prélèvements de mycobactéries. Le médecin du travail doit évaluer le risque cas par cas et conseiller la vaccination s'il la juge nécessaire.

Enfin, les mesures de prévention doivent être renforcées et correctement appliquées. Le dépistage ainsi que le suivi médical demandent eux aussi à être améliorés. [125]

CHAPITRE VII : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Lors de la délivrance de médicaments, le pharmacien se doit d'analyser le contenu de l'ordonnance en vérifiant sa validité, les posologies des médicaments prescrits, la durée de traitement et la présence éventuelle d'interactions médicamenteuses ou de contre-indications. L'analyse de l'ordonnance contribue à réduire les erreurs d'utilisation des médicaments.

Le rôle du pharmacien consiste aussi à expliquer le traitement au patient et à l'informer des effets indésirables possibles.

Mais ses missions ne s'arrêtent pas là. Il s'assure également que le patient a bien compris les modalités de prise du traitement afin de favoriser l'observance. Si besoin, il peut proposer un entretien d'éducation thérapeutique. L'observance est un élément clé dans la réussite du traitement. En effet, la non-observance peut avoir de graves conséquences : allongement de la durée du traitement, développement de résistances aux antituberculeux et augmentation du nombre de médicaments. [126]

1. Aider le patient à comprendre sa maladie et ses traitements

Pour que le patient suive correctement son traitement, il doit, d'une part, le comprendre et, d'autre part, en saisir l'utilité.

C'est pourquoi, le pharmacien lui explique le contenu de l'ordonnance et lui indique l'action des médicaments ainsi que leurs modalités de prise.

Dans le cadre d'une tuberculose, il va souligner l'importance du traitement, les principales informations sur la contagiosité de la maladie et le mode de transmission des mycobactéries tuberculeuses.

La contagiosité disparaît généralement après deux à trois semaines de traitement. Tout au long de cette période, le patient doit appliquer certaines mesures de prévention : porter un masque de protection respiratoire, sortir le moins possible de sa chambre d'hospitalisation ou de sa maison et aérer régulièrement les pièces de vie. Il sera informé que les personnes en contact avec lui seront suivies afin d'être traitées le plus rapidement possible en cas d'infection.

Le pharmacien doit signaler au patient qu'un traitement bien conduit est essentiel pour tendre vers la guérison et qu'il est indispensable de respecter les doses et la durée. En effet, un traitement interrompu trop tôt ou pris irrégulièrement accroît le risque de rechute et de résistance.

Tous ces éléments peuvent être rassemblés sur une fiche conseil qui sera remise au patient lors de la première délivrance des médicaments (annexe 9). [127]

A la fin de l'acte de dispensation, le pharmacien doit s'assurer que le patient a compris son traitement et qu'il est en mesure de suivre correctement la prescription.

2. Analyser l'ordonnance

L'analyse de l'ordonnance est une étape obligatoire faisant partie de l'acte de dispensation qui comprend aussi « la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des produits de santé ».

Elle commence par une vérification juridique et réglementaire : date de l'ordonnance, identité du patient, identité, qualification et signature du prescripteur, et durée de prescription. Ensuite le pharmacien évalue le contenu et vérifie l'indication des médicaments prescrits, les posologies par rapport à l'état physiopathologique du patient, les contre-indications, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables.

En effet, les médicaments antituberculeux et les posologies varient selon le profil du patient (âge, sexe, poids, indice de masse corporelle, état de grossesse ou d'allaitement, allergies et intolérances), les comorbidités, l'historique médicamenteux et les résultats biologiques. Les posologies pour un patient adulte sans comorbidité et sans particularité doivent correspondre à celles mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Il convient d'adapter le traitement (les médicaments et les posologies) pour celui dont l'état physiopathologique est particulier (enfant, grossesse, insuffisance rénale...).

Quelques exemples : l'utilisation d'éthambutol chez l'enfant, sauf cas particulier, est évitée, le pyrazinamide ne doit pas être prescrit à la femme enceinte, la fréquence d'administration du pyrazinamide et de l'éthambutol est diminuée en présence d'une insuffisance rénale, la durée de traitement est allongée chez une personne atteinte par le VIH.

Par conséquent, connaître l'ensemble des pathologies et des traitements habituels du patient s'avère essentiel pour vérifier et valider une ordonnance. Pour cela, le pharmacien peut s'appuyer sur les données enregistrées dans le dossier pharmaceutique (DP) et/ou le dossier médical partagé (DMP) du patient à condition qu'ils existent. Le DP comporte l'ensemble des médicaments prescrits ou conseillés au cours des quatre derniers mois. Le DMP répertorie, quant à lui, l'historique de soins des vingt-quatre derniers mois, les antécédents médicaux, les résultats des examens (analyses biologiques, examens radiologiques...) et les comptes rendus d'hospitalisation. Les médicaments interagissent entre eux, surtout avec la rifampicine qui est un inducteur enzymatique. Il est donc important de connaître les traitements du patient dans leur globalité. Selon le degré de gravité de l'interaction médicamenteuse (contre-indication, association déconseillée, précaution d'emploi ou à prendre en compte), le pharmacien informe le prescripteur qui apportera les modifications et les adaptations nécessaires. Pour aider le pharmacien dans son analyse, des fiches résumé sur les antituberculeux oraux de première ligne peuvent être élaborées au sein de l'officine (annexe 10).

En conclusion, l'analyse d'une ordonnance est complexe et requiert une connaissance globale du patient : son profil et son état physiopathologique, ses comorbidités, son historique médicamenteux, ses relations avec la maladie et son traitement. [127]

3. Promouvoir le bon usage du médicament

3.1. Modalités de prise des médicaments

Lors de la dispensation, le patient doit être informé des modalités de prise des médicaments afin d'améliorer l'observance et, par conséquent, l'efficacité du traitement. Il est primordial que le pharmacien adapte ses conseils en fonction du mode de vie du patient. [128]

Le pharmacien est tenu d'indiquer au patient comment prendre les médicaments (quantité, moment de prise, durée du traitement) et quoi faire en cas d'oubli. [126]

Pour simplifier le traitement, des associations d'antituberculeux permettent de réduire le nombre de médicaments : Rifinah® qui associe la rifampicine et l'isoniazide, et Rifater® composé de rifampicine, d'isoniazide et de pyrazinamide. Dès que cela est possible, leur utilisation est préférable afin d'optimiser l'observance du traitement. [80]

En plus des interactions des médicaments entre eux, des interactions entre les médicaments et les aliments peuvent survenir. Pour garantir une efficacité maximale, les comprimés d'antituberculeux doivent être pris en une seule fois le matin à jeun, soit trente minutes avant la prise de nourriture ou deux heures après. En effet, l'absorption de l'isoniazide et de la rifampicine est maximale lorsqu'ils sont ingérés à distance des repas.

Par ailleurs, la prise simultanée d'antiacides à base de magnésium, d'aluminium, de calcium et/ou de bicarbonate de sodium comme Gaviscon®, Maalox®, Moxydar®, Rennie®... est déconseillée : elle engendre une diminution de l'absorption de l'éthambutol.

En cas d'oubli de prise, il est demandé au patient de noter la date de l'oubli et de ne pas doubler la dose. [80] [127]

3.2. Prévention et prise en charge des effets indésirables

Les antituberculeux ont des effets indésirables qui, parfois, remettent en question le traitement. Certains de ces effets sont bénins et cessent rapidement tandis que d'autres demandent une étude plus approfondie et peuvent conduire à l'arrêt du médicament mis en cause.

Un des rôles du pharmacien est d'informer et de préparer le patient aux effets indésirables les plus fréquents, susceptibles de bouleverser son quotidien et de modifier sa qualité de vie. Cette préparation améliore l'observance du traitement puisque la survenue et la crainte d'effets indésirables sont des motifs d'inobservance.

Le pharmacien peut également aider le patient à gérer au mieux les effets indésirables en l'informant sur la conduite à tenir et en lui prodiguant des conseils. Il l'orientera vers un médecin si son état de santé l'exige et lui rappellera l'importance de signaler l'apparition de tout effet indésirable à un professionnel de santé. [128]

Nous allons reprendre les principaux effets indésirables des antituberculeux oraux utilisés en première intention.

L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide sont des antibiotiques hépatotoxiques. Pour prévenir cette **toxicité hépatique**, une surveillance des paramètres biologiques hépatiques est indiquée. L'importance des examens de suivi doit être signalée au patient. Une fatigue, des troubles digestifs, des malaises et de la fièvre peuvent être les signes d'une atteinte hépatique et doivent alerter le pharmacien s'ils sont rapportés par le patient. En effet, un traitement par isoniazide, rifampicine ou pyrazinamide peut être interrompu si les tests de la fonction hépatique sont anormaux. Pour réduire le risque d'hépatotoxicité, une alimentation saine et équilibrée ainsi qu'une faible consommation d'alcool sont préconisées.

La neurotoxicité de l'isoniazide peut être prévenue par la prise de vitamine B6. Cette vitamine n'est pas prescrite systématiquement mais elle est grandement conseillée chez les personnes à risque telles que les femmes enceintes et allaitantes, les enfants, les personnes ayant un phénotype d'acétylation lent, les personnes atteintes du VIH, dénutries ou alcooliques. Une surveillance neurologique régulière de chaque patient est recommandée. Si des neuropathies périphériques sont rapportées, le pharmacien doit diriger le patient vers un médecin qui évaluera la toxicité et prescrira de vitamine B6 si besoin.

Des troubles digestifs, à savoir des nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales, peuvent survenir avec l'isoniazide, la rifampicine, la rifadine et le pyrazinamide. Le pharmacien peut rassurer le patient car ces troubles sont généralement transitoires. Il doit le dissuader d'interrompre le traitement et l'inciter à suivre des règles hygiéno-diététiques.

Pour atténuer les nausées et vomissements, il est préférable de fractionner les repas au cours de la journée et de manger en petites quantités. Les aliments froids et peu odorants sont à privilégier tandis que les aliments gras, frits ou épicés sont à éviter.

Pour diminuer les diarrhées, il est recommandé de limiter sa consommation de fruits et légumes hormis les carottes cuites, les bananes, les coings, les pommes, et de manger de préférence des féculents (riz, pâtes, pommes de terre) pendant quelques jours. Le lait, les jus de fruits, les boissons gazeuses et l'alcool doivent être évités.

Une hydratation régulière, à raison d'un litre et demi de boissons (eau, infusions, bouillons) par jour, est essentielle pour compenser la perte en eau due aux diarrhées ou aux vomissements.

La rifampicine et la rifadine **colorent les sécrétions** en rouge-orangé. Au moment de la délivrance du médicament, le pharmacien doit signaler au patient que ses urines, ses selles ou bien ses larmes peuvent avoir cette couleur pendant toute la durée du traitement. La coloration des lentilles de contact peut être irréversible donc leur port pendant le traitement n'est pas recommandé.

Des **réactions allergiques** peuvent apparaître sous rifampicine. Elles peuvent se manifester par des troubles respiratoires, des réactions cutanées avec des démangeaisons, de la fièvre... Dès que le patient présente un ou plusieurs de ces symptômes, il doit consulter son médecin pour faire des examens plus poussés.

Des arthralgies ou une crise de goutte peuvent témoigner d'une **hyperuricémie** due à la prise de pyrazinamide. Ces symptômes déclenchent obligatoirement une consultation médicale. Pour ne pas accentuer l'hyperuricémie, il faut limiter la consommation d'aliments riches en purines : viandes rouges, abats, fruits de mer, poissons gras (maquereaux, sardines, harengs, saumons), alcool, asperges, champignons, choux-fleurs... et privilégier les produits laitiers allégés et les fruits et légumes riches en vitamine C. Une activité physique régulière est conseillée.

Des **réactions de photosensibilisation** ayant été rapportées avec le pyrazinamide, il est recommandé de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement ou de suivre les mesures de prévention suivantes :

- éviter de s'exposer entre midi et seize heures, heures pendant lesquelles les rayons UV sont les plus dangereux,
- appliquer une crème solaire sur toutes les parties du corps découvertes toutes les deux heures et après chaque baignade et,
- porter des lunettes de soleil, un chapeau ou une casquette.

L'éthambutol peut être à l'origine d'une **toxicité oculaire**. Rappeler qu'un suivi régulier par un spécialiste pendant toute la durée du traitement est important. Un patient qui a des difficultés à percevoir les couleurs rouge et verte, qui voit apparaître une tache noire au centre de son champ de vision ou dont l'acuité visuelle a baissé doit consulter un ophtalmologue. [127][129][130][131]

4. Evaluer et favoriser l'observance du traitement

L'observance est le meilleur moyen pour tendre vers la guérison et éviter le développement de résistance aux antituberculeux.

Pour l'évaluer, le pharmacien peut consulter l'historique médicamenteux du patient et ainsi vérifier la régularité de la délivrance du traitement et la fréquence des renouvellements. Il peut également demander au patient à quel moment de la journée il prend ses médicaments et s'il a des difficultés à suivre son traitement. Les réponses à ces questions peuvent déjà renseigner le pharmacien sur le degré d'observance du patient. [126]

Pour rendre cette évaluation plus précise, des questionnaires peuvent être proposés lors de renouvellements par exemple.

Le **questionnaire de Girerd**, disponible sur le site de l'Assurance Maladie, est composé de six questions auxquelles le patient répondra par « oui » ou « non » :

- « Ce matin, avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?
- Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?
- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?

- Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? »

Puis, le pharmacien comptabilise les réponses négatives. Si leur nombre est égal à 6, l'observance est bonne. S'il est égal à 4 ou 5, l'observance est faible et s'il est inférieur ou égal à 3, le patient est qualifié de non-observant. [132]

Un second questionnaire, un peu plus long celui-là parce qu'il comporte huit questions, peut aussi être utilisé : **le questionnaire de Morisky**.

- « Vous arrive-t-il parfois d'oublier de prendre votre traitement ?
- Parfois certaines personnes ne prennent pas leurs traitements pour d'autres raisons qu'un oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y-a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre traitement ?
- Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou d'arrêter de prendre votre traitement sans en informer votre médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en le prenant ?
- Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter votre traitement ?
- Avez-vous pris votre traitement hier ?
- Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout, vos symptômes, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre traitement ?
- Le fait de devoir prendre un traitement tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à respecter votre traitement ?
- Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre votre traitement ? »

Le patient répond par « oui » ou par « non » aux sept premières questions. Les réponses négatives valent 1 point sauf pour la question 5 qui a le point dans l'affirmative.

Pour répondre à la huitième et dernière question, le patient choisit parmi les cinq adverbes de fréquence qui lui sont proposés : « jamais/rarement » à 1 point, « de temps en temps » à 0,75 point, « parfois » à 0,5 point, « régulièrement » à 0,25 point et « tout le temps » à 0 point.

Le pharmacien additionne ensuite les points et identifie le degré d'observance. L'observance est considérée bonne lorsque le score est supérieur ou égal à 8, elle est moyenne pour un score égal à 6 ou 7, et elle est faible si le score est inférieur à 6. [133]

En fonction des résultats, il peut être demandé au patient de développer ses réponses afin de mieux comprendre les raisons de sa mauvaise observance.

Les causes de non-observance des traitements sont nombreuses et diversifiées. Elles peuvent venir du patient lui-même, du traitement ou de la relation patient/soignant. On peut citer :

- patient atteint de démence,
- patient en dépression,
- patient isolé socialement,
- sentiment que la maladie n'est pas grave,
- sentiment que le traitement n'est pas efficace,
- complexité du traitement,

- oubli de prise,
- traitement de longue durée,
- survenue d'effets secondaires,
- manque d'informations sur la maladie et l'utilité du traitement,
- manque d'informations sur les modalités de prise du traitement,
- absence de relation avec les professionnels de santé... [126][128]

Après en avoir identifié les causes, le pharmacien apprécie la situation et décide soit de la gérer seul avec le patient soit de contacter le médecin. Dans la première hypothèse, il doit trouver des solutions personnalisées et adaptées au patient.

Par exemple, la programmation d'alarmes ou l'utilisation d'applications téléphoniques permettent de limiter les oubliers (Medisafe®, Medi'Rappel®...).

L'achat d'un pilulier peut également être conseillé en fonction du profil du patient. Si l'oubli de prise est lié à des déplacements, le pilulier journalier peut suffire. Par contre, s'il est dû à des troubles de la mémoire, le pilulier semainier est plus approprié. Un pilulier sert à diminuer les erreurs de prise, aussi bien les doublons que les oubliers. Il peut être préparé par le patient, les pharmaciens ou les infirmiers.

Pour aider le patient à le réaliser lui-même, le pharmacien peut élaborer un plan de prise détaillé adapté à son mode de vie. Y sont mentionnés le nom des médicaments, leur indication, le moment de prise, le nombre de prise par jour et la durée du traitement. Idéalement, ce plan de prise prend en compte l'ensemble des médicaments pris par le patient, y compris ceux prescrits pour d'autres indications que la tuberculose (annexe 11). [128][133]

Le pharmacien se doit d'insister sur la prise régulière des médicaments et le respect de la durée de prescription puisque la bonne compréhension du traitement et des modalités de prise favorise l'observance du traitement. Le patient doit avoir conscience que prendre son traitement régulièrement, même en l'absence de symptômes, va stopper le développement de la maladie.

De même, il doit souligner l'importance d'un suivi régulier, que ce soient les analyses biologiques, les consultations avec les médecins et les spécialistes, notamment l'ophtalmologue, et les renouvellements d'ordonnance à la pharmacie. Le suivi permet de surveiller l'efficacité du traitement et la survenue éventuelle d'effets indésirables. [128]

5. Soutenir et accompagner le patient

Pour favoriser l'observance et prévenir les complications, il est primordial que le patient se sente soutenu et accompagné pendant toute la durée de son traitement. Pour cela, le pharmacien peut l'inviter à participer à des séances d'éducation thérapeutique qu'il animera lui-même.

En effet, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) s'inscrit dans le parcours de soins du patient depuis la publication de la loi « Hôpital, Patients, Santé, Territoires » (HPST) en 2009 et peut être proposée à tous les patients atteints de maladies chroniques dont la tuberculose.

Elle est pluri-professionnelle et le pharmacien peut en devenir acteur.

D'après l'OMS, l'ETP « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage de gestion de la maladie et de soutien psychosocial. Elle a pour but d'aider les patients (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer avec les soignants, et à maintenir ou améliorer leur qualité de vie. ». [134]

Un programme d'ETP est centré sur le patient. Il peut être suivi en groupe ou individuellement et comprend quatre étapes.

La première étape élabore un diagnostic éducatif dont l'objectif consiste à identifier les besoins et les attentes du patient. Lors de cette première rencontre, le pharmacien apprend à connaître le patient dans sa globalité : sa personnalité, son vécu, sa situation sociale, son environnement, ses représentations, ses croyances... Il doit également prendre en considération ses demandes et ses projets. Les questions ouvertes, l'empathie et l'écoute active du pharmacien sont essentielles pour que le patient s'exprime en confiance et livre des informations personnelles.

La deuxième définit un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage. Sont formulés et négociés avec le patient les objectifs éducatifs, c'est-à-dire les compétences d'autosoins et d'adaptation à acquérir par rapport à la maladie et au traitement.

La troisième étape est la planification et la mise en œuvre des séances d'ETP. Le pharmacien dispose de plusieurs méthodes et outils pédagogiques : écoute active, ateliers, exposés interactifs, jeux de rôle, affiches, vidéos, brochures, plans de prise... Pour instaurer l'ETP, il choisit ceux qui conviennent le mieux au patient et à sa situation. Le but de cette séance est d'apprendre au patient à gérer au mieux sa maladie et son traitement au quotidien en acquérant des savoirs, des savoir-faire et des savoir-être.

La dernière étape concerne l'évaluation des compétences acquises et du programme. Le pharmacien et le patient font un bilan sur le déroulement de la séance d'ETP, sur l'apprentissage du patient et sur les compétences qu'il lui reste à assimiler. [127][135][136]

Pour que ces séances éducatives soient efficaces, le pharmacien doit être formé et capable de mener l'ETP qui requiert un bon relationnel, pédagogie et capacité d'animation, méthodologie et organisation et, bien entendu des compétences biomédicales et de soins. [137]

Conclusion

En 2017, la tuberculose est reconnue comme maladie infectieuse la plus meurtrière du monde et tue environ 2 millions de personnes chaque année.

Grâce à la découverte du vaccin BCG et des antibiotiques antituberculeux au cours du 20^{ème} siècle, la progression de la maladie a diminué mais elle reste un problème majeur de santé publique dans le monde.

La longue durée du traitement et les effets indésirables des antituberculeux imposent au patient un suivi clinique, biologique et radiologique régulier, et favorisent l'inobservance. Le développement de résistances aux antituberculeux est la principale conséquence d'un traitement mal suivi. De par ses échanges réguliers avec le patient au comptoir, le pharmacien d'officine peut participer à la lutte contre la tuberculose.

En effet, le patient vient régulièrement à la pharmacie pour récupérer ses médicaments. C'est lors de ces échanges que le pharmacien peut intervenir. Son rôle ne se limite pas à l'analyse de l'ordonnance et à la délivrance de médicaments. Il consiste aussi à informer, répondre aux interrogations sur la maladie, ses principales caractéristiques et le traitement, préciser les modalités de prise, et, surtout, à expliquer l'importance de se conformer strictement aux prescriptions médicales. Pour suivre correctement son traitement, le patient a besoin de le comprendre et d'en connaître l'utilité. Un patient qui ne comprend pas pourquoi il prend un médicament sera moins observant.

De plus, le pharmacien peut donner des outils au patient pour l'aider à intégrer le traitement antituberculeux dans son quotidien (plan de prise, fiche explicative sur la tuberculose...). Il favorise ainsi l'observance du patient qui comprend mieux les raisons et les enjeux du traitement.

Cependant, la survenue d'effets indésirables peut rapidement provoquer une interruption prématurée du traitement. C'est pourquoi, le pharmacien détaillera les principales toxicités des antituberculeux et conseillera la conduite à tenir si elles surviennent. Pour une meilleure adhésion, le patient ne doit pas être surpris de l'apparition d'effets secondaires et doit savoir comment les gérer.

L'observance est un élément clé dans la réussite du traitement. Lors des renouvellements d'ordonnances, le pharmacien se doit de l'évaluer, notamment par le biais de questions simples, précises et étudiées, et de trouver des solutions pour l'améliorer si elle n'est pas suffisante.

Enfin, le patient peut exprimer le besoin d'un soutien et d'un accompagnement plus poussé. Pour y répondre, le pharmacien peut proposer de réaliser avec lui des entretiens thérapeutiques personnalisés qui le motiveront à bien suivre son traitement.

Le pharmacien d'officine met ses compétences au service du patient tuberculeux qui nécessite un suivi à long terme. Ses différentes missions, notamment en matière d'éducation thérapeutique, répondent aux actions de santé publique, de prévention et de dépistage. Le pharmacien d'officine a donc un rôle majeur dans la lutte contre la tuberculose.

Bibliographie

- [1] Fonds des affections respiratoires asbl, Histoire de la tuberculose, [en ligne], <https://www.fares.be/fr/ligne-du-temps-tuberculose/>, consulté le 10/04/2019
- [2] Patrick Berche, Histoire des microbes, Editions John Libbey Eurotext, 2007, 307 p., p 67-70
- [3] OMS (Organisation Mondiale de la Santé), Tuberculose - Principaux faits, 2018, [en ligne], <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>, consulté le 15/11/2018
- [4] Camille Locht, La tuberculose, une histoire toujours d'actualité, Médecine/Sciences, 2016, (32), p 535-536, [en ligne], https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2016/07/medsci20163206p535/medsci20163206p535.html, consulté le 10/04/2019
- [5] Institut Pasteur, Tuberculose, 2017, [en ligne], <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/tuberculose>, consulté le 27/03/2018
- [6] OMS, Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde, 2017, [en ligne], http://www.who.int/tb/publications/global_report/fr/, consulté le 13/11/2018
- [7] WHO (World Health Organisation), Global Tuberculosis Report, 2018, [en ligne], apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1, consulté le 15/11/2018
- [8] WHO, Global Health Observatory (GHO) data - How many TB cases and deaths are there ?, 2018, [en ligne], http://www.who.int/gho/tb/epidemic/cases_deaths/en/, consulté le 15/11/2018
- [9] InVS (Institut de Veille Sanitaire), Tuberculose - Comment signaler et notifier la tuberculose ?, 2016, [en ligne], <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Tuberculose/Comment-signaler-et-notifier-la-tuberculose>, consulté le 15/11/2018
- [10] InVS, Tuberculose - Données épidémiologiques, 2018, [en ligne], <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques>, consulté le 15/11/2018
- [11] Delphine Antoine, Fatima Belghiti, Jean-Paul Guthmann, Christine Campese, Daniel Lévy-Bruhl, Didier Che, Les cas de tuberculose déclarés en France en 2012, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2014, (20), p 352-359, [en ligne], http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2014/20/2014_20_2.html, consulté le 14/11/2018
- [12] Jean-Paul Guthmann, Epidémiologie de la tuberculose en France en 2017, 2017, [en ligne], <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-vendredi-13-oct./epidemiologie-tuberculose-jp-guthmann.pdf>, consulté le 14/11/2018
- [13] Fatima Aït Belghiti, Delphine Antoine, L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2015, (9-10), p 164-171, [en ligne], http://www.invs.sante.fr/beh/2015/9-10/2015_9-10_3.html, consulté le 14/11/2018
- [14] Santé Publique France, Epidémiologie de la tuberculose en France - Données 2015, 2017, [en ligne], <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques>, consulté le 14/11/2018
- [15] Biomnis, Précis de biopathologie - Analyses médicales spécialisées - Mycobactéries, 2012, [en ligne], www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/MYCOBACTERIES.pdf, consulté le 20/03/2018

- [16] Romain Courseau, Clément Ourghanlian, Diane Sismeiro, Mathilde Louis, Inter Pharma – Infectiologie, 2^{ème} édition, Editions Vernazobres-Grego, 2015, 386 p., Chapitre 8 – Tuberculose, p 95-104
- [17] Pascal Fraperie, Marielle Maye-Lasserre, Physiopathologie et diagnostic des infections – Infections des mycobactéries, [en ligne], <http://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan/>, consulté le 20/03/2018
- [18] Académie nationale de Pharmacie, Le dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie, [en ligne], <http://dictionnaire.acadpharm.org>, consulté le 23/03/2018
- [19] Nicolas Veziris, Diagnostic et traitement des infections à mycobactéries (*M. tuberculosis*, *MAC*, *M. marinum*), 2014, [en ligne], www.infectio-lille.com/diaporamas/2014/2014-DUAC-Mycobacteries-veziris.pdf, consulté le 20/03/2018
- [20] C. Nauciel, J.-L. Vildé, Bactériologie médicale, 2^{ème} édition, Editions Masson, 2005, 257 p.
- [21] C. Andréjak, F.-X. Lescure, J.-L. Schmit, V. Jounieaux, Diagnostic et traitement des mycobactéries atypiques d'expression respiratoire, Revue des Maladies Respiratoires, 2011, 28, (10), 1293-1309, [en ligne], <http://www.em-consulte.com/rmr/article/678937>, consulté le 21/03/2018
- [22] Béatrice Caux, Mycobactéries (genre *Mycobacterium*), [en ligne], <http://www.techmicrobio.eu/index.php/component/content/article?id=99>, consulté le 23/03/2018
- [23] Souleymane Mboup, Guy-Michel Gershy-Damet, Coumba Touré Kane, Laurent Bélec, Biologie appliquée de l'infection à VIH et de ses comorbidités en Afrique, Edition John Libbey Eurotext, 2015, 446 p., [en ligne], <https://books.google.fr/books?id=AS3jCQAAQBAJ&pg=PA284&lpg=PA284&dq=arabinogalactane+paroi&source=bl&ots=yfWx4JI4tr&sig=0SvfA1oYMXa8IHengw57p9iE9Q4&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwjVwbPOtIDaAhUILsAKHam-B0cQ6AEITDAD#v=onepage&q=arabinogalactane%20paroi&f=false>, consulté le 22/03/2018
- [24] M. Guyenet-Ordas, Les mycobactéries, [en ligne], <http://disciplines.ac-montpellier.fr/biotechnologies/ressources/microbiologie/autres-types-bacteriens>, consulté le 22/03/2018
- [25] Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Bactériologie – Niveau DCEM1 – Chapitre 12 – Mycobactéries, 2002-2003, [en ligne], <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.12.html>, consulté le 20/03/2018
- [26] G. Paul, Cours de Bactériologie Médicale – *Mycobacterium*, [en ligne], <http://www.microbes-edu.org/etudiant/etudiants.html>, consulté le 21/03/2018
- [27] Inserm, Tuberculose, [en ligne], <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/tuberculose>, consulté le 26/03/2018
- [28] Dominique Labie, Le génome des bactéries : étude biologique et interprétation évolutive, 2003, [en ligne], http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/4699/MS_2003_03_275.html, consulté le 26/03/2018
- [29] Inserm, Tuberculose – Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie, [en ligne], [www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/151/?sequence=7](http://ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/151/?sequence=7), consulté le 26/03/2018
- [30] OMS, Tuberculose pharmacorésistante : le tuberculose totale pharmacorésistante, [en ligne], <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/totally-drug-resistant-tb-faq/fr/>, consulté le 23/04/2018
- [31] Marva Seifert, Donald Catanzaro, Antonio Catanzaro, Timothy C. Rodwell, *Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in Mycobacterium tuberculosis : A Systematic Review*, 2015, [en ligne], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4370653/>, consulté le 23/04/2018

- [32] Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène, Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose, 2013, [en ligne], http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie_3/site/html/1.html, consulté le 27/03/2018
- [33] L'Assurance Maladie, Tuberculose : définition, fréquence et transmission, 2017, [en ligne], <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/tuberculose/definition-frequence-transmission>, consulté le 27/03/2018
- [34] Centers for Disease Control and Prevention, Corre Curiculum on Tuberculosis : What the clinician should know, [en ligne], <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/index.htm>, consulté le 27/03/2018
- [35] OMS, Qu'est-ce-que la tuberculose ? Quel en est le traitement ?, 2016, [en ligne], <http://www.who.int/features/qa/08/fr/>, consulté le 27/03/2018
- [36] François Denis, Marie-Cécile Ploy, Christian Martin, Vincent Cattoir, Bactériologie médicale – Techniques usuelles, 3^{ème} édition, Editions Elsevier Masson, 2016, 575 p., Chapitre 34, Mycobactéries, p 463-487
- [37] Fritz H. Kayser, Erik C. Böttger, Peter Deplazes, Otto Haller, Axel Roers, Manuel de poche de Microbiologie médicale, 2^{ème} édition, Editions Lavoisier, 2016, 741 p., Chapitre II, Immunologie, p 99-187
- [38] Charles Duyckaerts, Pierre Fouret, Jean-Jacques Hauw, Anatomie pathologique – Niveau PCEM2 – Glossaire, 2002-2003, [en ligne], <http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/POLY.Glos.3.html>, consulté le 28/03/2018
- [39] Roche, Le lymphocyte T, bras armé du système immunitaire, 2017, [en ligne], https://professionnels.roche.fr/fr_fr/therapeutic-areas/cancerimmuno/le-lymphocyte-t-bras-arme-du-systeme-immunitaire.html, consulté le 28/03/2018
- [40] Collège Français des Pathologistes, La réaction inflammatoire – Les inflammations, [en ligne], http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/5.html, consulté le 28/03/2018
- [41] Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales – E. Pilly – Maladies infectieuses et tropicales – UE6 n°155, 5^{ème} édition, Editions Alinéa, 324 p., 2018, [en ligne], www.infectiologie.com/UserFiles/File/.../ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-155-nb.pdf, consulté le 01/04/2018
- [42] Centre Hospitalier de Dax – Centre de Lutte AntiTuberculeuse, La tuberculose en 40 questions, 2015, [en ligne], <http://www.ch-dax.fr/content/download/2657/16970/file/La%20tuberculose%20en%2040%20questions.pdf>, consulté le 03/04/2018
- [43] Collège des Enseignants de Pneumologie, Pneumologie, 4^{ème} édition, S-Editions, 2015, 383 p., Item 155 – Tuberculose, p 61-77
- [44] Equipe Médicale Medinfos, Pneumologie – Tuberculeuse pulmonaire et Primo-infection tuberculeuse, 2007, [en ligne], <http://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-pne-tubpulmo.shtml>, consulté le 03/04/2018
- [45] Pierre Charles, Aide-Mémoire ECN – Maladies Infectieuses, Editions Vernazobres-Grego, 2014, 247 p., XX – Module 7 – Q155 – Tuberculose, p 193-206
- [46] Médecins Sans Frontières et Partners In Health, Tuberculose – Guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé, 2014, 307 p., [en ligne], refbooks.msf.org/msf_docs/fr/tuberculosis/tuberculosis_fr.pdf, consulté le 05/04/2018

- [47] Antoine Gavoille, Codex ECN 9/10 – Dermatologie Infectiologie, S-Editions, 2018, 232 p., Item 155 – Tuberculose, p 131-136
- [48] Société de Pneumologie de Langue Française, Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose, Revue des Maladies Respiratoires, 2003, 20, (6), p 734-740, [en ligne], <http://www.em-consulte.com/rmr/article/143749>, consulté le 16/04/2018
- [49] Collège des universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales, E. Pilly – Maladies Infectieuses et Tropicales, 25^{ème} Edition, Edition Alinéa Plus, 2016, 648 p., Infections selon le pathogène – 85-Tuberculose, p 356-360
- [50] Philippe Mertz, Maladies infectieuses et tropicales – Parasitologie, Editions Vernazobres-Gregor, 2017, 386 p., Pathologies thoraciques – 155-Tuberculose, p 163-172
- [51] Biomérieux, BacT/ALERT® - Flacons, 2016, [en ligne], <http://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/bactalert-flacons>, consulté le 20/05/18
- [52] A. Gravet, N. Souillard, J. Habermacher, A. Moser, C. Lohmann, F. Schmitt, J.-M. Delarbre, La culture et l'antibiogramme de mycobactéries sur automate VersaTrek, Pathologie Biologie, 2011, 59, (1), p 32-38, [en ligne], <http://www.em-consulte.com/en/article/281226>, consulté le 20/05/18
- [53] Bio-Rad, Bio FM 70160 Bio FM VCA 70161, 2011, [en ligne], www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/fr/70160_881089_FR.pdf, consulté le 11/06/2018
- [54] V. Jarlier, E. Cambau, W. Sougakoff, Quels sont les nouveaux outils diagnostiques de la tuberculose ? Quel est leur intérêt pour la prise en charge du malade et quelles sont leurs indications ? – Les tests d'amplification génique, Revues des Maladies Respiratoires, 2004, 21, (3), p 36-43, [en ligne], <http://www.em-consulte.com/rmr/article/144474>, consulté le 08/06/2018
- [55] Bioforma, Cahier de Formation Biologie médicale n°29 – Mycobactéries Mycobactérioses, 2003, [en ligne], https://www.labac.eu/bdd_biologie/cahier-bioforma-n29-2003-mycobacteries-mycobacterioses/, consulté le 17/05/2018
- [56] B. Ninet, P. Roux-Lombard, J. Schrenzel, J.-P. Janssens, Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose, Revues des Maladies Respiratoires, 2011, 28, (6), p 823-833, [en ligne], <http://www.em-consulte.com/rmr/article/300135>, consulté le 08/06/2018
- [57] Groupe Azay Mycobactéries, Procédure – Identification par sondes nucléiques, [en ligne], <http://www.microbes-edu.org/professionel/GBEA/MOBM001.htm>, consulté le 15/10/18
- [58] Abbott, SD BIOLINE TB Ag MPT64 Rapid, 2018, [en ligne], <https://www.alere.com/en/home/product-details/sd-bioline-tb-ag-mpt64-rapid.html>, consulté le 15/10/2018
- [59] C. Guillet-Caruba, V. Martinez, F. Doucet-Populaire, Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie, La Revue de Médecine Interne, 2014, 35, (12), p 784-800, [en ligne], <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866314004895?via%3Dihub>, consulté le 15/10/18
- [60] Elvira Richter, Michael Weizenegger, Anne-Marie Fahr, Sabine Rüsch-Gerdes, *Usefulness of the GenoType MTBC Assay for Differentiating Species of the Mycobacterium tuberculosis Complex in Cultures Obtained from Clinical Specimens*, Journal of Clinical Microbiology, 2004, 42, (9), p 4303-4306, [en ligne], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC516283/>, consulté le 20/10/18

- [61] P. Cruaud, Infectiologie, 3^{ème} édition, Editions Wolters Kluwer, 2007, 1036 p., Bactériologie – La tuberculose pulmonaire, p 249-266
- [62] Groupe Azay Mycobactéries, Mode Opératoire – Culture des mycobactéries, [en ligne], <http://www.microbes-edu.org/professionel/GBEA/MO003.htm#milieu%20liquide>, consulté le 26/10/2018
- [63] HAS (Haute Autorité de Santé), Argumentaire – Tests *in vitro* de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma, 2015, [en ligne], https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire_igra_vd_2015-06-29_11-57-54_758.pdf, consulté le 29/10/2018
- [64] J.-L. Hermann, N. Simonney, P.-H. Lagrange, Avantages et limites des tests sanguins *in vitro* lymphocytes T/interféron gamma comparativement au test intradermique à la tuberculine pour le diagnostic de tuberculose, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2006, 46, p 543-547, [en ligne], www.sp2a.fr/pdf/CFP2A-2006/tests-sanguins-in-vitro.pdf, consulté le 07/11/2018
- [65] Société de Pneumologie de Langue Française, L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine, Revue des Maladies Respiratoires, 2003, 20, (6), p 727-733, [en ligne], <http://www.em-consulte.com/rmr/article/143748>, consulté le 25/10/2018
- [66] Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants (GERES), Surveillance des personnels de santé vis à vis du risque de TUBERCULOSE – Place des tests IGRA et des autres examens complémentaires, 2017, [en ligne], http://www.geres.org/wp-content/uploads/2017/12/Tuberculose_PdS_actu2017.pdf, consulté le 02/11/2018
- [67] Sanofi Pasteur, Tubertest – Résumé des caractéristiques du produit, 2018, [en ligne], <http://www.sanofipasteureurope.com/fr/nos-vaccins/tubertest.html>, consulté le 31/10/2018
- [68] A. Taylard, Tests cutanés tuberculiniques, 2006, [en ligne], <http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/tuberculose/TuberculoseTestsCutaneTuberculiniques.asp>, consulté le 29/10/2018
- [69] INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé), Dépistage et diagnostic précoce la tuberculose, 2009, [en ligne], inpse.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1183.pdf, consulté le 15/10/2018
- [70] INPES, Guide des vaccinations – Vaccination contre la tuberculose par le BCG et les tests tuberculiniques, 2012, [en ligne], http://inpse.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_tuberculose_par_le_BCG_et_les_tests_tuberculiniques.pdf, consulté le 04/11/2018
- [71] Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique, L'intradermoréaction à la tuberculine ou test à la tuberculine, Médecine et Maladies Infectieuses, 2004, 34, (8-9), p 358-363, [en ligne], <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X04001611>, consulté le 30/10/2018
- [72] Eurofins Biomnis, Protocole QuantiFERON®-TB Gold Plus, 2018, [en ligne], <https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/QANR/>, consulté le 05/11/2018

- [73] Centre hospitalier régional universitaire de Lille, Modalités de prélèvement du test du Quantiféron®-TB Gold Plus pour les laboratoires extérieurs au CHRU de Lille – Test de détection de la production d’interféron-γ (gamma) par ELISA pour le diagnostic de l’infection tuberculeuse, 2016, [en ligne], biologiepathologie.chru-lille.fr/.../355_ANA-FI-IMC-07702_0%20quantiferon.pdf, consulté le 05/11/2018
- [74] Qiagen, Notice QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) ELISA, 2015, [en ligne], <https://docplayer.fr/12316821-Notice-quantiferon-tb-gold-plus-qft-plus-elisa.html>, consulté le 05/11/2018
- [75] Oxford Immunotec Limited, T-SPOT®-TB – Notice, 2016, [en ligne], <http://www.oxfordimmunotec.com/international/wp-content/uploads/sites/3/PI-TB-IVD-FR-v3.pdf>, consulté le 05/11/2018
- [76] Ministère des solidarités et de la santé, Journal Officiel de la République Française, Décision du 24 mai 2017 de l’Union nationale des caisses d’assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l’assurance maladie, 2017, [en ligne], www.cngof.net/Partenaires/JO/JO145-240517.pdf, consulté le 08/11/2018
- [77] David Paitraud, DELTUBA (delamanide) : nouvel antibiotique dans la prise en charge des tuberculoses pulmonaires multirésistantes, 2016, [en ligne], https://evidal-vidal-fr/actualites/details/19606-deltyba_delamanide_nouvel_antibiotique_dans_la_prise_en_charge_des_tuberculoses_pulmonaires_multiresistantes.html, consulté le 04/01/2019
- [78] OMS, Principes directeurs à l’intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes – Mise à jour d’urgence pour 2008, 2009, 276 p., [en ligne], whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789242547580_fre.pdf, consulté le 04/12/2018
- [79] P. Hindlet, F. Lemaitre, Antituberculeux, 2013, [en ligne], <http://www.remede.org/librairie-medicale/pdf/e9791090018297.pdf>, consulté le 02/01/2019
- [80] eVidal, [en ligne], <https://evidal-vidal-fr>, consulté le 14/12/2018
- [81] Vincent Bianchi, Sarra El Anbassi, Médicaments, Editions De Boeck Supérieur, 2012, 195 p., Infectiologie, p 109-164
- [82] Collège National de Pharmacologie Médicale, Antibiotiques, 2017, [en ligne], <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/category/antibiotiques>, consulté le 12/12/2018
- [83] L. Harcouët, M. Tod, Intérêt du suivi thérapeutique des antituberculeux chez l’adulte, La Lettre de l’Infectiologie, 2007, Tome XXII, (4), p 134-142, [en ligne], www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/13570.pdf, consulté le 20/11/2018
- [84] J. Perriot, E. Chambonnet, A. Eschalier, Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge, Revue des Maladies Respiratoires, 2011, 28, (4), p 542-555, [en ligne], [https://www.em-consulte.com/article/288630/article/les-effets-indesirables-des-antituberculeux;-prise](http://www.em-consulte.com/article/288630/article/les-effets-indesirables-des-antituberculeux;-prise), consulté le 12/12/2018
- [85] Laboratoire Cerba, Isoniazide, 2017, [en ligne], www.lab-cerba.com/pdf/0318F.pdf, consulté le 12/12/2018
- [86] ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de la santé), Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2018, [en ligne], [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0), consulté le 04/01/2019
- [87] DrugBank, [en ligne], <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00609>, consulté le 10/01/2019
- [88] Glenthiam Life Sciences, [en ligne], <https://www.glenthiam.com/fr/>, consulté le 10/01/2019

- [89] Alain R. Baulard, Dopage dans le peloton des antituberculeux, médecine/sciences, 2005, 21, (4), p 351-353, [en ligne], http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/5489/MS_2005_4_351.html, consulté le 10/01/2019
- [90] Shenjie Tang, Lan Xao, Xiaohui Hao, Yidian Liu, Linhai Zeng, Gang Liu, Mingwu Li, Fujian Li, Meiyiing Wu, Yousheng Zhu, Hua Sun, Jin Gu, Xiafang Wang, Zhanjun Zhang, *Clofazamine for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis : Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Study in China, Clinical Infectious Diseases*, 2015, 60, (9), p 1361-1367, [en ligne], <https://academic.oup.com/cid/article/60/9/1361/404541>, consulté le 10/01/2019
- [91] Immunodeficiency Clinic - Toronto General Hospital, *Clofazamine*, [en ligne], https://hivclinic.ca/main/drugs_fact_files/clofazimine-french.pdf, consulté le 10/01/2019
- [92] Jean-Emmanuel Hugonnet, Une thérapie prometteuse contre les souches ultrarésistances de *M. tuberculosis*, médecine/sciences, 2009, 25, (8-9), p 661-663, [en ligne], http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/6780/MS_2009_8-9_661.html, consulté le 10/01/2019
- [93] Dibyajyoti Banerjee, Rajasri Bhattacharyya, *Isoniazid and thioacetazone may exhibit antitubercular activity by binding directly with the active site of mycolic acid cyclopropane synthase : Hypothesis based on computational analysis*, *Bioinformation*, 2012, 8, (16), p 787-789, [en ligne], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3449388/>, consulté le 10/01/2019
- [94] HAS, Tuberculose active, 2007, [en ligne], https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_653809/fr/ald-n-29-guide-medecin-sur-la-tuberculose-active, consulté le 13/11/2018
- [95] Lola Del Puppo, Jean-Paul Janssens, Omar Kherad, Alain Bigin Younossian, Isabelle Frésard, Tuberculose osseuse : quand faut-il y penser ?, Revue médicale Suisse, 2016, 12, (504), p 262-265, [en ligne], <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-504/Tuberculose-osseuse-quand-faut-il-y-penser>, consulté le 28/01/2019
- [96] H. Bakdach, La place de la chirurgie dans le traitement de la tuberculose, Revue des Maladies Respiratoires, 2006, 23, (4), p 88-91, [en ligne], <https://www.em-consulte.com/rmr/article/134789>, consulté le 28/01/2019
- [97] Groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène, Prévention et prise en charge de la tuberculose en France, 2004, 144 p., [en ligne], http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2005/tuberculose_030205/rapport_tuberculose.pdf, consulté le 12/11/2018
- [98] Benoît Lechartier, Jesica Mazza-Stalder, Laurent P. Nicod, Jean-Paul Janssens, Infection latente à *M. tuberculosis*, mise à jour 2011, Revue Médicale Suisse, 2011, 7, (318), p 2289-2294, [en ligne], <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-318/Infection-latente-a-M.-tuberculosis-mise-a-jour-2011>, consulté le 13/11/2018
- [99] Haut Conseil de la Santé Publique, Enquête autour d'un cas de tuberculose – Recommandations pratiques, 2013, 93 p., [en ligne], <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=391>, consulté le 11/11/2018
- [100] OMS, Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL), 2015, 36 p., [en ligne], https://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/fr/, consulté le 19/11/2018
- [101] Drugs.com, Priftin dosage, [en ligne], <https://www.drugs.com/dosage/priftin.html>, consulté le 09/01/2019
- [102] Antibioclic, [en ligne], <https://antibioclic.com/strategie/134/1031>, consulté le 23/11/2018

- [103] WHO, *Treatment of tuberculosis - Guidelines*, 4^{ème} édition, 2010, 147 p. [en ligne], <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>, consulté le 19/11/2018
- [104] Ministère des Solidarités et de la Santé, La tuberculose, 2017, [en ligne], <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/la-tuberculose>, consulté le 25/11/2018
- [105] Centers for Disease Control and Prevention, *Tuberculosis*, 2016, [en ligne], <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/default.htm>, consulté le 12/12/2018
- [106] WHO, *Rapid advice : treatment of tuberculosis in children*, 2010, 19 p. [en ligne], <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44444>, consulté le 03/12/2018
- [107] Payam Nahid, Susan E. Dorman, Narges Alipanah, Pennan M. Barry, Jan L. Brozek, Adithya Cattamanchi, Lelia H. Chaisson, Richard E. Chaisson, Charles L. Daley, Malgosia Grzemska, Julie M. Higashi, Christine S. Ho, Philip C. Hopewell, Salmaan A. Keshavjee, Christian Lienhardt, Richard Menzies, Cynthia Merrifield, Masahiro Narita, Rick O'Brien, Charles A. Peloquin, Ann Raftery, Jussi Saukkonen, H. Simon Schaaf, Giovanni Sotgiu, Jeffrey R. Starke, Giovanni Battista Migliori, Andrew Vernon, *Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines : Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis, Clinical Infectious Diseases*, 2016, 63, (7), p e147-e195, [en ligne], <https://academic.oup.com/cid/article/63/7/e147/2196792#82765809>, consulté le 04/12/2018
- [108] AIDSinfo, *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*, [en ligne], <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>, consulté le 05/12/2018
- [109] OMS, Qu'est-ce que la tuberculose multirésistante (tuberculose-MR) et comment la combattre ?, 2018, [en ligne], <https://www.who.int/features/qa/79/fr/>, consulté le 20/01/2019
- [110] HAS, Tuberculose pulmonaire multirésistante en France, 2016, [en ligne], https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2042673/fr/tuberculose-pulmonaire-multiresistante-en-france, consulté le 21/01/2019
- [111] L'Assurance Maladie, Le traitement de la tuberculose, 2018, [en ligne], <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/tuberculose/traitement-antibiotique>, consulté le 24/01/2019
- [112] Benjamin Planquette – Medecine KB – Pneumologie, 2014, Editions Vernazobres-Grego, 514 p., Chapitre 6 – Tuberculose, p 113-142
- [113] P. Fraisse, Prévention de la tuberculose dans les lieux de soins, Revue des Maladies respiratoires, 2005, 22, (3), p 431-447, [en ligne], <https://www.em-consulte.com/rmr/article/157099>, consulté le 05/03/2019
- [114] Service Public, Maladies à déclaration obligatoire, 2018, [en ligne], <https://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/F981>, consulté le 25/01/2019
- [115] Société de Prévention de la transmission de la tuberculose en établissement de santé, Revue des Maladies Respiratoires, 2003, 20, (6), p 775-781, [en ligne], <https://www.em-consulte.com/rmr/article/143757>, consulté le 11/02/2019
- [116] Centers for Disease Control and Prevention, *Guidelines for Preventing the Transmission of M. tuberculosis in Health-Care Settings*, 2005, [en ligne], <https://www.cdc.gov/tb/publications/slidesets/infectionguidelines/default.htm>, consulté le 13/02/2019
- [117] Société de Pneumologie de Langue Française, Tuberculose et personnel exposés : prévention et surveillance, Revue des Maladies Respiratoires, 2003, 20, (6), p 770-774, [en ligne], <https://www.em-consulte.com/rmr/article/143756>, consulté le 05/03/2019

- [118] Société de Pneumologie de Langue Française, Investigations à conduire autour d'un cas de tuberculose-maladie ou de tuberculose-infection récente, Revue des Maladies Respiratoires, 2003, 20, (6), p 761-767, [en ligne], <https://www.em-consulte.com/rmr/article/143754>, consulté le 13/02/2019
- [119] PasseportSanté.net, La prévention de la tuberculose, 2011, [en ligne], <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=tuberculose-pm-prevention-de-la-tuberculose>, consulté le 10/02/2019
- [120] Claude Hengy, Le vaccin contre la tuberculose BCG SSI à nouveau disponible sous le nom de vaccin BCG AJVaccines, 2019, [en ligne], <https://www.mesvaccins.net/web/news/13239-le-vaccin-contre-la-tuberculose-bcg-ssi-a-nouveau-disponible-sous-le-nom-de-vaccin-bcg-ajvaccines>, consulté le 10/02/2019
- [121] Elisabeth Planchet, Partie 2 – Corps humain et Santé, Chapitre 5 – Le système immunitaire et le SIDA, 2014, [en ligne], http://ressources.unisciel.fr/DAEU-biologie/P2/co/module_P2_15.html, consulté le 11/02/2019
- [122] Laboratoire AJ Vaccines A/S, Vaccin BCG AJVaccines, 2019, [en ligne], <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/590-vaccin-bcg-ajvaccines>, consulté le 12/02/2019
- [123] MesVaccins.net, Tuberculose, 2018, [en ligne], <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/14-tuberculose>, consulté le 11/02/2019
- [124] Institut national de prévention de l'éducation pour la santé (Inpes), Point sur la vaccination – La tuberculose, 2013, [en ligne], inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1145.pdf, consulté le 11/02/2019
- [125] Jean-Louis Koeck, Un décret suspend l'obligation professionnelle de vaccination contre la tuberculose par le vaccin BCG, 2019, [en ligne], <https://www.mesvaccins.net/web/news/13541-un-decret-suspend-l-obligation-professionnelle-de-vaccination-contre-la-tuberculose-par-le-vaccin-bcg>, consulté le 05/03/2019
- [126] Mélanie J. Rantucci, Le dialogue pharmacien patient, Editions Pro-Officina, 2008, 344 p.
- [127] Gilles Aulagner, Jean-Louis Cazin, Béatrice Demoré, Antoine Dupuis, Philippe Fagnoni, Christine Fernandez, Samuel Limat, Pharmacie clinique et thérapeutique, 5^{ème} édition, Editions Elsevier Masson, 2018, 1160 p.
- [128] Françoise Brion, Gilles Aulagner, Pharmacie clinique à l'officine, Editions Maloine, 2018, 331 p.
- [129] D. Ferey, Conseils en pharmacie, 3^{ème} édition, Editions Maloine, 2016, 357 p.
- [130] Florence Bontemps, Le conseil à l'officine dans la poche, 10^{ème} édition, Editions Pro-Officina, 2017, 152 p.
- [131] Pharmacovigilance d'Ile-de-France, Médicaments et soleil... attention à la photosensibilisation !, 2018, [en ligne], <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/detail/items/387.html>, consulté le 11/03/2019
- [132] L'Assurance Maladie, Questionnaire d'évaluation de l'observance, 2016, [en ligne], <https://www.ameli.fr/content/questionnaire-devaluation-de-lobservance>, consulté le 20/03/2019
- [133] Line Guénette, Jocelyne Moisan, Laurence Guillaumie, L'adhésion au traitement médicamenteux – Concepts ou moyens pour l'améliorer ou la maintenir, Cahier de formation continue de l'Actualité Pharmaceutique, 2011, [en ligne], www.professionsante.ca/files/2011/11/LAP_vol19_no8_2011_10.pdf, consulté le 20/03/2019
- [134] Ordre National des Pharmaciens, L'éducation thérapeutique, 2018, [en ligne], <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/L-education-therapeutique>, consulté le 25/03/2019

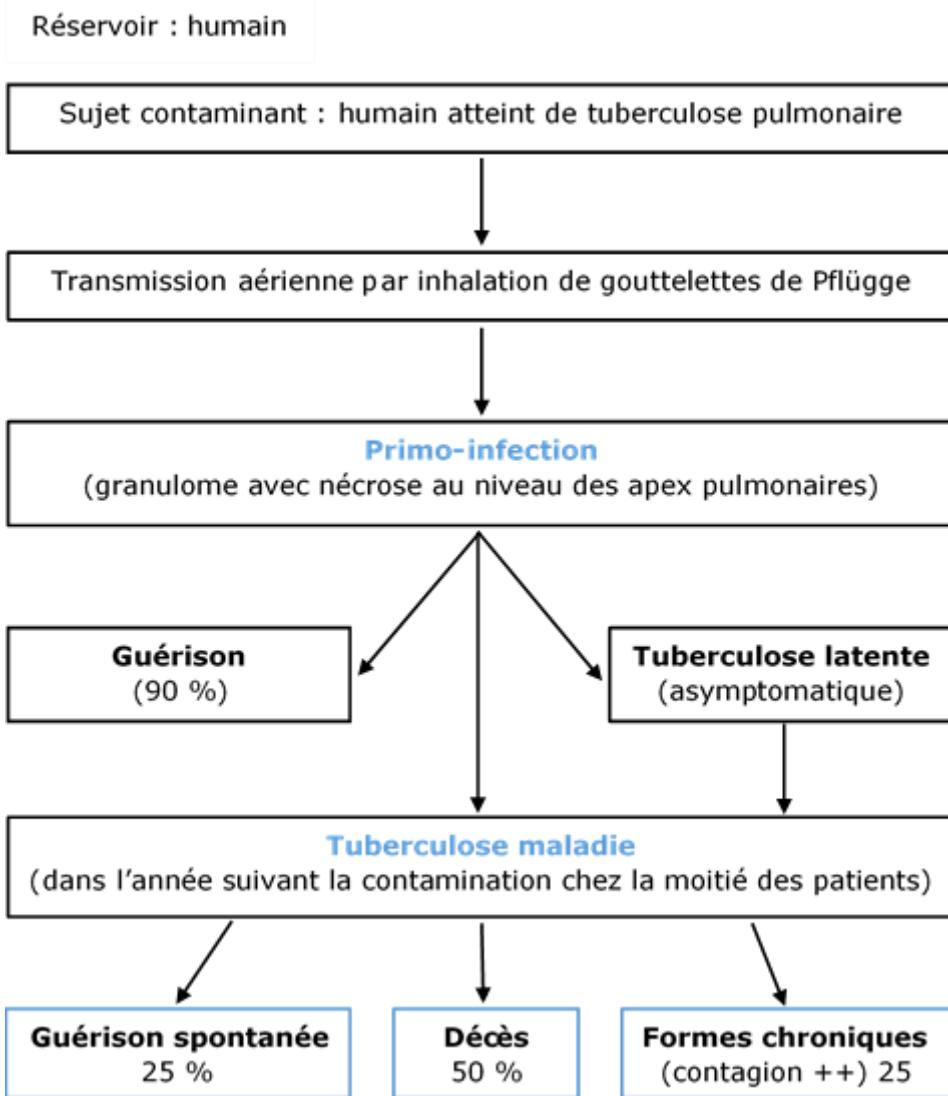
[135] HAS, Recommandations – Education thérapeutique du patient – Définition, finalités et organisation, 2007, [en ligne], https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etc, consulté le 02/04/2019

[136] HAS, L'éducation thérapeutique du patient en 15 questions-réponses, [en ligne], https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/questions_reponses_vvd.pdf, consulté le 02/04/2019

[137] HAS, Guide méthodologique – Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques, 2007, [en ligne], https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etc, consulté le 02/04/2019

ANNEXES

Annexe 1 : Histoire naturelle de la tuberculose (sans traitement) [45]



Annexe 2 : Liste des spécialités du groupe I [80]

Isoniazide seul :

- Rimifon® comprimé à 50 mg et 150 mg
- Rimifon® solution injectable, ampoules à 500 mg/5 ml
- PDP-Isoniazid® solution buvable à 10 mg/ml (ATUn)
- PMS-Isoniazid® solution buvable à 10 mg/ml (ATUn)

Rifampicine seule :

- Rifadine® gélule à 300 mg
- Rifadine® suspension buvable à 2 %
- Rifadine® poudre et solvant pour solution pour perfusion IV à 600 mg/10 ml
- Rimactan® gélule à 300 mg

Pyrazinamide seul :

- Pirilène® comprimé à 500 mg

Ethambutol seul :

- Dexambutol® comprimé à 500 mg
- Myambutol® comprimé à 400 mg
- Myambutol® solution injectable, ampoules à 1000 mg/10 ml

Rifabutine seule :

- Ansatipine® gélule à 150 mg

Associations :

- Rifater® comprimé (rifampicine 120 mg + isoniazide 50 mg + pyrazinamide 300 mg)
- Rifinah® comprimé (rifampicine 300 mg + isoniazide 150 mg)

Annexe 3 : Liste des spécialités du groupe II [80]

Streptomycine :

- Streptomycine Panpharma® poudre pour préparation injectable à 1 g

Amikacine : (hors AMM)

- Amikacine B. Braun® solution pour perfusion à 2,5 mg/ml, 5 mg/ml et 10 mg/ml
- Amikacine Mylan® poudre pour solution injectable à 250 mg, 500 mg et 1 g
- Amikacine Mylan® solution injectable à 50 mg/ml

Annexe 4 : Liste des spécialités du groupe III [80]

Moxifloxacine : (hors AMM)

- Izilox® comprimé à 400 mg
- Izilox® solution pour perfusion à 400 mg/250 ml

Lévofloxacine : (hors AMM)

- Tavanic® comprimé à 500 mg
- Tavanic® solution pour perfusion à 5 mg/ml

Ofloxacine : (hors AMM)

- Monoflocet® comprimé à 200 mg
- Oflocet® comprimé à 200 mg
- Ofloxacine Macopharma® solution injectable pour perfusion à 200 mg/40 ml
- Ofloxacine Mylan® solution injectable pour perfusion à 200 mg/40 ml
- Ofloxacine Mylan Pharma® solution injectable pour perfusion à 200 mg/40 ml

Annexe 5 : Liste des spécialités groupe IV [80]

Ethionamide :

- Trecator® comprimé à 250 mg (ATUn)

Cyclosépine :

- Cyclosépine® gélule à 250 mg (ATUn)

Acide para-aminosalicylique :

- Granupas® granulés gastrorésistants à 4 g/sachet

Annexe 6 : Liste des spécialités groupe V [80]

Bédaquiline :

- Sirturo® comprimé à 100 mg

Délamanide :

- Deltyba® comprimé à 50 mg

Linézolide : (hors AMM)

- Zyvoxid® comprimé à 600 mg
- Zyvoxid® granulés pour suspension buvable à 100 mg/5 ml
- Zyvoxid® solution pour perfusion IV à 2 mg/ml

Clofazimine : (hors AMM)

- Lamprène® capsule molle à 50 mg
- Lamprène® capsule molle à 100 mg

Amoxicilline/acide clavulanique : (hors AMM)

- Amoxicilline/Acide clavulanique Mylan® poudre pour solution injectable ou pour perfusion (IV) à 1 g/100 mg
- Amoxicilline/Acide clavulanique Panpharma® poudre pour solution injectable (IV) à 2 g/200 mg
- Augmentin® poudre pour suspension buvable en flacon nourrisson à 100 mg/12,5 mg/ml
- Augmentin® poudre pour suspension buvable en flacon enfant à 100 mg/12,5 mg/ml
- Augmentin® poudre pour suspension buvable en sachet-dose à 1 g/125 mg
- Augmentin® comprimé à 500 mg/62,5 mg
- Augmentin® poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) à 500 mg/50 mg
- Augmentin® poudre pour solution injectable ou pour perfusion (IV) à 1 g/200 mg
- Augmentin® poudre pour solution pour perfusion (IV) à 2 g/200 mg

Imipénème/cilastatine : (hors AMM)

- Tienam® poudre pour solution pour perfusion IV à 500 mg/500 mg

Méropénème : (hors AMM)

- Meronem® poudre pour solution injectable ou pour perfusion à 1 g
- Ponaxem® poudre pour solution injectable ou pour perfusion à 500 mg
- Ponaxem® poudre pour solution injectable ou pour perfusion à 1 g

Clarithromycine : (hors AMM)

- Monozeclar® comprimé à libération modifiée à 500 mg
- Zeclar® comprimé à 250 mg
- Zeclar® comprimé à 500 mg
- Zeclar® granulés pour suspension buvable à 25 mg/ml
- Zeclar® granulés pour suspension buvable à 50 mg/ml
- Zeclar® poudre pour solution à diluer pour perfusion à 0,5 g

Annexe 7 : Fiche de déclaration obligatoire [9]

République française	
Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : Hôpital/service : Adresse : Téléphone : Télécopie : Signature :	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : Hôpital/service : Adresse : Téléphone : Télécopie :
Initiale du nom : <input type="text"/> Prénom : <input type="text"/> Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Date de naissance : <input type="text"/>	
Date de la notification : <input type="text"/>	
Code postal du domicile du patient : <input type="text"/>	
Nationalité : <input type="text"/> Pays de naissance : <input type="text"/>	
Si né(e) à l'étranger, année d'arrivée en France : <input type="text"/>	
Enfant de moins de 15 ans :	
Pays de naissance des parents : père : <input type="text"/> mère : <input type="text"/>	
Antécédents familiaux (parents, fratrie) de tuberculose maladie <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas	
Profession à caractère sanitaire ou social : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas	
Si oui, préciser : <input type="checkbox"/> établissement de santé <input type="checkbox"/> en contact avec des enfants <15 ans <input type="checkbox"/> autre	
Résidence en collectivité : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas	
Si oui, préciser : <input type="checkbox"/> établissement d'hébergement pour personnes âgées <input type="checkbox"/> établissement pénitentiaire <input type="checkbox"/> centre d'hébergement collectif (foyer social, de travailleurs...) <input type="checkbox"/> autre, préciser : <input type="text"/>	
Sans domicile fixe : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas	
Contexte du diagnostic : <input type="checkbox"/> recours spontané au système de soins <input type="checkbox"/> enquête autour d'un cas <input type="checkbox"/> dépistage <input type="checkbox"/> autre, préciser : <input type="text"/>	
Date de mise en route du traitement : <input type="text"/>	
Si refus de traitement, date du diagnostic : <input type="text"/>	
Si diagnostic post-mortem, date du décès : <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Décès directement lié à la tuberculose <input type="checkbox"/> Décès non directement lié à la tuberculose <input type="checkbox"/> Lien entre décès et tuberculose inconnu	
Antécédents : Vaccination BCG chez les enfants <15 ans : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Date de la vaccination (si plusieurs vaccinations, date de la 1 ^{re}) : <input type="text"/>	
Si statut vaccinal douteux : présence d'une cicatrice vaccinale : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas	
Antécédents de tuberculose maladie traitée par antituberculeux : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si oui, année du dernier traitement : <input type="text"/>	
A compléter uniquement pour la tuberculose maladie : Localisation(s) de la tuberculose (si plusieurs localisations, cocher toutes les cases correspondantes) : <input type="checkbox"/> pulmonaire <input type="checkbox"/> neuroméningée <input type="checkbox"/> génito-urinaire <input type="checkbox"/> pleurale <input type="checkbox"/> ganglionnaire extrathoracique <input type="checkbox"/> miliary (micronodules radiographiques diffus, dissémination hématogène) <input type="checkbox"/> ganglionnaire intrathoracique <input type="checkbox"/> ostéo-articulaire <input type="checkbox"/> autre, préciser : <input type="text"/>	
Traitemen immunosupresseur : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, lequel (corticoïdes, anti-TNF...) : <input type="text"/>	
Bactériologie : Prélèvements respiratoires : (expectoration, tubage gastrique, lavage broncho-alvéolaire, aspiration bronchique) Examen microscopique (BAAR) : <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> inconnu <input type="checkbox"/> non fait Culture : <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> non faite	
Prélèvements d'autres origines : Examen microscopique (BAAR) : <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> inconnu <input type="checkbox"/> non fait Culture : <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> non faite	
Antibiogramme en début de traitement : Résistance à l'Isoniazide : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> inconnu Résistance à la Rifampicine : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 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 cerfa
N° 13351*02

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 mycobactéries 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 SU 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).

Annexe 8 : Fiche de déclaration des issues de traitements antituberculeux [9]

Fiche de déclaration des issues de traitement antituberculeux (Tuberculose maladie uniquement)

Ce questionnaire est à compléter dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic,
pour tous les cas déclarés de tuberculose.

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	Médecin ou biologiste déclarant l'issue du traitement (tampon)	Maladie à déclaration obligatoire Tuberculose N° 13351*02
Nom :	Nom :	
Hôpital/service :	Hôpital/service :	
Adresse :	Adresse :	
Téléphone :	Téléphone :	
Télécopie :	Télécopie :	
Signature :		
Initials du nom : <input type="text"/> Prénom :		
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Date de naissance : <input type="text"/>	
Date de la notification : <input type="text"/>		
Code postal du domicile du patient : <input type="text"/>		
Date de mise en route du traitement : <input type="text"/>		
Si refus de traitement, date du diagnostic : <input type="text"/>		
Si vous n'aviez pas renseigné le résultat de la culture lors de la déclaration initiale, merci de le faire ci-dessous :		
Culture en début de traitement : <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/> non faite		
<input type="checkbox"/> , Traitement achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement Date de fin de traitement : <input type="text"/>		Traitement achevé : le patient est considéré comme guéri par le médecin et a pris au moins 80 % de la dose totale prescrite du traitement
Si culture positive en début de traitement, négativation de la culture en cours de traitement : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas		
<p>Traitement non achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement car (cocher la case correspondante 2, 3, ou 4) :</p> <p><input type="checkbox"/> , Le patient est décédé pendant le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> décès directement lié à la tuberculose <input type="checkbox"/> décès non directement lié à la tuberculose <input type="checkbox"/> lien inconnu entre décès et tuberculose <p><input type="checkbox"/> , Le traitement a été arrêté et non repris car :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> diagnostic de tuberculose non retenu <input type="checkbox"/> autre raison, préciser : <p><input type="checkbox"/> , Le patient est toujours en traitement à 12 mois car :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> traitement initialement prévu pour une durée supérieure à 12 mois <input type="checkbox"/> traitement interrompu plus de deux mois <input type="checkbox"/> traitement modifié car (cocher la ou les case(s) correspondante(s)) : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> résistance initiale ou acquise au cours du traitement <input type="checkbox"/> effets secondaires ou intolérance au traitement <input type="checkbox"/> échec du traitement initial (réponse clinique insuffisante ou non-négativation des examens bactériologiques) <p>L'issue du traitement n'est pas connue car (cocher la case correspondante : 5, 6, ou 7) :</p> <p><input type="checkbox"/> , Le patient a été transféré (autre médecin, autre établissement ou structure de soins, ou autre pays)</p> <p>Dans ce cas, indiquer les coordonnées :</p> <p>- de la structure, éventuellement du pays, du transfert :</p> <p>- du médecin :</p> <p><input type="checkbox"/> , Le patient a été perdu de vue pendant le traitement (et l'est toujours 12 mois après le début du traitement)</p> <p><input type="checkbox"/> , Sans information</p>		

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

COMPRENDRE LA TUBERCULOSE

L'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde



1/4 de la population mondiale touché

Maladie infectieuse la plus meurtrière dans le monde

Une personne contagieuse non traitée peut contaminer 10 à 15 autres personnes par an.

Qu'est-ce que la tuberculose ?

La tuberculose est une **maladie infectieuse** causée par des **bactéries** appartenant au *Mycobacterium tuberculosis complex*.



Elle touche essentiellement les **poumons** mais elle peut aussi s'attaquer à d'autres parties du corps notamment les os, les reins, les ganglions, le cerveau et le larynx.

Après un premier contact avec la bactérie, la personne n'est pas contagieuse et ne présente aucun symptôme. C'est le stade d'infection. Dans la majorité des cas, le système immunitaire agit efficacement contre la bactérie et l'infection évolue vers la guérison.

Cependant, si la bactérie se développe, l'infection évolue vers la maladie. La personne a des symptômes et elle est contagieuse si les poumons ou le larynx sont atteints.

Comment se transmet-elle ?

La tuberculose est une maladie contagieuse qui se transmet par **voie aérienne** entre individus.

Lorsqu'un malade **éternue, parle ou tousse**, il projette dans l'air des gouttelettes contenant la bactérie.

Les **crachats** contiennent également des bactéries.



Qui peut être touché ?

Cette maladie est présente partout dans le monde, surtout en Asie du Sud-Est et en Afrique.

En France, elle touche surtout l'Île de France, la Guyane et Mayotte.

Elle atteint principalement les adultes mais peut aussi infecter les enfants.

Quels sont les symptômes ?

La tuberculose pulmonaire est la forme la plus fréquente et se manifeste par de la **fièvre**, des sueurs nocturnes, une **toux**, une perte de poids et une fatigue.



Quel est le traitement ?

Le traitement classique d'une tuberculose au stade de maladie consiste à prendre 4 **antibiotiques** pendant une période de 6 mois.

Ce traitement est adapté à chaque malade. Le nombre d'antibiotiques peut être réduit ou augmenté et la durée de traitement peut atteindre 12 mois.



Il est important de **suivre son traitement correctement** et de **respecter la durée prescrite**.

Un traitement mal suivi ou arrêté trop tôt peut entraîner une résistance des bactéries aux antibiotiques !



Comment prévenir sa transmission ?

Si vous avez une **forme contagieuse** de la tuberculose :

- ✓ Portez un masque de protection respiratoire lorsque vous entrez en contact avec d'autres personnes
- ✓ Limiter au maximum vos déplacements : restez dans votre chambre d'hôpital ou dans votre maison

Si vous connaissez une personne contagieuse dans votre **entourage** :

- ✓ Lavez-vous les mains fréquemment
- ✓ Portez un masque de protection respiratoire lorsque vous entrez en contact avec cette personne
- ✓ Limitez au maximum les contacts si vous êtes une personne dite « fragile » : enfant, immunodéprimée ou âgée, femme enceinte...



Il existe un vaccin, le **vaccin BCG**, qui réduit le risque d'apparition de tuberculose maladie et de formes graves de la tuberculose chez l'enfant.

Ce vaccin n'est pas obligatoire mais il est recommandé dans certains cas.

**Si vous avez des questions,
parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien !**

Annexe 10 : Fiches résumé – Les antituberculeux oraux de première ligne

Fiches résumé – Les antituberculeux oraux de première ligne – p 1/5

Isoniazide	
Spécialités	Rimifon® comprimés ou solution injectable PDP-Isoniazid® solution buvable (ATUn) PMS-Isoniazid® solution buvable (ATUn) Rifater® (en association avec la rifampicine et le pyrazinamide) Rifinah® (en association avec la rifampicine)
Posologies	4 à 5 mg/kg/jour chez l'adulte 10 à 15 mg/kg/jour chez l'enfant > 3 mois Dose maximale = 300 mg/jour Prise le matin à jeun une fois/jour
Mécanisme d'action	Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne
Activité	Bactéricide Actif sur les bacilles des macrophages et des cavernes
Effets indésirables	Hépatotoxicité Neurotoxicité : neuropathies périphériques, excitation neuropsychique Névrites optiques rétrobulbaire
Interactions médicamenteuses	<u>Associations déconseillées</u> : carbamazépine, disulfirame → Inhibiteur enzymatique
Contre-indications	Hypersensibilité connue à l'isoniazide Insuffisance hépatique sévère
Précautions d'emploi	Surveillance : bilan hépatique, examen neurologique Traitement par vitamine B6 chez les patients à risque ou carencés Peut être pris pendant la grossesse Supplémentation en vitamine B6 chez les personnes à risque (femmes enceintes et allaitantes, enfants, séropositifs, insuffisants rénaux...)

Rifampicine	
Spécialités	Rifadine® gélules, suspension buvable, solution pour perfusion Rimactan® gélules Rifater® (en association avec la rifampicine et le pyrazinamide) Rifinah® (en association avec la rifampicine)
Posologies	10 mg/kg/jour chez l'adulte 10 à 20 mg/kg/jour chez l'enfant > 3 mois Dose maximale = 600 mg/jour Forme orale : prise à jeun une fois/jour
Mécanisme d'action	Blocage de la synthèse d'ARN bactérien
Activité	Bactéricide Actif sur les bacilles des macrophages, des cavernes et des foyers caséaux Seul antituberculeux actif sur les bacilles des foyers caséaux
Effets indésirables	Hépatotoxicité Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales Réactions immunoallergiques Coloration rouge-orangée des sécrétions
Interactions médicamenteuses	<u>Associations contre-indiquées</u> : inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, inhibiteurs du virus de l'hépatite C, cobicistat, délamanid, praziquantel, voriconazole <u>Associations déconseillées</u> : nouveaux anti-coagulants oraux, antifongiques azolés, atorvastatine, simvastatine, antirétroviraux, contraceptifs oraux... → Inducteur enzymatique puissant
Contre-indications	Porphyrie Hypersensibilité aux rifamycines
Précautions d'emploi	Surveillance : NFS, plaquettes Insuffisance hépatique : bilan hépatique et adaptation des posologies Peut être pris pendant la grossesse Traitement par vitamine K1 pour la mère et le nourrisson en prévention des hémorragies maternelles et néonatales précoces pendant les dernières semaines de grossesse

Pyrazinamide	
Spécialités	Pirilène® comprimés Rifater® (en association avec la rifampicine et le pyrazinamide)
Posologies	30 mg/kg/jour chez l'adulte 30 à 40 mg/kg/jour chez l'enfant > 6 ans Dose maximale = 2000 mg/jour Une seule prise par jour
Mécanisme d'action	Inhibition de la synthèse des acides gras à chaînes courtes de la bactérie
Activité	Bactéricide Actif uniquement sur les bacilles des macrophages
Effets indésirables	Hépatite Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales Hyperuricémie : arthralgies, crise de goutte
Interactions médicamenteuses	<u>Précaution d'emploi :</u> isoniazide (addition des effets hépatotoxiques)
Contre-indications	Insuffisance hépatique Insuffisance rénale Hyperuricémie Porphyrie Grossesse (génotoxicité)
Précautions d'emploi	Toujours prescrit en association Bilan hépatique, bilan rénal et uricémie : réalisés avant le début du traitement Surveillance hépatique Adaptation de la fréquence d'administration en cas d'insuffisance rénale

Ethambutol	
Spécialités	Dexambutol® comprimés Myambutol® comprimés, solution injectable
Posologies	20 mg (25 mg)/kg/jour chez l'adulte 15 à 25 mg/kg/jour chez l'enfant > 3 mois Dose maximale = 2500 mg/jour
Mécanisme d'action	Blocage de la synthèse d'ARN bactérien
Activité	Bactériostatique Actif sur les bacilles des macrophages et des cavernes
Effets indésirables	Névrile optique rétrobulbaire : dyschromatopsie pour le rouge et vert, baisse de l'acuité visuelle, scotome central
Interactions médicamenteuses	<u>Précautions d'emploi</u> : topiques gastro-intestinaux, antiacides, adsorbants
Contre-indications	Névrile optique Hypersensibilité connue à l'éthambutol
Précautions d'emploi	Avant le traitement : bilan rénal, examen ophtalmologique Surveillance ophtalmologique Peut être pris pendant la grossesse Adaptation de la fréquence d'administration en cas d'insuffisance rénale

Rifabutine	
Spécialités	Ansatipine® gélules Uniquement chez l'adulte Chez les sujets atteints du VIH ou en cas de tuberculose multirésistante
Posologies	450 à 600 mg/jour chez l'adulte Prise à jeun le matin une fois/jour
Mécanisme d'action	Blocage de la synthèse d'ARN bactérien
Activité	Bactériostatique
Effets indésirables	Myalgies, arthralgies Rashs cutanés Modification du goût Troubles digestifs Fièvre Neutropénie, thrombocytopénie, anémie Troubles hépatiques Coloration rouge-orangée des sécrétions
Interactions médicamenteuses	<u>Associations contre-indiquées</u> : velpatasvir, saquinavir <u>Associations déconseillées</u> : posaconazole, voriconazole, contraceptifs oestroprogestatifs et progestatifs , ritonavir → Inducteur enzymatique moins puissant que la rifampicine
Contre-indications	Hypersensibilité aux rifamycines Insuffisance rénale
Précautions d'emploi	Surveillance : NFS, plaquettes, fonctions hépatiques Insuffisance hépatique : bilan hépatique et adaptation des posologies Aucune étude chez la femme enceinte et allaitante

Annexe 11 : Plan de prise des médicaments



Pharmacie X
16 Boulevard Daviers
49100 Angers
Tél : 02-41-45-90-21

Nom du patient :

Plan de prise des médicaments

Valable du/..../2019 au/..../2019



Nom du
médicament



Petit-
déjeuner



Déjeuner



Dîner



Coucher



Conseils

Pour toute information complémentaire, demandez conseil à votre pharmacien.

ABSTRACT

RÉSUMÉ

DUPONT Anaïs

TUBERCULOSE ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

En 2017, la tuberculose devient la maladie infectieuse la plus meurtrière dans le monde, passant ainsi devant le VIH/SIDA. Cette même année, elle a touché 10 millions de personnes et en a tué 1,6 million. Le principal agent responsable de cette maladie contagieuse est *Mycobacterium tuberculosis*, également appelé bacille de Koch. Il se transmet par voie aérienne lorsque le malade tousse, crache ou éternue. Les poumons sont les organes les plus touchés par cette maladie. Le traitement dure plusieurs mois et est basé sur une polyantibiothérapie, le schéma thérapeutique standard reposant sur une quadrithérapie isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide. Malgré l'adaptation du traitement à la forme de tuberculose et au profil du patient, on observe de plus en plus de cas de résistances à la maladie. Cette émergence est due, entre autres, à une interruption prématuée du traitement et à une mauvaise observance du patient. Régulièrement en contact avec le patient lors de la délivrance de médicaments, le pharmacien d'officine analyse non seulement l'ordonnance mais il s'assure aussi de la bonne observance du traitement par le patient. En ce sens, le pharmacien d'officine est un acteur essentiel dans la lutte contre la tuberculose.

Mots-clés : tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, pharmacien d'officine, rôle, infectiologie, antituberculeux

TUBERCULOSIS AND COMMUNITY PHARMACIST ROLE

In 2017, Tuberculosis became the number one infectious disease, outranking the VIH virus. The same year it infected 10 million people and killed 1.6 million. The main actor responsible of this contagious disease is *Mycobacterium tuberculosis*, also called Koch bacillus. It conveys via airways when the patient cough, spit or sneeze. Lungs are the most affected organs by this disease. The treatment takes several months and is based on a poly antibiotic therapy, the standard therapeutic pattern lays on a quadritherapy composed of isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamid. Despite adapting treatments according to the tuberculosis form and at the patient profile, we tend to observe increasing cases of resistance from the disease. This emergence is caused, amongst other things, by a premature interruption of the treatment and/or an irregular medication from the patient. Often in contact with the patient during drug delivery, community pharmacist not only analyse the prescription but he also insures the right adherence to the treatment from the patient. For this matter, community pharmacist is a key role in fighting tuberculosis.

Key words : tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, community pharmacist, role, infectiology, anti-tuberculosis

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00

