

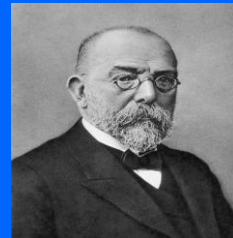
Université FERHAT ABBES de Sétif
Faculté De Médecine

Cours de 4^{ème} année (Module de pneumologie)

Tuberculose pulmonaire commune

Professeur : A.MOUMENI

Docteur : A.MAROUANI



Robert Koch

DEFINITION

- La tuberculose est une maladie infectieuse transmissible liée à la présence d'une mycobactérie (tuberculosis=bacille de Koch, plus rarement bovis, africanum)
- La principale localisation de l'infection est pulmonaire mais peut être aussi : pleurale, ganglionnaire, osseuse
- La transmission de la tuberculose pulmonaire se fait par voie aérienne.
- L'homme constitue le principal réservoir de bactéries (bacille de Koch)

Bactériologie

- Mycobactéries typiques de la tuberculose humaine : on distingue 3 espèces:
 - Mycobacterium tuberculosis (bacille de Koch) : le plus fréquent
 - Mycobacterium africanum
 - Mycobacterium Bovis
- moins fréquents

**Évoquer le diagnostic?
(SUSPICION)**

I. les facteurs de risque?

- Conditions socio-économiques défavorables.
- Notion de contagé tuberculeux.
- Les âges extrêmes.
- La malnutrition..
- Le tabagisme, l'alcoolisme , la toxicomanie
- L'immunodépression iatrogène (corticothérapie au long cours, chimiothérapie anti cancéreuse,immuno-suppresseurs)
- Tares: diabète, insuffisance rénale, insuffisance hépatique ,infection VIH

II. Signes cliniques

- Début progressif

- Signes généraux:

Syndrome phtisigène +++ :

- Asthénie: physique et intellectuelle, adynamie.
- Anorexie, amaigrissement.
- Sueurs nocturnes , profuses, inondant le corps.
- Fièvre : souvent modérée ,augmentant la nuit ,elle est parfois plus élevée ,oscillante durant des semaines

II. Signes cliniques

- Signes fonctionnels :

- **Toux rebelle** : signe le plus précoce , d'abord sèche et quinteuse , puis elle devient productive .
- **Expectoration**: muco-purulente ;
Une expectoration importante correspond à l'excavation des lésions caséuses
- **Hémoptysie , douleur thoracique ...**

II. Signes cliniques

- Signes physique :

Généralement absents

Syndrome de condensation

Syndrome d'épanchement pleural liquidien

III. Signes radiologiques

- Caverne tuberculeuse
- Infiltrats
- Forme ulcéro-nodulaire
- Lésions excavées
- Lésions séquellaires
- Fibro-thorax
- Lésions associées:
Pleurésie
Adénopathies médiastinales

-Segment
postérieur du lobe
supérieur

-Segment supérieur
du lobe inférieur
(Fowler)

Confirmer le diagnostic?

- Les prélèvements respiratoires à la recherche de mycobactéries reposent principalement sur l'examen de l'expectoration.
- *Mycobacterium tuberculosis* n'est pas un germe commensal des voies aériennes supérieures : sa découverte dans une expectoration signe la tuberculose

- **Diagnostic positif = examen bactériologique :**

- Examen direct (coloration de Ziehl Nelson)
- Culture de BK (milieu spécifique de Löwenstein Jensen)

= Prélèvement : du crachat, ou par tubage gastrique si le patient n'a pas d'expectorations

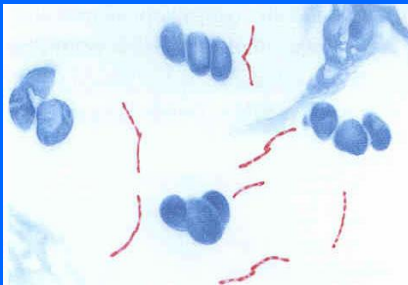
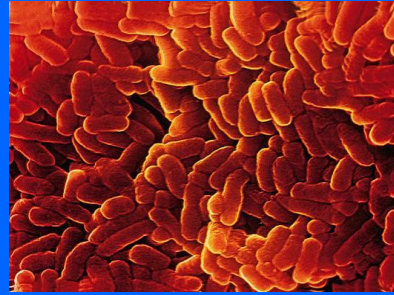
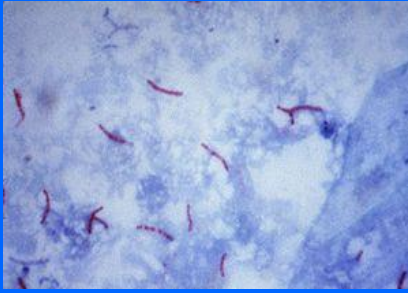
Examen microscopique:

- Les mycobactéries sont des bacilles rectilignes, à bout arrondi.
- De 2 à 5 μ de long et de 0.3 à 2 μ de largeur.
- Immobiles.
- faiblement colorées au Gram.
- Asporulées et non-capsulées.
- Elles possèdent beaucoup de lipides (Acides gras mycolique)

BAAR = Bacille Acido -Alcool Résistant

- La coloration spécifique se fait par le **Ziehl Nielsen** qui comporte 3 étapes, la fushine – acide et alcool – bleu de méthylène.
- = Les BAAR se colorent en rouge ou en rose foncé sur un fond de bleu.
- Il existe une autre coloration à l'**Auramine** , basée sur les mêmes propriétés, très utiles dans le cadre des grands prélèvements (enquête.) . Les BAAR sont examinés au microscope sous fluorescence, colorés en jaune vert sur un fond noir.

- **Examen direct:** microscopie optique après coloration de **Ziehl Nelson**



Culture:

- Les mycobactéries sont des aérobies strictes.
- Leur multiplication est très lente, 3 à 4 semaines pour *M. tuberculosis* .
- Ils se divisent au bout de 20 ou de 24 heures. .
- Exigeant: ont besoin d'éléments nutritifs spéciaux, Asparagine ou acide glutamique, sels, Albumine , Glycérol pour *M. tuberculosis* . la température de croissance est de 35-37° et le pH à 6.8-7.,
- Colonies Eugoniques = en choux-fleur de coloration crème beige.

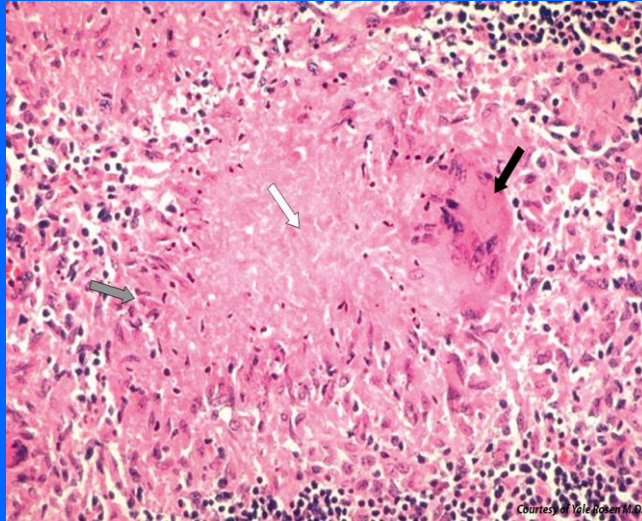
Remarque:

- Il existe différents milieux de culture
 - 1- Milieux solides: **Milieu de Lowenstein Jensen**
 - 2- Milieux transparents: 7H10 et 7H11.
 - 3- Milieux liquides: Milieu de *Sauton* (poussée en 8 à 10 jours)

- **Culture de BK** sur un milieu spécifique de Lowenstein Jensen : aspect en choux-fleur de coloration crème beige.



- **Examen Histologique** : granulome épithelio-giganto cellulaire avec nécrose caséuse au centre



PRINCIPES GENERAUX DU TRAITEMENT

- Bactéries à multiplication lente = traitement long (06 mois).
- Risque d'émergence de bacilles résistants= Poly thérapie (plusieurs drogues).
- Bacille a multiplication intra cellulaire = drogue capable de pénétrer dans la cellule.

PRINCIPES GENERAUX DU TRAITEMENT

- La chimiothérapie antituberculeuse a pour but de guérir les patients de façon définitive , mais elle est également un moyen de tarir la source de contamination bacillaire pour l'entourage du malade.

Médicaments utilisés

- La chimiothérapie antituberculeuse a pour but de guérir les patients de façon définitive , mais elle est également un moyen de tarir la source de contamination bacillaire pour l'entourage du malade.

Bilan pré-thérapeutique

- Avant la mise en route du traitement antituberculeux ,il convient de :
 - Rechercher des antécédents de tuberculose .
 - Rechercher une notion de résistance en cas d'antécédent de tuberculose
 - Rechercher des tares associées : diabète , éthylisme, cancer , insuffisance rénale ,insuffisance hépatique , infectionVIH ...

Bilan pré-thérapeutique

- Réaliser un bilan biologique pré thérapeutique : NFS, glycémie , chimie des urines, bilan rénal ,bilan hépatique , sérologies HIV,HCV,HBS ...
- Rechercher des contre-indications ou des précautions d'emploi du traitement : traitements médicamenteux associés (AVK, corticoïdes, antiépileptiques , oestroprogestatifs ...) qui pourraient gêner la mise en route du traitement .

La Rifampicine

- Médicament majeur , Bactéricide
 - Anti tuberculeux puissant
 - Stérilisant
 - Capable de prévenir l'émergence de BK résistant lorsqu'il est associé a :E,S,Z
- Posologie quotidienne:
 - 8-12(10)mg/kg
- Forme et dosage:
 - Cp ,gélule: 150mg,300mg

• Pharmacocinétique

- **Résorption** : Bonne par voie orale. Pic sanguin en 2 à 4 heures, si elle est absorbée à jeun et à distance des repas.
- **Diffusion** : Sa fixation aux protéines plasmatiques est de 75%. La diffusion est excellente .
- **Transformation** : La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique . Elle peut augmenter le catabolisme hépatique de certains médicaments associés et compromettre leur efficacité (quelques cas de grossesse survenant malgré une contraception oestroprogestative.
- **Élimination** : La rifampicine subit une élimination biliaire et un cycle entérohépatique, elle est contre-indiquée en cas d'obstruction complète des voies biliaires. l'urine (20%), la salive, les larmes, tous colorés en rouge orangé.

ISONIAZIDE (INH)

- Médicament majeur, Bactéricide .
 - Anti tuberculeux puissant
 - Stérilisant
 - Capable de prévenir l'émergence de BK résistant lorsqu'il est associé a :E,S,Z
- Posologie quotidienne:
 - 4-6(5)mg/kg
- Forme et dosage:
 - Comprimé: 100mg,300mg

• Pharmacocinétique

Résorption : Résorption orale très bonne, taux sériques maximum atteints entre 1 à 2 heures.

Diffusion : Excellente du fait de la petite taille de la molécule :

- Dans les liquides : pleural, céphalo-rachidien...
- Dans tous les organes : foie, rein, cerveau, poumon....

Transformation : Elle est réalisée essentiellement au niveau du foie par acétylation, le dérivé acétylé est inactif. L'acétylation est variable selon chaque individu et dépend de la constitution génétique : acétylateurs rapides, acétylateurs lents.

Conséquences pratiques : certains effets secondaires sont plus fréquents chez les acétylateurs lents (surdosage).

Elimination :

- * par voie urinaire sous forme active 10 à 30%
- * par voie biliaire sous forme métabolisée

STREPTOMYCINE

Bactéricide .

- Anti tuberculeux puissant .
- Stérilisant .
- Agit sur les BK extra cellulaires a multiplication rapide.

• Posologie quotidienne:

• 12- 18 (15)mg/kg

• Forme et dosage:

• Ampoule: 1g.

PYRAZINAMIDE (Z)

- Bactéricide .
- Anti tuberculeux puissant
- Stérilisant
- Agit sur les BK intra cellulaires a multiplication lente.
- Capable de prévenir l'émergence de BK résistant lorsqu'il est associé a :E,S,Z

• Posologie quotidienne:

• 20 - 30 (25)mg/kg

• Forme et dosage:

• Comprimé: 400 mg.

Pharmacocinétique

- **La résorption** digestive est importante 80% et rapide, le pic des concentrations sanguines se situe entre 2 et 4h.
- **La diffusion:** il diffuse bien dans tous les tissus est en grande partie transformé en un métabolite actif (acide pyrazinoïque).
La demi-vie du pyrazinamide est d'environ 9 heures
- **L'élimination** : rénale.

ETAMBUTOL (E)

- Médicament bactériostatique .
- Stérilisant
- Capable de prévenir l'émergence de BK résistant lorsqu'il est associé a : R,INH

- Posologie quotidienne:
- 15 - 20 (15)mg/kg

- Forme et dosage:
- Comprimé: 400 mg.

• Pharmacocinétique

- **La résorption** digestive est importante 80% et rapide, le pic des concentrations sanguines se situant entre 2 et 4h.
- **La diffusion** est intéressante : les taux tissulaires pulmonaires peuvent atteindre 5 à 9 fois les concentrations sériques.
Au niveau du LCR les concentrations atteignent la moitié de la concentration sérique.
L'éthambutol diffuse dans le placenta mais non dans le lait maternel.
- **L'élimination** s'effectue essentiellement par une voie urinaire sous forme active (80%) et par les fèces (20%)

• Formes associées

Associations de médicaments	Dosage par comprimé
Rifampicine + Isoniazide (RH)	150mg +75mg
Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide (RHZ)	150mg +75mg +400 mg
Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide + Etambutol (RHZE)	150mg +75mg +400 mg+ 275mg
Rifampicine + Isoniazide + Etambutol (RHE)	150mg +75mg + 275mg

Les médicaments de Réserve

- Ces médicaments sont moins actifs et plus toxique .
- **Indication:**
 - Tuberculose multi résistante (R,INH)
 - tuberculose chronique

Médicament de Réserve	Posologie	Forme , Dosage
Ethionamide (ET)	10 -20 (15) mg/kg	comprimé 250mg
Ofloxacin (O)	8 – 12 (10) mg/kg	comprimé 200mg
Kanamycine (K)	12 -18 (15) mg/kg	Ampoule 1 gr
Cycloserine (C)	10 -15 (15)mg/kg	Comprimé 250mg

Régimes thérapeutiques

Régime de 1ère ligne

1. 2mois RHZE/ 4mois RH = 06mois de traitement

- Tuberculose pulmonaire TPM+
- Tuberculose extra pulmonaire TEP sévère (méningite, miliaire, péricardite, vertébrale , rénale)

2. 2mois RHZ / 4mois RH = 06mois de traitement

- Primo infection patente
- tuberculose extra pulmonaire simple

Régime de 2ème ligne

- 2 RHZES /1RHZE /5RHE = 8 mois de traitement

- Traitement des rechutes
- Traitement de la reprise évolutive
- Traitement des échecs

Régime de 3 ème ligne

- ET,O,K,Z,C (4-6 mois) / ET, Z,O (18 mois)

- Traitement de la tuberculose multi résistante
- Traitement des formes chroniques.

- La souche de *M. tuberculosis* sont en général sensibles aux anti bacillaires.

- Il existe 2 types de résistances:

I. la résistance acquise (après traitement)

II. la résistance transmise ou primaire (sujet sain contaminé par des germes résistants d'un malade bacillifère.)

= D'où l'intérêt de pratiquer un test de sensibilité aux antibiotiques antituberculeux afin de corriger éventuellement le schéma thérapeutique.

EFFETS SECONDAIRES MINEURS

- **Les troubles digestifs:**

nausées, anorexie, vomissements = traitement symptomatique.

- **Les troubles cutanés:**

érythème localisé, prurit isolé = anti histaminique.

- **Une sensation d'engourdissement ou de striction de vertige** = diminuer la dose de la streptomycine.

- **Euphorie ou insomnie**
= diminuer la dose de INH.
- **Neuropathie sensitive** des mbr inferieurs = INH
- **Des arthralgies**
= aspirine (Pyrazinamide)
- **L' apparition ou l'aggravation**
Surveillance (rifampicine)

LES EFFETS SECONDAIRES majeurs

- **Les accidents cutanés:**
Hypersensibilité généralisée
= arrêt du trt , surveillance, réintroduction progressive du trt.
- **Les accidents sanguins:**
Anémie hémolytique, purpura thrombopénique =arrêt définitif du traitement.

- **Les accidents hépatiques:**

Cytolyse ,cholestase

= arrêt du traitement jusqu'à normalisation du bilan biologique
puis réintroduction du traitement .

- **Les accidents neurologiques et sensoriels:**

(surdité, vertige sévère)=arr t de la streptomycine.

- **Accident rénal majeur:**

Anurie =arr t définitif de la rifampicine et la streptomycine +
dialyse.

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

1. Observance +++

2. Tolérance (effets secondaires)

**3. Efficacité (examen bactériologique
négatif)**

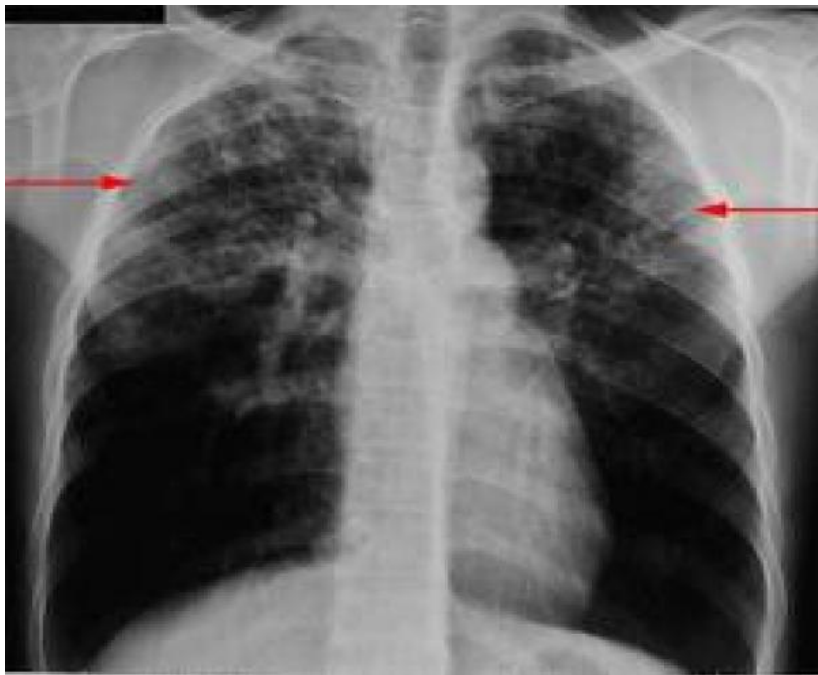
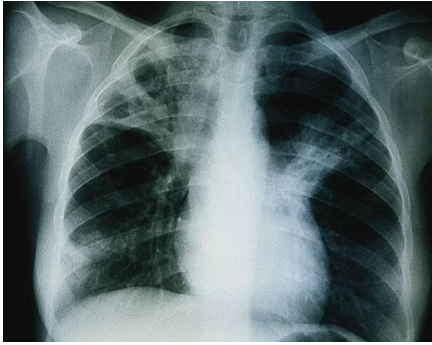
Évolution

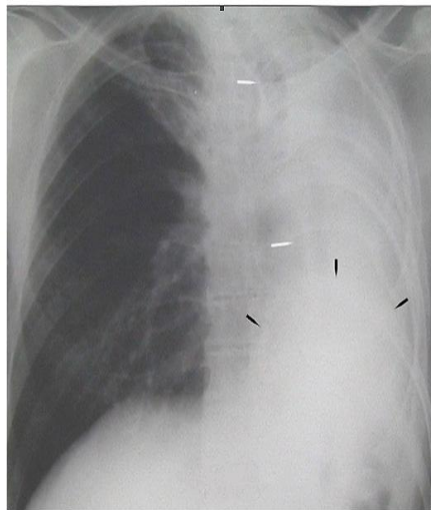
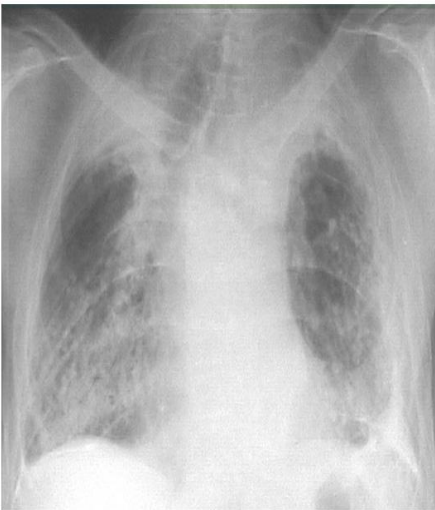
Le traitement adapté et correctement suivi permet la guérison de quasiment toutes les tuberculoses- maladies :

- La fièvre tombe en quelques jours sauf dans les formes graves ou elle peut perdurer plusieurs semaines
- La toux cesse en quelques jours
- L'asthénie et les sueurs nocturnes peuvent persister plus longtemps.
- La reprise du poids est rapide le premier mois

Évolution

- La négativation des expectorations est obtenu avant le deuxième mois
- En cas de persistance de bacilles dans l'expectoration ,il faut rechercher :
 - Une mauvaise observance du traitement
 - Une résistance bactérienne
 - Une autre pathologie associée et méconnue







ECN
www.fascicules.fr

