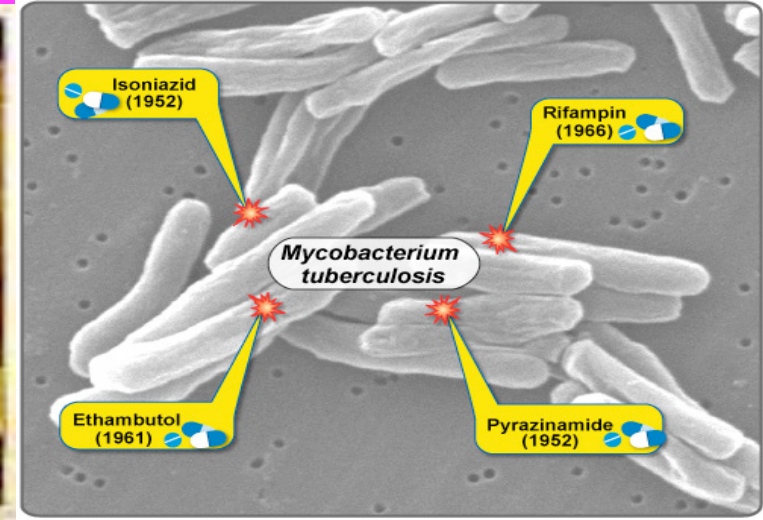
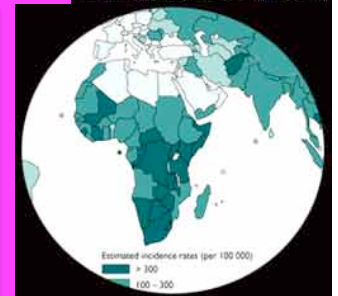


# Mycobacterium tuberculosis



## **1 – Généralités**

- Agent pathogène
- Réservoir et transmission
- Physiopathologie
- Epidémiologie
- IDR

## **2 – Clinique**

- Primo-infection tuberculeuse (PIT)
- Tuberculose-infection latente
- Tuberculose pulmonaire commune
- Miliaire
- Formes extra-pulmonaires

## **3 – Diagnostic biologique**

- Examen direct
- Coproculture
- Biochimie
- Autres examens

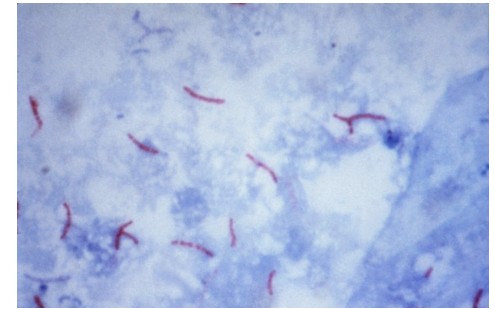
## **4 – Antibiogramme et traitement**

- Sensibilités aux ATB
- Conduite théra à tenir
- Prophylaxie

# 1 – Généralités

## ☐ Agent pathogène

- Famille des Mycobacteriaceae
- Aussi appelé bacille de Koch, agent de la tuberculose
- Plusieurs espèces : tuberculosis, africanum, bovis, lepreae, atypiques
- Bacilles **légèrement incurvés, parfois ramifiés**
- Bacille non coloré par la coloration de GRAM, mais celle de ZIEHL-NIELSEN
- **Bacille acido-alcool résistant (BAAR) (parois riche en acide mycolique)**
- **Grande résistance à des agents chimiques puissants**
  - **Sélection dans échantillons polymicrobiens**
- Non capsulé, non sporulé, immobile, Aérobie strict
- Culture lente (10-30j)



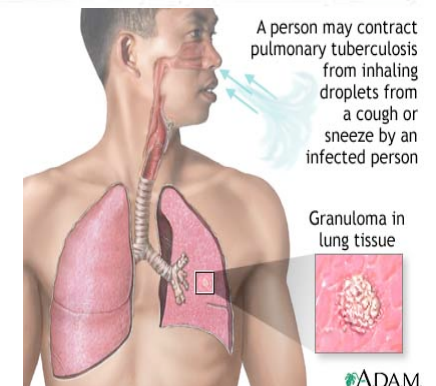
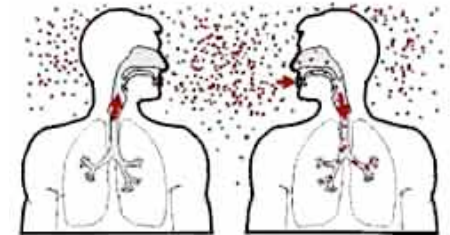
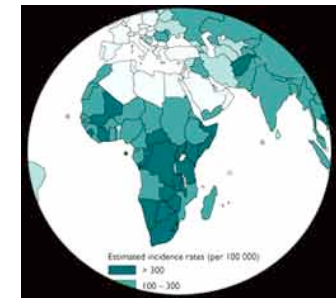
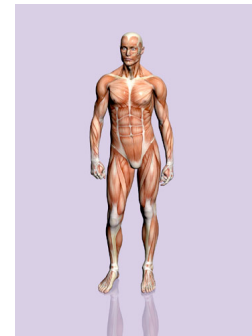
## ☐ Réservoir et transmission

### ➤ Réservoir

- Homme = réservoir majoritaire
- Présent chez l'homme et l'animal
- Afrique = réservoir principal

### ➤ Transmission

- Transmission aérienne par gouttelettes de Flügge (sécrétions bronchique)
- A partir d'un malade ou porteurs sain
- Transmission directe si lésions cutanées
- Conditions socio-économique défavorables liées au déclenchement de la maladie
- Afrique, immigrés, ID, jeune enfants, vieillards



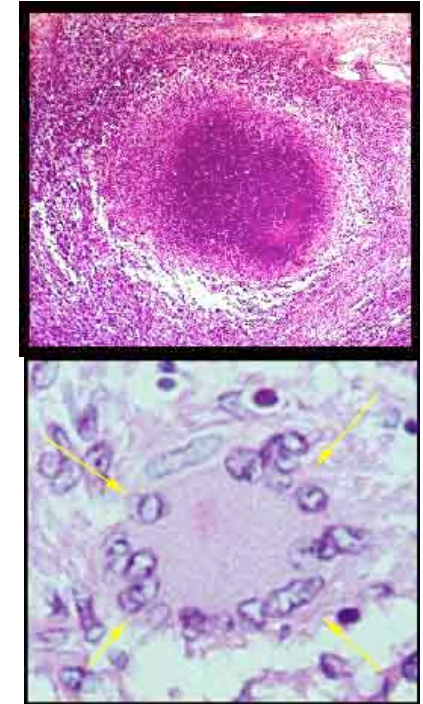
## ☐ Physiopathologie

### ➤ Primo-infection tuberculeuse

- Contamination par voie aérienne (Flügge), surtt au niveau du lobe moyen
- Bacille phagocyté par les macrophages alvéolaires
- Multiplication intra-macrophagique des bacilles
- Progression par voie lymphatique et dissémination à partir des ganglions
- Dissémination par voie bronchique dans les lobes pulmomaire
- Dissémination par voie hématogène pour donner des foyers secondaires
  - Poumons, reins, foie, os, mèninges...
  
- Développement d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire (2 à 12 sem)
  - Positivation de l'IDR (HSR)
  - Développement d'un granulôme à cellules épithélioïdes au sein du caseum
  
- Après 3 mois, les foyers peuvent se calcifier et sequestrent des bacilles « quiescents »
- Ces bacilles peuvent à n'importe quel moment se multiplier et donner la « tuberculose maladie »
- Guérison dans 95% des cas = tuberculose – infection latente

### ➤ Tuberculose maladie (5%)

- Tuberculose pulmonaire commune
  - Dissémination par voie bronchique
  - Prédominance des lésions au niveau des régions supérieures
- Caverne
  - Fait suite au ramolissement du caséum et à la fistulisation du foyer
- Pleurésie unilatérale
- Miliaire : granulome de petite taille à la radio
- Tuberculose extra-pulmonaire isolée



## ❑ Epidémiologie

- 2 millions de morts/an = 1ère cause de décès par maladie infectieuse
- Maladie des pays pauvres
- France : 17,2 / 100 000 hab (île de France et guyane++)
- Facteur de risque principal = qualité de l'immunité cellulaire
- Population à risque en France :
  - VIH++ (16% des tuberculeux sont VIH+) et ID
  - Naissance dans un pays de haute incidence
  - Grande précarité (SDF, migrants, toxicomanes, milieu carcéral)
  - Sexe masculin de plus de 65 ans, ou adulte jeune
  
- MDO
- Prévalence de BK multirésistants (Rif et INH) < 1% en France



## ❑ Intra-dermo-réaction (IDR)

### ➤ Technique

- Met en évidence une réaction d'hypersensibilité retardé apparaissant 6 à 12 semaines après contact avec les Ag mycobactériens
- 5 unités de tuberculine (Tubertest®) injectés par voie intradermique stricte à la face antérieure de l'avant bras
- Lecture à 72h par mesure du diamètre moyen de l'induration en mm

### ➤ Indications

- Enquête autour d'un cas de tuberculose
- Test de référence pour la surveillance des professionnels exposés
- Avant vaccination par le BCG (inutile chez enfant < 3 mois)

### ➤ Contre-indications

- Antécédents de réaction allergique
- IDR faite dans les 2 mois précédents



## ➤ Interprétation

- Sujet immunocompétent
  - IDR + si diamètre > 5mm
  - Un virage tuberculinique est défini par une variation d'au- 10mm entre 2 IDR de moins de 3 mois
  - En général, sont en faveur d'une tuberculose-infection :
    - Un diamètre > 10mm à distance d'une vaccination par le BCG
    - Un virage tuberculinique
  - NB : plus le diamètre est grand, plus l'infection est récente
- Sujet immunodéprimé
  - Tuberculose infection à envisager dès 5mm
- IDR faussement négative malgré une tuberculose-infection
  - Erreur technique
  - Phase anté-allergique
  - Evolution d'une maladie ou anergie tuberculinique
- Effet amplificateur (« effet booster ») : intérêt chez le sujet > 65 ans
  - 2eme IDR 1 à 2 semaine plus tard



**! Une IDR – n'élimine pas le diagnostic de tuberculose !**





## 2 – Clinique

### Primo-infection tuberculeuse

#### ➤ Clinique :

- Incubation silencieuse de 1 à 3 mois
- Svt **asymptomatique**, sinon :
  - Fièvre modérée avec AEG minime
  - Virage récent des réactions tuberculiques = **IDR +**
  - Erythème noueux, kérato-conjonctivite, pleurésie...

#### ➤ Paraclinique

- **Signes radiologiques** : chancre d'inoculation = granulome dans le lobe moyen
- ADP hilare homolatérale (atélectasie si volumineuse)
- Bacille n'est jamais isolé dans l'expectoration (sauf fistulation)

#### ➤ Evolution

- **Guérison** spontanée chez 90% des immunocopétents et 70% des VIH+
- Parfois sequelles radiologiques : calcification du nodule

### Tuberculose- infection latente

#### ➤ Dépiétée généralement à l'occasion :

- D'une enquête autour d'un cas
- D'un dépistage ou d'une surveillance chez une pop à risque

#### ➤ Diagnostiqué sur l'élimination de la tuberculose maladie

- Normalité de l'examen clinique
- Normalité de la radio thoracique
- Négativité des prélèvements bactériologiques

## ❑ Tuberculose pulmonaire commune

### ➤ Clinique

- AEG svt marquée
- Fièvre vespérale, sueurs nocturnes
- Toux prolongée, expectorations mucopurulente ou hémoptoïque
- Auscultation pulmonaire anormale

### ➤ Biologie

- Syndrôme inflammatoire
- Signes de dissémination extra-pulmonaire
  - NFS, ionogramme
  - ECBU
  - Bilan hépatique

### ➤ IDR +

### ➤ Radiologie

- Localisations / lobes supérieures
- Cavernes
- Opacités nodulaires et infiltrats

### Diagnostic :

- > Suspectée par la clinique et la radio
- > Suspicion renforcé par l'IDR
- > Confirmé par la recherche du BK



## ☐ Miliaire

### ➤ Clinique

- AEG, fièvre au long cours
- Dyspnée, toux
- Symptômes extra-pulmonaire (méningite, péricardite...)
- Généralement fatale...

### ➤ Biologie

- Syndrôme inflammatoire
- Cholestase anictérique
- Parfois pancytopénie
- Hyponatrémie

### ➤ IDR souvent – car en phase anté-allergique

### ➤ Radiologie

- Aspect de miliaire

### ➤ Bilan d'extension impératif !

- Fond d'œil
- PL
- ECG et échographie cardiaque
- Biopsie hépatique
- BK urinaires sur 3 jours...

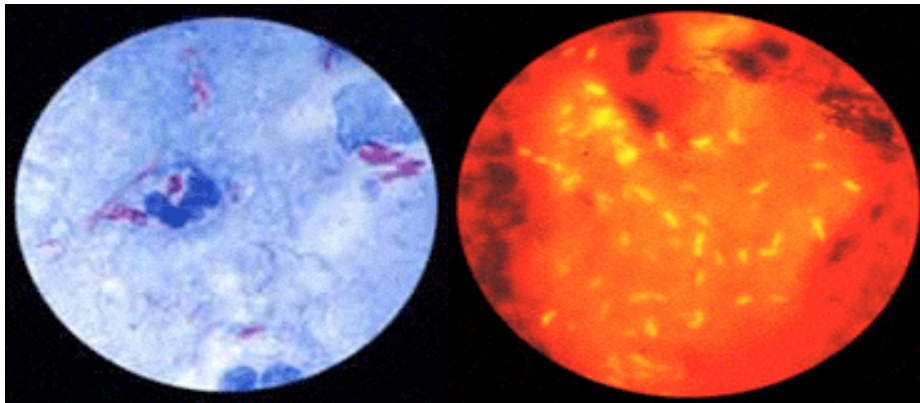
☐ Formes extra-pulmonaires (25% des cas de TB)

□ Evolution

### 3 – Diagnostic biologique

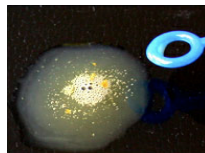
#### ☐ Examen direct

- Bacille BAAR à la coloration de **ZIEHL-NIELSEN**
- Visible aussi en fluorescence par colo à l'**auramine**
- Observation de 10' avant de rendre le résultats
- Prélèvement: (3x/j pdt 3jours)
  - Respiratoires : expectorations, tubage gastrique
  - Urinaires
  - Monomicrobiens : liquides pleuraux, LCR, pus
  - Sang
- Ttt des prélèvement
  - Centrifugation des prélèvements stériles
  - Décontamination des prélèvements par ttt chimique
  - Ensemencement ou concentration par filtration



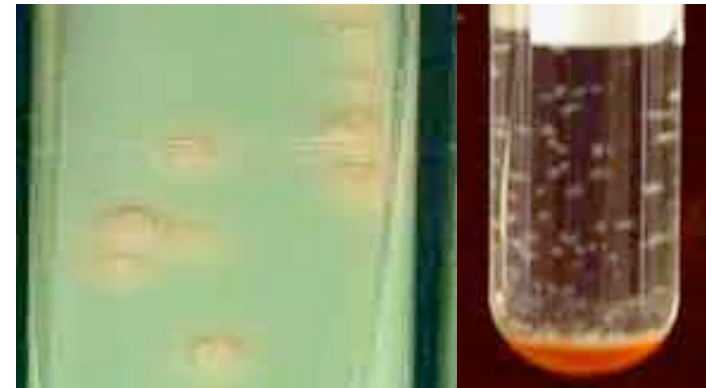
#### ☐ Biochimie

- Catalase + à 22°C
- **Nitrate reductase +**
- **Test à la niacine +**



#### ☐ Culture

- Culture très lente (10 à 30jours !)
- Ensemencement après décontamination
- Milieux spécifique
  - Milieu solide à l'œuf : Löwenstein-Jensen ou Colestos
  - **Milieu liquide avec ou sans indicateurs de croissance**
  - **Milieux observés 2 x / sem pdt 3 mois**
  - Colonies rugueuses en « chou fleur »



#### ☐ Autres méthodes

- PCR(24h !), hybridation / sonde GENPROBE® +++
- Recherche d'Ag par agglutination sur bille de latex





## 4 – Traitement

### ❑ Sensibilité / Résistance aux ATB

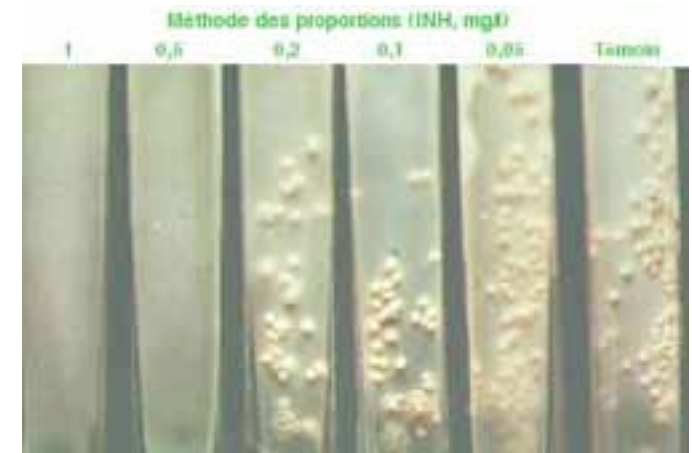
#### ➤ Sensibilités naturelle

- *Sensible aux principales familles d'ATB*

#### ➤ Résistances acquises

- *Rare résistances à la Rifampicine, ethambutol et INH*
- *Surveillance des souches INH et Rif résistantes*
- *La quadri-thérapie limite fortement les résistances en France.*

ATBG obligatoire  
3 semaines de plus !



## ❑ Conduite thérapeutique à tenir

### ➤ Traitement médicamenteux

- Isoniazide (INH) : 5mg/kg/j pdt 6mois + vit B6
  - Rifampicine : 10mg/kg/j pdt 6mois
  - Ethambutol : 15mg /kg/j pdt 2mois
  - Pyrazinamide : 20 mg/kg/j
  - Streptomycine, Amikacine, FQ si multiR+
- 
- RIFINAH® =Rif + INH
  - RIFATER® = Rif + INH + pyr
  - RIMSTAR® = Rif + INH + pyr + Eth
- 
- trithérapie (isoniazide, rifampicine et pyrazinamide) pendant 2 mois suivie d'une bithérapie (isoniazide-rifampicine) de 4 mois.

## □ Prophylaxie

➤ Isolement des malades et recherche des sujets contacts

➤ Vaccination : le BCG

- Vaccin vivant = souche de *M. bovis* atténué
- Non obligatoire depuis 2007 sauf en Guyane et île de France
- Prévention de méningite tuberculeuse du NN
- Risque d'abcès et complications si admin IM
- Contre-indiqué si ID

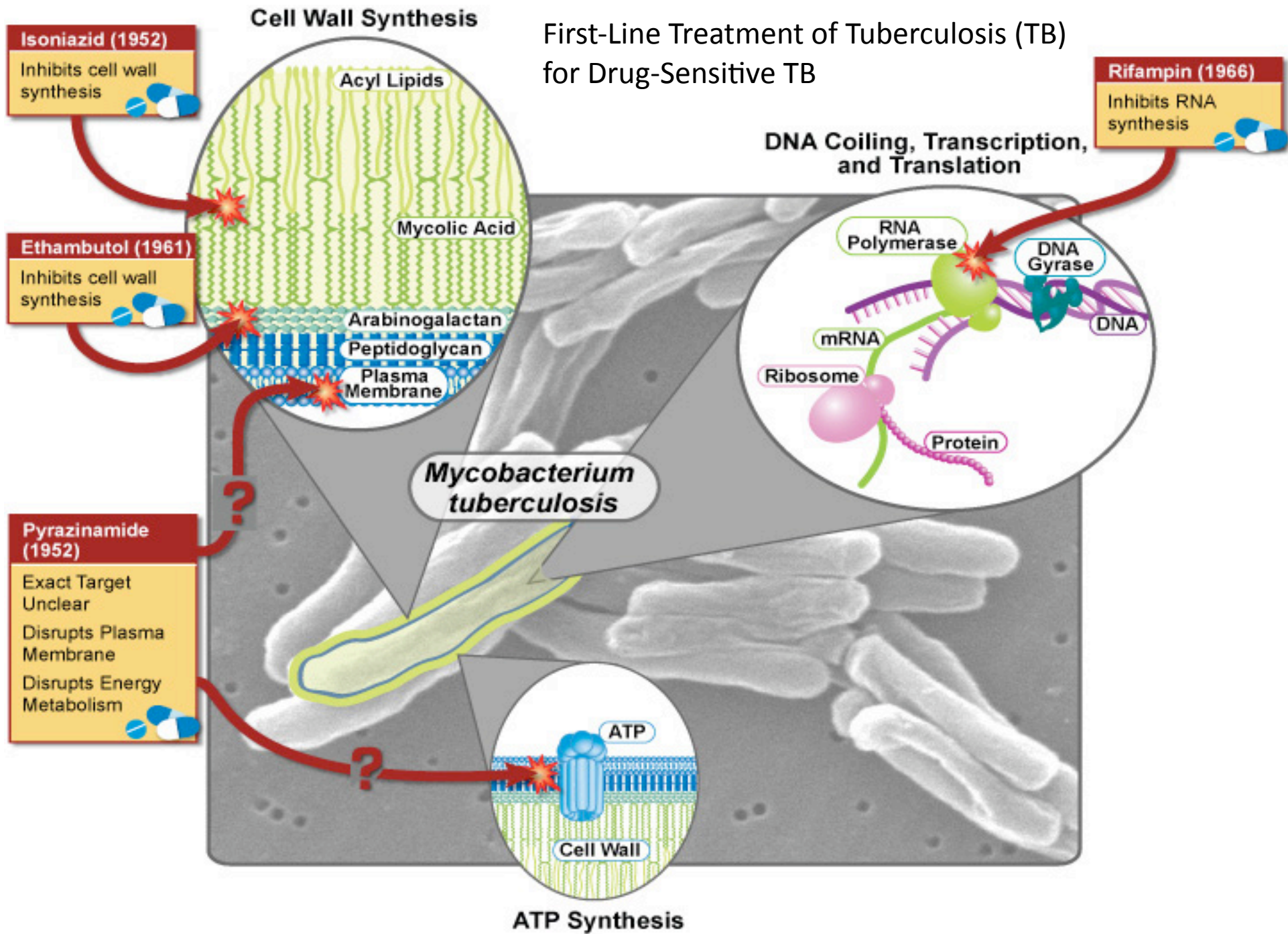
➤ Chimioprophylaxie des sujets contact

- INH + Rifampicine ---> 3 à 6 mois !
- Notamment en Afrique

➤ MDO !

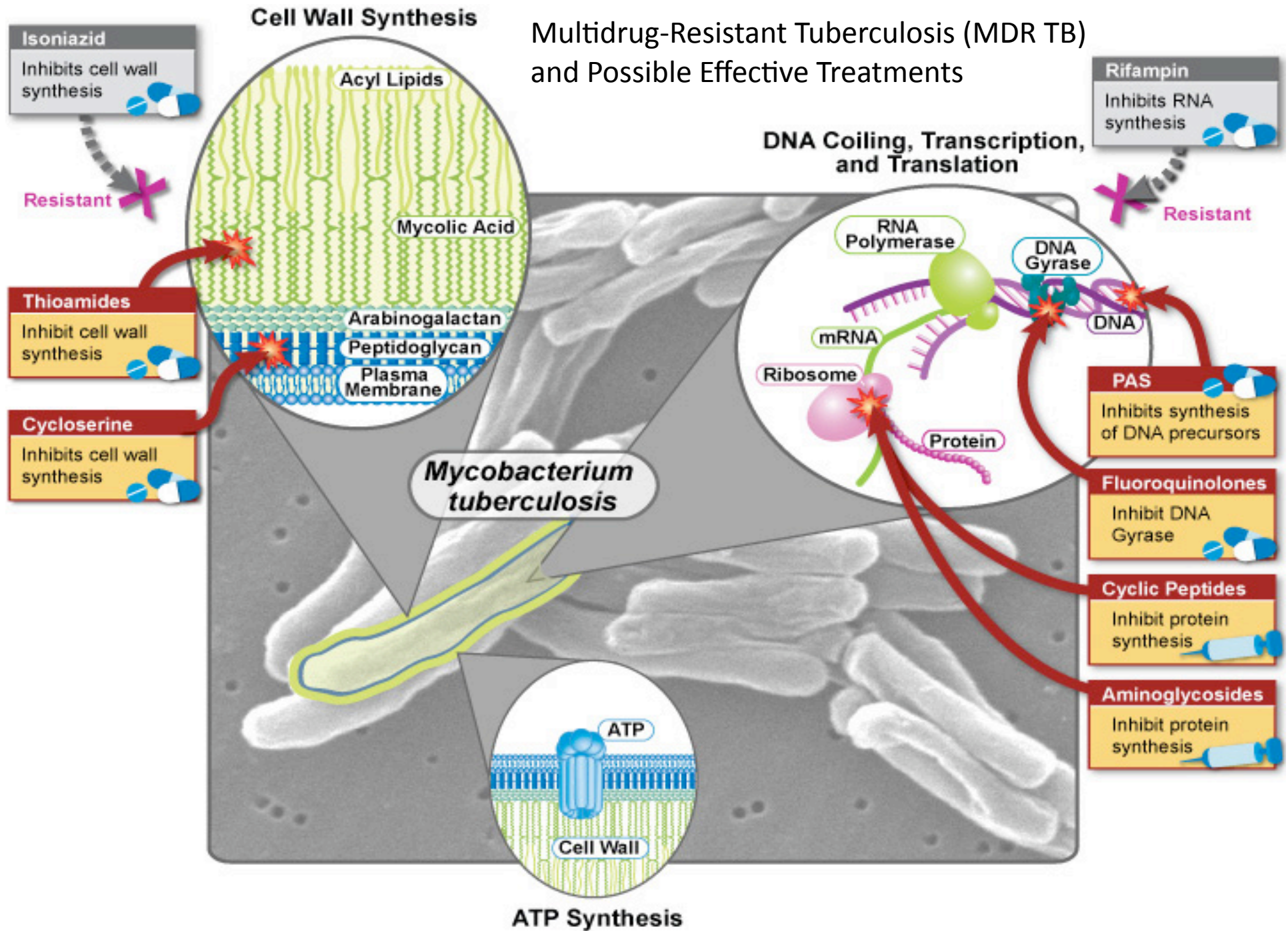


# First-Line Treatment of Tuberculosis (TB) for Drug-Sensitive TB

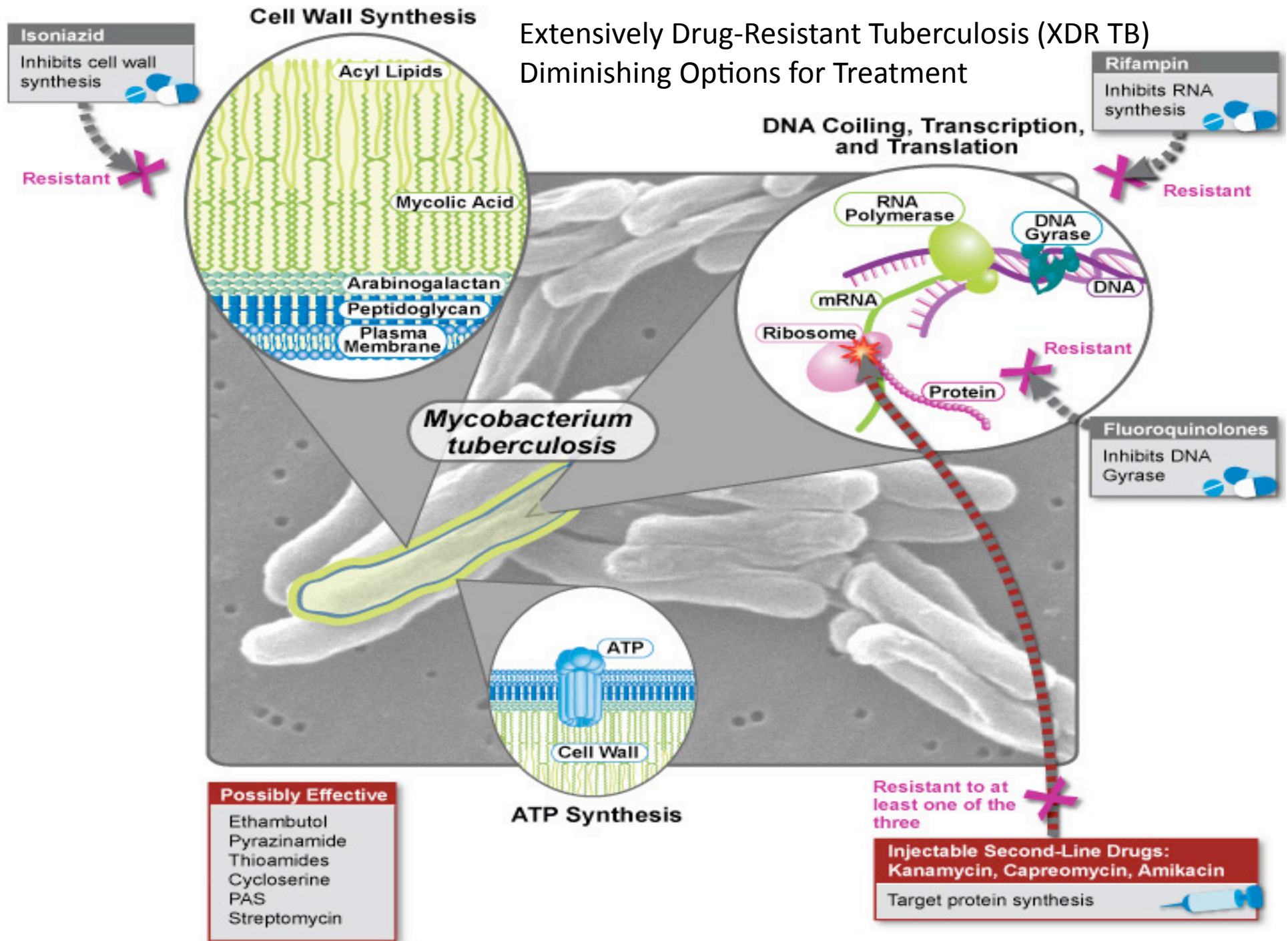




# Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR TB) and Possible Effective Treatments



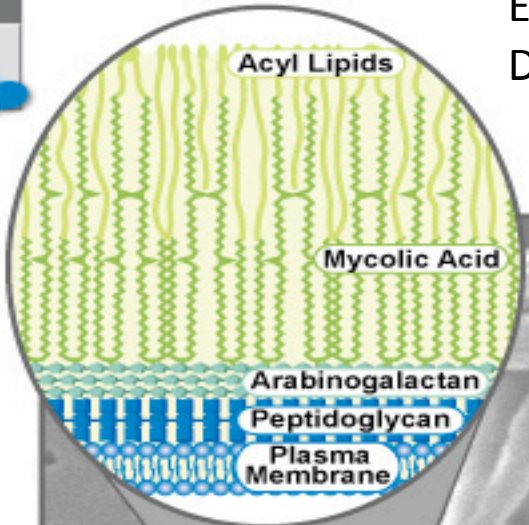
# Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR TB) Diminishing Options for Treatment



**Isoniazid**  
Inhibits cell wall synthesis

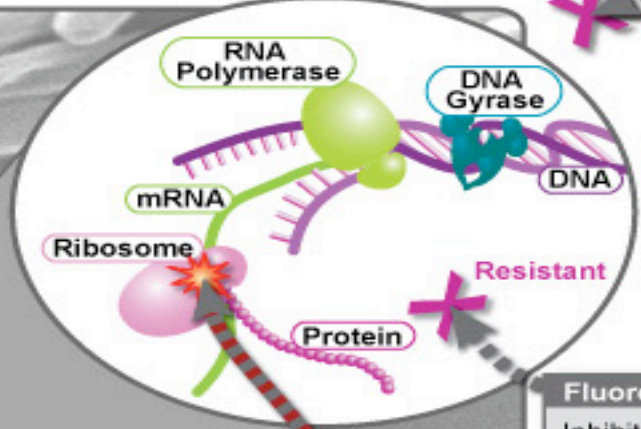
Resistant

## Cell Wall Synthesis



*Mycobacterium tuberculosis*

## DNA Coiling, Transcription, and Translation



**Rifampin**  
Inhibits RNA synthesis

Resistant

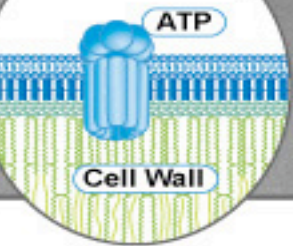
**Fluoroquinolones**  
Inhibits DNA Gyrase

Resistant

Resistant to at least one of the three

**Injectable Second-Line Drugs:**  
Kanamycin, Capreomycin, Amikacin  
Target protein synthesis

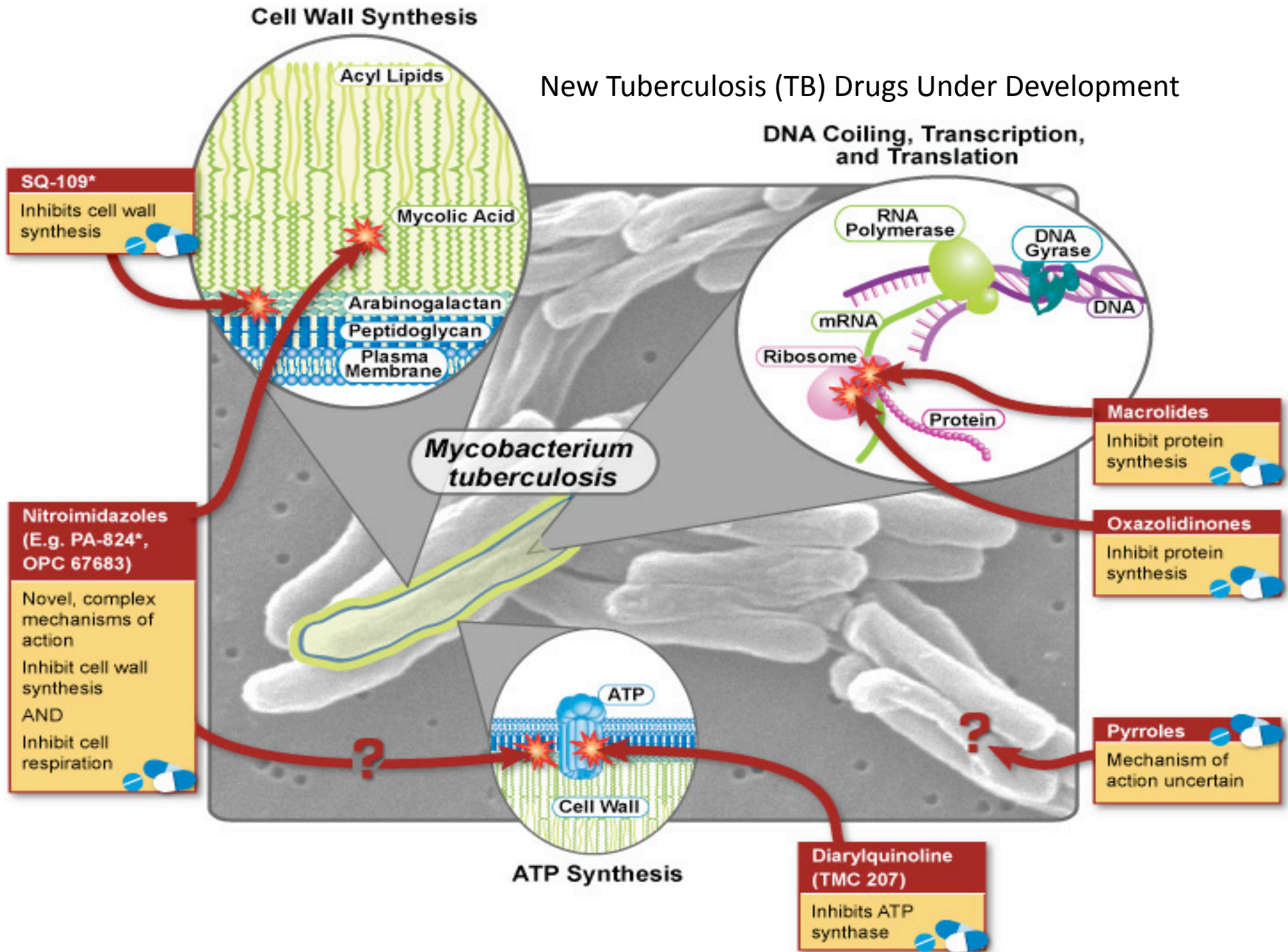
**Possibly Effective**  
Ethambutol  
Pyrazinamide  
Thioamides  
Cycloserine  
PAS  
Streptomycin

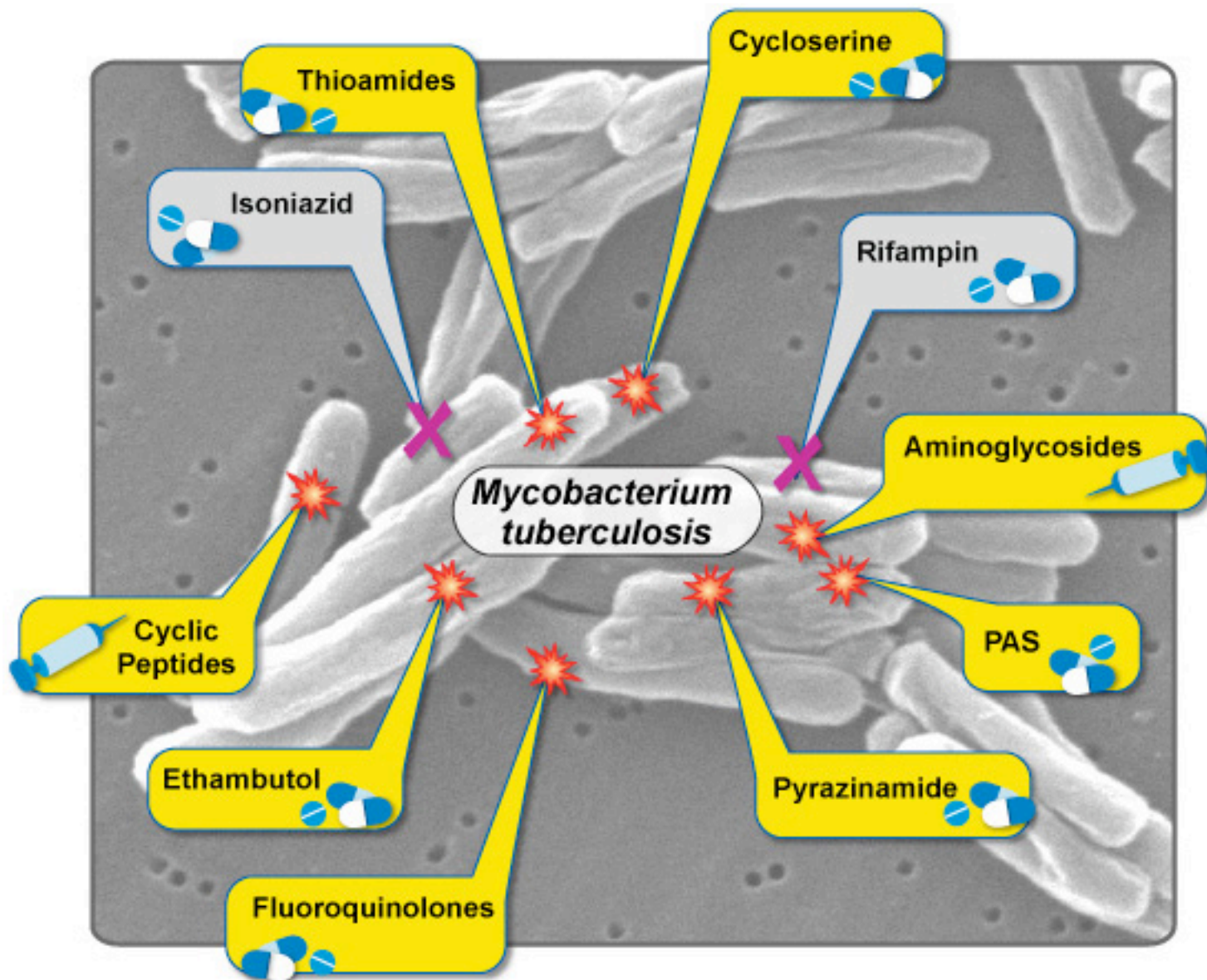


## ATP Synthesis



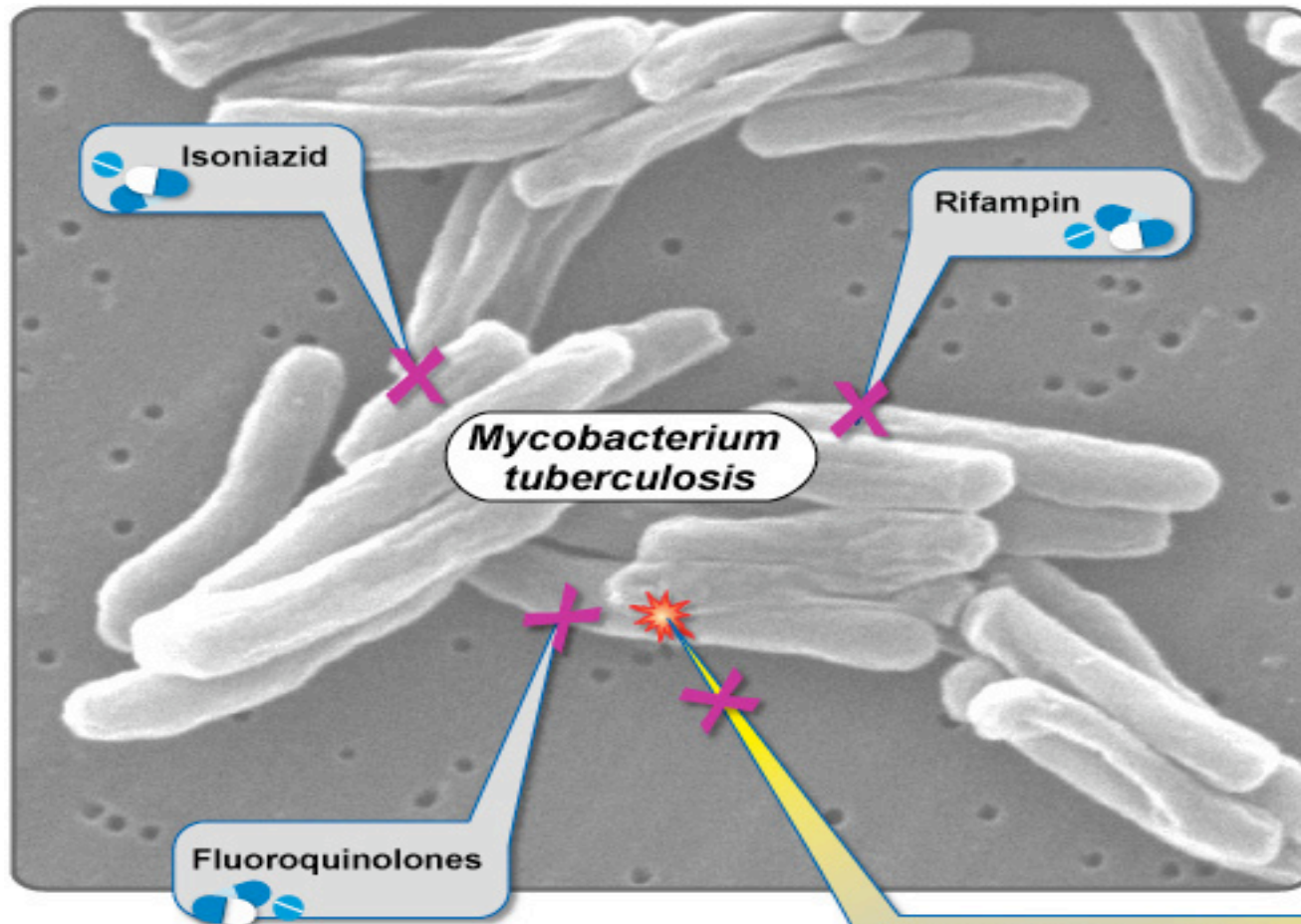
# New Tuberculosis (TB) Drugs Under Development





**X** Bacteria are resistant to this drug





**X** Bacteria are resistant to this drug

#### Possibly Effective

Ethambutol  
Pyrazinamide  
Thioamides  
Cycloserine  
PAS  
Streptomycin

#### Injectable Second-Line Drugs:

Kanamycin  
Capreomycin  
Amikacin

Resistant to at least one of the three

