



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2018**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

***THESE***

Présentée et soutenue publiquement

le 23 mai 2018, sur un sujet dédié à :

**PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS  
TUBERCULEUSES ET CONSEILS A  
L'OFFICINE**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Floriane HOCQUAUT

née le 22 novembre 1992

**Membres du Jury**

Président et Directeur de thèse : Pr. Raphaël DUVAL

Professeur des universités

Juges : Mme Catherine LAURAIN  
M. Julien GRAVOULET  
M. Antoine SAUCE

Praticien hospitalier  
Pharmacien d'officine et enseignant  
Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2017-2018

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen/Directrice des études**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Président, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsables de la filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

**Responsables de la filière Industrie**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsables de la filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

Raphaël DUVAL

**Responsable Pharma Plus ENSGSI**

Igor CLAROT

**Responsable de la Communication**

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage**

François DUPUIS

**Responsable ERASMUS**

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

**MAITRES DE CONFERENCES  
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Michel JACQUE  
 Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

Jean-Claude CHEVIN  
 Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Jean-Louis MONAL  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

*Section  
 CNU\**

*Discipline d'enseignement*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
-----------------	----	---------------------------

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

### **ENSEIGNANTS (suite)**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

## SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**De honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».



## REMERCIEMENTS

A **Mr Duval,**

Vous m'avez fait l'honneur de présider et diriger ma thèse.

Je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apporté pour l'aboutissement de mon travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

A **Mme Laurain,**

Je suis très honorée de votre présence et je vous remercie du temps que vous me consacrez pour juger mon travail.

Veillez trouvez ici le témoignage de ma gratitude.

A **Mr Gravoulet,**

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de participer et de juger ma thèse ainsi que de votre disponibilité.

Veillez trouvez ici l'expression de mon profond respect.

A Mr **Antoine Sauce,**

Pour avoir accepté immédiatement ma demande pour faire partie de mon jury de thèse. Merci.

A mon **Papa**, à ma **Maman**,

Pour tout votre amour, pour m'avoir soutenu tout le long de mes études, sans qui je n'aurais jamais pu arriver jusque là. Merci pour tout. Je vous aime.

A ma sœur **Mélanie**,

Pour avoir été à mes côtés durant ces années de pharmacie. On aura passé nos études supérieures ensemble. Et pour tout ce qu'on a déjà partagé. Soit sûre de ma profonde affection.

A toute ma **famille : grands-mères (et grands-pères de là-haut), tantes, oncles, cousins et cousines....**

A **Jérôme**,

Pour tout l'amour que tu me donnes chaque jour et pour tout le soutien que tu m'as apporté jusque là. De tout mon cœur je te remercie. Je t'aime.

A ma **belle-famille**,

A mon Pimousse !

Et à tous ceux que je n'ai pas cité...

# SOMMAIRE

<b>Liste des abréviations</b> .....	14
<b>Liste des figures</b> .....	15
<b>Liste des tableaux</b> .....	17
<b>Introduction</b> .....	18
<b>I. Histoire de la tuberculose</b> .....	20
1. Apparition des premiers cas.....	21
2. Origine du nom.....	21
3. Découverte du bacille de Koch.....	22
3.1 Biographie de Robert Koch.....	22
4. Le Bacille de Calmette et Guérin (ou BCG).....	23
5. Traitement.....	24
5.1 Pratiques ancestrales.....	24
5.2 La recherche d'antibiotiques.....	24
6. A travers les âges.....	25
<b>II. Epidémiologie</b> .....	27
1. Dans le monde.....	28
2. En Europe.....	29
3. En France métropolitaine et DOM-TOM.....	30
4. Causes et facteurs de risque.....	32
4.1. Association au VIH.....	32
4.2. Les prisonniers.....	34
4.3. Immigration.....	34
5. Déclaration obligatoire des cas en France.....	35
5.1. Définition d'un cas.....	35
5.2. Signalement.....	35
5.3. Notification.....	36
5.4. Notion de contagion ou contagion.....	36
<b>III. Mycobacterium tuberculosis</b> .....	37
1. Généralités sur les mycobactéries.....	38
1.1 Classification.....	38
1.2. Habitat et morphologie.....	38
1.3. Vitesse de croissance.....	39
2. Structure.....	39
2.1. Enveloppe.....	40
2.1.1. Membrane plasmique.....	40
2.1.2. Paroi.....	40
2.1.3. Capsule.....	41
3. Caractères physico-chimiques.....	43
4. Contagiosité et virulence.....	43
5. Notions de génomique.....	44
<b>IV. Clinique</b> .....	45
1. Les différentes formes de tuberculose.....	46
1.1. La tuberculose pulmonaire.....	46

1.2. La tuberculose extra-pulmonaire.....	46
2. Physiopathologie de la tuberculose pulmonaire.....	48
2.1. Transmission.....	48
2.2. Incubation.....	48
3. Histoire naturelle de la maladie.....	48
3.1. Mécanismes de défense.....	49
3.2. Tuberculose latente.....	50
3.3. Tuberculose maladie.....	50
3.4. Réactivation.....	50
4. Signes cliniques de la tuberculose maladie.....	51
4.1. Généraux et pulmonaires.....	51
4.1.1 Histologie des tissus pulmonaires.....	51
4.1.1.1. Constitution du granulome.....	51
5. Radiographie.....	52
6. Evolution.....	55
<b>V. Diagnostic.....</b>	<b>56</b>
1. Bactériologie.....	57
1.1 Prélèvements.....	57
1.2. Examen microscopique.....	58
1.2.1. Coloration de Ziehl-Neelsen .....	58
1.2.2. Principe de la coloration à l'auramine ou méthode fluorescente.....	59
1.2.3. Résultats.....	60
1.3. Milieux de culture.....	60
1.3.1. Milieu de Löwenstein-Jensen.....	61
1.3.2. Autres méthodes.....	62
1.4. Identification.....	62
1.4.1. Méthodes biochimiques.....	62
1.4.2. Méthodes géniques.....	62
1.4.3. Autres méthodes.....	63
1.5. Antibiogramme.....	63
2. IDR ou Intradermoréaction.....	64
2.1. Principe .....	64
2.2. Technique.....	64
2.3. Résultats et interprétation.....	64
2.4. Tubertest .....	66
3. Test à l'interféron gamma.....	67
3.1. Indications.....	67
3.2. Principe.....	67
<b>VI. Dépistage.....</b>	<b>68</b>
1. Tests de dépistage .....	69
2. Mise en œuvre.....	69
2.1. Missions du CLAT.....	69
2.1.1. Le dépistage autour d'un cas.....	69
2.1.2. Le dépistage ciblé.....	70

2.1.3. Autres missions.....	70
3. Personnes concernées par le dépistage.....	70
3.1. Les migrants.....	71
3.2. Patient traité par anti-TNF alpha.....	71
3.3. Sujets contacts.....	71
3.4. Personnels de santé.....	71
3.5. Personnes séropositives.....	72
4. Conclusion.....	72
<b>VII. Traitement.....</b>	<b>73</b>
1. Objectifs et prise en charge.....	74
1.1 Tuberculose maladie.....	74
1.2. Tuberculose latente.....	75
2. Traitement médicamenteux de première intention par voie orale.....	76
2.1. Rifampicine.....	76
2.1.1. Mode d'action et caractéristiques métaboliques.....	76
2.1.2. Posologie.....	77
2.1.3. Mode d'administration et interactions.....	77
2.1.4. Grossesse et allaitement.....	78
2.1.5. Effets indésirables.....	78
2.2. Isoniazide .....	79
2.2.1. Mode d'action et caractéristiques.....	79
2.2.2. Posologie et mode d'administration.....	79
2.2.3. Effets indésirables.....	80
2.2.4. Grossesse et allaitement.....	81
2.2.5. Interactions médicamenteuses.....	81
2.2.6. Surveillance.....	81
2.3. Pyrazinamide .....	82
2.3.1. Mode d'action et caractéristiques métaboliques.....	82
2.3.2. Posologie.....	82
2.3.3. Effets indésirables.....	83
2.3.4. Surveillance.....	83
2.3.5. Interactions et contre-indications.....	83
2.3.6. Grossesse et allaitement.....	84
2.4. Ethambutol .....	84
2.4.1. Mode d'action et caractéristiques.....	84
2.4.2. Posologie.....	85
2.4.3. Effets indésirables.....	85
2.4.4. Surveillance.....	85
2.4.5 Grossesse et allaitement.....	86
2.5. Association d'antituberculeux .....	86
3. Résistance et médicaments de seconde intention.....	86
3.1. Résistance.....	86
3.2. Médicaments de réserve.....	87
3.3. Nouveautés.....	88
4. Prise en charge financière.....	89

<b>VIII. Prévention</b> .....	90
1. Lutte antituberculeuse.....	91
1.1. Mesures d'hygiène.....	91
1.2. Plans d'action.....	91
2. Vaccination.....	93
2.1. Recommandations.....	93
2.1.1. Généralités.....	93
2.1.2. Personnes concernée.....	93
2.2. Le vaccin BCG.....	94
2.2.1. Couverture vaccinale.....	94
2.2.2. Administration et schéma vaccinal.....	96
2.2.3. Composition.....	96
2.2.4. Efficacité.....	97
2.2.5. Disponibilité.....	97
2.2.6. Effets indésirables.....	97
2.2.7. Interactions .....	97
2.2.8. Contre-indications.....	97
2.2.9. Grossesse.....	98
2.2.10. Autres indications.....	98
2.2.11. Recherche.....	98
<b>IX. Rôle du pharmacien</b> .....	99
1. Missions.....	100
2. Exemples pratiques dans le monde.....	100
2.1. Tanzanie.....	100
2.2. Nouveau-Mexique.....	100
2.3. Montréal.....	100
3. Cas de comptoir.....	101
<b>Conclusion</b> .....	105
<b>Bibliographie</b> .....	107
<b>Annexes</b> .....	121

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b>	Acide désoxyrinonucléique
<b>ALD</b>	Affection de Longue Durée
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ARNr</b>	Acide ribonucléique ribosomique
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>BCG</b>	Bacille de Calmette et Guérin
<b>BK</b>	Bacille de Koch
<b>CLAT</b>	Centre de Lutte Antituberculeuse
<b>CMU</b>	Couverture Maladie Universelle
<b>CNR-MyRMA</b>	Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux
<b>CRAT</b>	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
<b>DDASS</b>	Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales
<b>IDR</b>	Intradermoréaction
<b>IGRA</b>	Interferon Gamma Release Assays
<b>IM</b>	Intramusculaire
<b>INRS</b>	Institut National de Recherche Scientifique
<b>ITL</b>	Infection Tuberculeuse Latente
<b>IV</b>	Intraveineux
<b>LCR</b>	Liquide Céphalo-Rachidien
<b>MDR</b>	Multidrug resistance
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PAS</b>	Acide para-aminosalicylique
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction
<b>PMI</b>	Protection Maternelle et Infantile
<b>SIDA</b>	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
<b>SPF</b>	Santé Publique France
<b>TLR</b>	Toll Like Receptor
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor Necrosis Factor alpha
<b>TOD</b>	Thérapie sous Observation Directe
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>XDR</b>	Extensively drug resistance

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Momie égyptienne [4].....	21
Figure 2 : Portrait de Robert KOCH [9] .....	22
Figure 3 : Campagne de vaccination [12].....	24
Figure 4 : Selman Abraham WAKSMAN [15].....	25
Figure 5 : Portrait de Frédéric CHOPIN [17].....	25
Figure 6 : Les sœurs BRONTË [18].....	26
Figure 7 : La tuberculose dans le monde [23].....	28
Figure 8 : Notifications et nouveaux cas de tuberculose en Europe en 2015 [26] .....	29
Figure 9 : Nombre de cas en France de 2000 à 2015 [28].....	30
Figure 10 : Nombre de cas et taux de déclaration en France en 2015 [28] .....	31
Figure 11 : Pourcentage de cas de tuberculose avec un statut séropositif documenté [31] .....	33
Figure 12 : Pourcentage de cas de tuberculose avec un statut séropositif au VIH documenté de 2004 à 2016, globalement et dans les différentes régions du monde [31] .....	34
Figure 13 : Photographie microscopique colorisée de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> [48] .....	39
Figure 14 : L'enveloppe des mycobactéries [51] .....	40
Figure 15 : Structure du peptidoglycane [53] .....	41
Figure 16 : Structure du 6,6'-trehalose dimycolate (TDM) [56] .....	42
Figure 17 : TDM d'une ostéoarthrite tuberculeuse de la hanche avec des abcès [64] .....	47
Figure 18 : Evolution des différents stades de la tuberculose .....	49
Figure 19 : Organisation d'un granulome primaire [73].....	52
Figure 20 : Radiographie frontale d'un poumon droit présentant des nodules tuberculeux [81].....	53
Figure 21 : Opacités pulmonaires [82].....	54
Figure 22 : Cavernes pulmonaires [83].....	54
Figure 23 : Coloration de bacilles de Koch par la technique de Ziehl-Neelsen [86] ...	59
Figure 24 : <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dans un frottis d'expectoration, coloré en utilisant de l'auramine fluorescente avec un contre-colorant orange-acridine [87]....	60
Figure 25 : Colonies de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> [89].....	61
Figure 26 : Mesure de l'induration produite après l'injection de tuberculine [96] .....	65
Figure 27 : Tubertest®.....	66
Figure 28 : Schéma thérapeutique standard de la tuberculose maladie chez l'adulte [109] .....	74
Figure 29 : Structure chimique de la rifampicine [116] .....	76
Figure 30 : Rifadine® 300 mg [122] .....	77
Figure 31 : Structure chimique de l'isoniazide [126] .....	79
Figure 32 : Rimifon® 50 mg [128].....	80
Figure 33 : Structure chimique du pyrazinamide [131] .....	82
Figure 34 : Pirilène® 500 mg [135] .....	83
Figure 35 : Structure chimique de l'éthambutol [137].....	84
Figure 36 : Dexambutol® 500 mg [140].....	85
Figure 37 : Rifater® [145].....	85
Figure 38 : Rifinah® [146].....	86
Figure 39 : Structure chimique de la bédaquiline [154].....	88
Figure 40 : Structure chimique du délamanid [156] .....	89
Figure 41 : Technique d'injection du vaccin BCG [175] .....	96



Figure 42 : Exemples du livret « La tuberculose » [194] .....	102
Figure 43 : Exemple de prospectus d'information proposé par l'ANSM [195].....	103

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Récapitulatif des chiffres de la tuberculose en France en 2012, 2013 et 2015.....	28
Tableau II : Interprétations du test de l'intradermoréaction.....	61
Tableau III : Couvertures vaccinales BCG confirmées et déclarées en Ile-de-France estimées chez l'enfant d'au moins 3 mois, étude VAC SIRS, 2010 .....	90
Tableau IV : Couverture vaccinale BCG à l'âge de 2 ans, en France, de 1995 à 2008 .....	90

# INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie connue depuis des siècles. Les thérapeutiques actuelles ont permis de contenir l'épidémie mais elle n'est pas éradiquée pour autant. La tuberculose demeure une maladie grave qui non soignée peut conduire rapidement au décès. Elle est un enjeu majeur de santé publique mondial. La France est également touchée. Plus particulièrement certains DOM-TOM et l'Ile-de-France en raison de conditions de vie précaires des personnes à risque et des mouvements de population dus à l'immigration.

L'émergence du SIDA et la résistance des bacilles aux antituberculeux sont de nouveaux facteurs à prendre en compte concernant la lutte contre cette maladie. La fin de l'obligation vaccinale du BCG ainsi que la pénurie de vaccins dans les officines sont également au centre des préoccupations.

L'objectif de mon travail est principalement de rappeler et réactualiser les données concernant la tuberculose et de se confronter aux problématiques actuelles. Il faut être conscient de l'enjeu mondial que cette maladie représente et des devoirs qui sont encore à accomplir pour permettre d'éradiquer peut être un jour cette menace grandissante.

Quel rôle peut jouer le pharmacien dans l'accompagnement du patient ? Peut-il contribuer de part ses connaissances à orienter, éduquer et suivre le patient afin d'optimiser sa prise en charge ?

Mon travail s'articule autour de 9 axes principaux :

Dans un premier temps sera retracée l'histoire la tuberculose puis son épidémiologie.

La bactérie *Mycobacterium tuberculosis* responsable de la tuberculose sera par la suite détaillée.

J'aborderai également d'autres aspects plus pratiques comme le diagnostic, le dépistage ainsi que la clinique dans les parties suivantes.

Une attention particulière sera portée aux différents traitements existants.

La prévention fera l'objet d'une huitième partie qui concerne la lutte contre la tuberculose et notamment le sujet capital de la vaccination.

Enfin, j'évoquerai le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette pathologie en m'appuyant sur quelques cas cliniques.

# I. HISTOIRE DE LA TUBERCULOSE

## **1. Apparition des premiers cas**

Les maladies infectieuses, dont fait partie la tuberculose, ont fait leur apparition il y a environ 10000 ans avant notre ère lors des prémices de l'agriculture [1]. La tuberculose serait issue de la domestication des bovins [2].

D'après la littérature, les premiers cas retrouvés sont des momies égyptiennes datées de 3000 ans avant J.-C. La tuberculose a été évoquée en Chine, retrouvée en Inde mais aussi dans le Nouveau Monde par l'auscultation d'une momie précolombienne [3]. La tuberculose s'est ensuite propagée avec le regroupement des populations et l'immigration.



**Figure 1 : Momie égyptienne [4]**

## **2. Origine du nom**

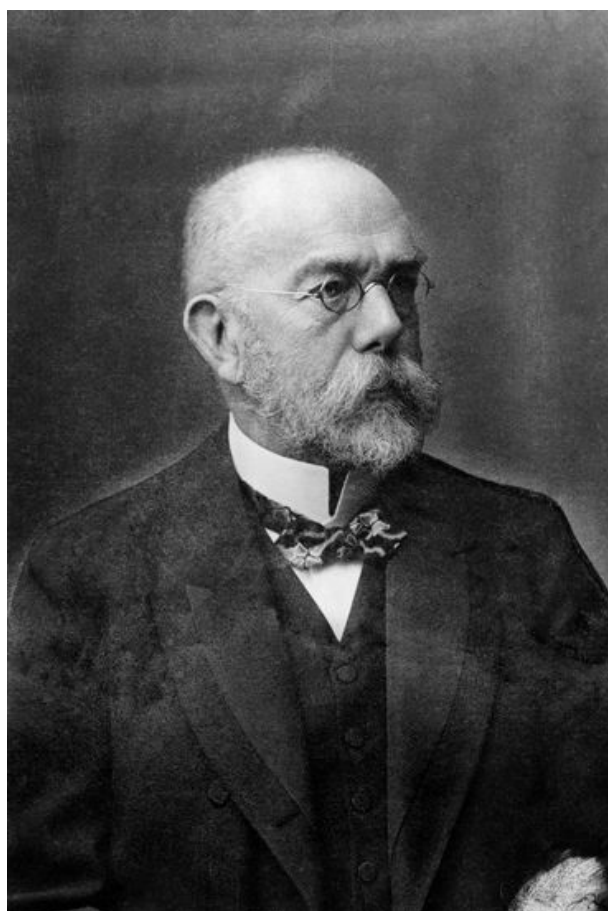
La tuberculose a longtemps été appelé phtisie, nom donné par Hippocrate, ce qui signifie dépérissement en grec. Elle se nomma aussi « peste blanche » ou encore « consumption » [5].

Franciscus de le Boë nomme en 1679 « tubercules » les nodules pulmonaires, caractéristique clinique de la maladie. Ces « tubercules » proviennent du latin « tuberculinum » signifiant un petit nodule ferme [6]. Le mot « tuberculose » ne sera employé qu'à partir de 1834 par Johann Lucas Schönlein [3].

### **3. Découverte du bacille de Koch**

Robert Koch, en 1882, étudie la tuberculose sur des tissus provenant de différents animaux dont des bovins. C'est à partir de ces diverses études qu'il démontra que la tuberculose est liée à une infection par une bactérie, un bacille, nommé le bacille de Koch pour lui rendre hommage. Les différentes espèces de cette bactérie n'ont pas encore été distinguées à cette époque [7]. Le caractère contagieux de la bactérie avait déjà été démontré par le médecin Jean-Antoine Villemin en 1865 par l'inoculation de la tuberculose de l'Homme à un lapin [8].

#### **3.1 Biographie de Robert Koch**



**Figure 2 : Portrait de Robert KOCH [9]**

Robert Koch est né le 11 décembre 1843 à Clausthal en Allemagne. Son père était ingénieur dans l'activité minière. Il est le troisième de sa fratrie constituée de treize enfants.

A 19 ans, il rentre à l'Université de Göttingen où il obtient son diplôme en médecine en 1866.

Par la suite, il obtiendra un poste d'assistant à l'hôpital de Hambourg puis dans une institution à Langenhagen pour des enfants arriérés mentaux. Il ouvre en complément son cabinet de médecin de campagne.

C'est dans un hôpital à Mayence qu'il devient médecin militaire. Durant cette période, il se confrontera à diverses maladies dont la variole ou encore la typhoïde.

En 1872, il accède à la fonction de médecin de district attaché au service de la santé publique.

Il découvre l'étiologie de la maladie du charbon en 1873 grâce à plusieurs recherches effectuées dans son laboratoire à domicile.

En 1880, il dirige le Laboratoire de bactériologie à Berlin.

En 1881, il se lance dans la recherche sur l'étiologie de la tuberculose. Pour cela, il travaille sur des tissus de cobayes infectés et utilise divers moyens de coloration et de culture pour isoler la bactérie [5]. Le 24 mars 1882, il annonce enfin la découverte du bacille de la tuberculose devant l'auditoire de la Société de physiologie de Berlin.

En juin 1882, il est nommé conseiller du gouvernement impérial.

De 1883 à 1884, Robert Koch décide d'étudier le choléra pour compléter ses recherches sur les maladies infectieuses.

En mai 1885, il devient professeur à l'Université de Berlin et directeur d'un Institut d'hygiène le 1<sup>er</sup> juillet 1885.

Des nouvelles recherches sur la tuberculose sont entreprises par la suite. Robert Koch pense avoir trouvé un moyen de lutter contre cette maladie avec la tuberculine. Cela restera un échec. Cette substance restera néanmoins un moyen diagnostique utilisé encore de nos jours.

En 1891, il devient directeur de l'Institut des maladies infectieuses à Berlin.

Il est nommé membre étranger à l'Académie des sciences de Paris en 1902.

Trois ans plus tard, il reçoit le prix Nobel de médecine pour ses travaux sur la tuberculose.

Il meurt le 27 mai 1910 à 67 ans [10].

#### **4. Le Bacille de Calmette et Guérin (ou BCG)**

Un vaccin fera l'objet de recherches importantes après la découverte de la bactérie. Albert Calmette (1863-1933) médecin et bactériologiste et, Camille Guérin (1872-1961), docteur vétérinaire, ont collaboré depuis 1897. Ils affirment que l'inoculation de quelques bacilles tuberculeux vivants atténués dans l'organisme permet de prévenir la tuberculose [11]. La première vaccination a pu se faire en 1921 à un nouveau-né. Le résultat tombe, la tuberculose ne s'est pas développée chez ce dernier. C'est alors que d'autres injections chez des nourrissons seront pratiquées avec des résultats très concluants [3]. C'est un premier pas vers une future vaccination de masse.





**Figure 3 : Campagne de vaccination [12]**

## **5. Traitement**

### **5.1 Pratiques ancestrales**

Dès l'Antiquité, des prières et des incantations étaient récitées pour prendre en charge le patient atteint de la maladie. Chacun avait sa propre méthode. Le malade devait boire son urine chez les Chinois ou encore inhaler des déjections brûlées. Bien plus tard, des saignées étaient pratiquées. L'ingestion de lait de femme était notamment recommandée ainsi que les boissons alcoolisées [3].

Au XIXe siècle, les malades étaient isolés dans des sanatoriums. Ces établissements spécialisés dans le traitement de la tuberculose proviennent du botaniste allemand Hermann Brehmer (1826-1889) [5]. Les antituberculeux n'existant pas encore, seule cette cure dans les sanatoriums pouvait permettre leur « guérison » [4]. De plus, elle permettait de se reposer et de suivre une alimentation équilibrée.

Dans l'Ontario en 1898 puis dans tout le Canada en 1919, la collapsothérapie était aussi pratiquée. Cette technique consistait à détendre les poumons en y injectant de l'air [13].

### **5.2 La recherche d'antibiotiques**

La pénicilline, découverte en 1928 par Sir Alexander Fleming, n'a pas d'action sur le bacille de Koch. Le microbiologiste américain Waksman et son équipe ont travaillé sur des *Actinomyces* et en ont isolé l'actinomycine puis la streptothricine et enfin la streptomycine en 1943. L'usage chez des patients tuberculeux prouva l'efficacité de la streptomycine [14]. Néanmoins, des résistances apparaissent très tôt. C'est alors que l'isoniazide, plus efficace que la streptomycine, sera ensuite utilisée à partir de 1952; le pyrazinamide en 1954, et la rifampicine à partir de 1963 [5].

L'utilisation conjointe de ces antituberculeux permet de lutter contre la tuberculose [3].

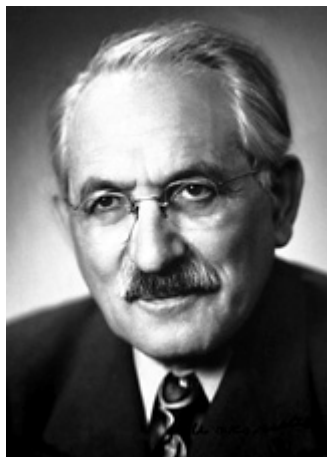


Figure 4 : Selmán Abraham WAKSMAN [15]

## **6. A travers les âges**

La tuberculose est étudiée depuis la Grèce antique, notamment par Hippocrate. Du Moyen-âge au XVIIe siècle, la peste était la maladie qui préoccupait le plus les populations. On se souciait peu de la tuberculose.

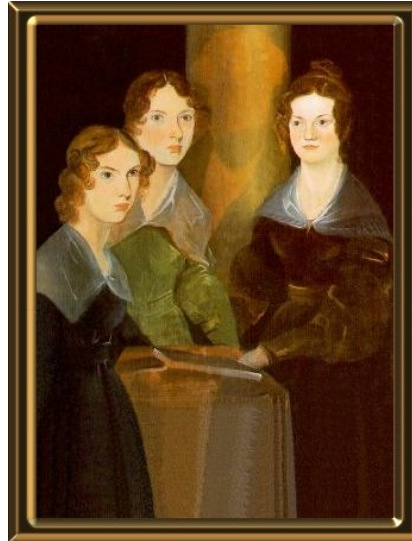
Au XVIIIe siècle, Laënnec puis Villemin se sont intéressés à la tuberculose. Longtemps, les scientifiques hésitèrent entre le caractère héréditaire ou transmissible de la maladie [5].

Au XIXe siècle, la tuberculose était vue comme la maladie de l'industrialisation et de la misère financière et sociale. Les conditions de vie sociales et économiques ont un réel impact. Au début de ce siècle, elle était même associée au romantisme [16].

De célèbres contemporains en sont décédés : Frédéric CHOPIN (Figure 5), les sœurs BRONTË (Figure 6), Franz KAFKA... [5] et elle fut présente chez les soldats durant la guerre de 1914-1918.



**Figure 5 : Portrait de Frédéric CHOPIN  
[17]**



**Figure 6 : Les sœurs BRONTË  
[18]**

Suite à la découverte du bacille, du vaccin et des traitements pour lutter contre la tuberculose, les cas de patients atteints par cette maladie ont diminué. Mais selon certaines études, une augmentation de 16 à 18% a été retrouvée depuis 1985 pour les Etats-Unis par exemple. D'autre part, de nombreuses souches multirésistantes aux anti-infectieux utilisés contre la tuberculose sont découvertes. Les chiffres en France sont plus faibles. La majorité des patients atteints de tuberculose se trouvent dans le Tiers-Monde. Les conditions de vie précaires dans ces pays font partie des facteurs de risque d'infection par le bacille de Koch. De plus, depuis l'émergence du SIDA, de nombreuses co-infections tuberculose-VIH sont recensées. [3] Nous détaillerons plus amplement ces sujets dans la partie « Epidémiologie » qui va suivre.

## II. Epidémiologie

## 1. Dans le monde

Selon l’OMS, en 2014, 9.6 millions d’individus ont contracté la tuberculose. En 2015, ce sont 10.4 millions d’individus dont 1.4 millions qui en sont décédés [19;20].

Un tiers de la population mondiale serait infecté par le bacille causant la tuberculose. En moyenne, 8 millions de personnes développent la maladie et 2 millions en décèdent chaque année [21].

C’est en Asie où se trouve le plus de cas déclarés. Néanmoins, c’est en Afrique où l’incidence est la plus forte. Dans les pays de l’Afrique subsaharienne elle est généralement supérieure à 500 sur 100 000 habitants [22]. L’Afrique et l’Asie du Sud-Est restent donc les régions les plus touchées (Figure 7).

### La tuberculose dans le monde

Quelque 2 à 3 milliards de personnes sont infectées par des germes dormants, seuls 5 à 15% développeront la maladie

En 2015

**10,4 millions de cas**

**1,8 million de morts**

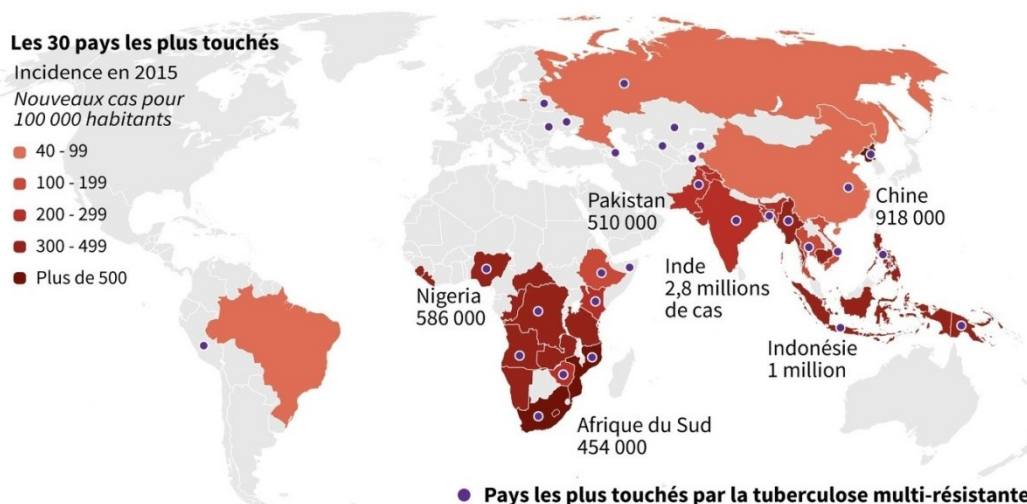
**480 000 cas de tuberculose multi-résistante**

#### Les 30 pays les plus touchés

Incidence en 2015

Nouveaux cas pour 100 000 habitants

- 40 - 99
- 100 - 199
- 200 - 299
- 300 - 499
- Plus de 500



Source : OMS, rapport 2015

Figure 7 : La tuberculose dans le monde [23]

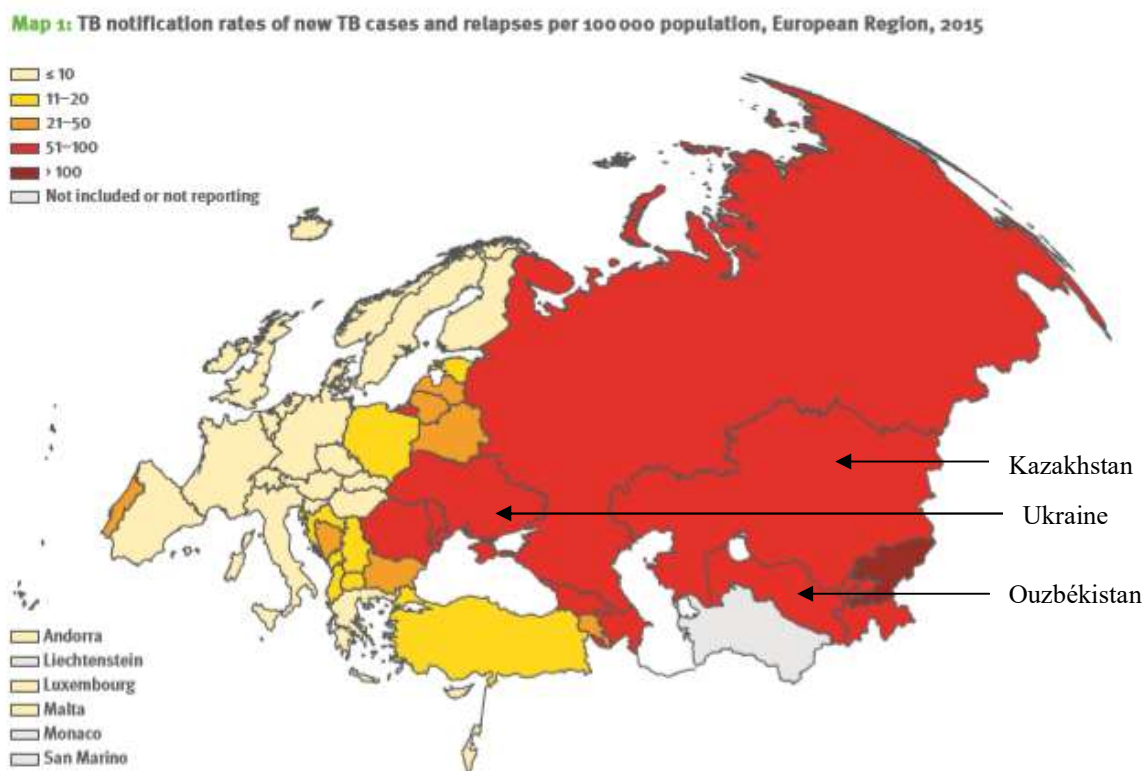
Dans les pays en voie de développement ont été recensés 95% des cas et des décès [19]. Depuis 1990, la mortalité de la tuberculose dans le monde a régressé de 47% ce qui est une avancée notable. Concernant la prévalence, depuis 1990 son pourcentage s’est abaissé de 42%. Enfin, l’incidence a quant à elle diminué de 18% depuis l’année 2000 [24].

Des inégalités sont retrouvées entre les différentes régions du monde. Certes elles diminuent, mais les pays les plus pauvres sont les plus atteints. Des mesures sont à prévoir plus particulièrement dans ces pays pour diminuer le nombre de décès mais aussi prévenir la maladie [25].

## 2. En Europe

En 2015, 323 000 nouveaux cas de tuberculose ont été estimés en Europe. Ceci équivaut à 35,5 cas pour 100 000 habitants et correspond à 3% de la charge globale mondiale de la tuberculose. L'Europe ne fait donc pas partie des régions du monde les plus touchées par cette maladie. Cependant, la mortalité s'élève à 32 000 personnes. L'incidence de la tuberculose a augmenté progressivement pour atteindre un pic en 1999. Depuis 2000 elle décline mais, lentement. Effectivement, au cours de la période 2006-2015 la diminution était de 5,4%, de 2011 à 2015, de 4,3% et en 2015 par rapport à 2014, de 3,3%.

Parmi les pays du continent européen, 18 représentent 85% des cas de tuberculose, 5 d'entre eux ont une incidence très élevée. En effet, la Russie recense 115 000 cas, l'Ukraine 41 000, l'Ouzbékistan 24 000, le Kazakhstan et la Roumanie 16 000 cas (Figure 8) [26].



**Figure 8 : Notifications et nouveaux cas de tuberculose en Europe en 2015 [26]**

### 3. En France métropolitaine et DOM-TOM

En France, les données épidémiologiques sont connues grâce à la mise en place de la déclaration obligatoire de la tuberculose depuis 1964. Les cas sont notifiés, anonymement, à l'ARS (Agence Régionale de Santé) qui transmet une fois par an les données à l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) appelée depuis 2016 SPF (Santé Publique France). Des données ont donc pu être recensées permettant d'établir un système de surveillance.

En 2012 le nombre de cas de tuberculose déclaré en France s'élevait à 4975 (4991 en 2011) ce qui correspond à 7.6 cas pour 100 000 habitants (Figure 9) [27]. Les groupes de population majoritairement concernés sont les personnes nées à l'étranger et qui ont établi domicile en France. Ces personnes sont originaires de l'Afrique subsaharienne et de l'Asie principalement. La couverture vaccinale par le BCG reste au centre des préoccupations. C'est dans ces régions qu'il est nécessaire d'agir en prévenant la dissémination de la tuberculose par la vaccination par le BCG chez les jeunes enfants. Ce thème sera détaillé dans la partie « Vaccination ».

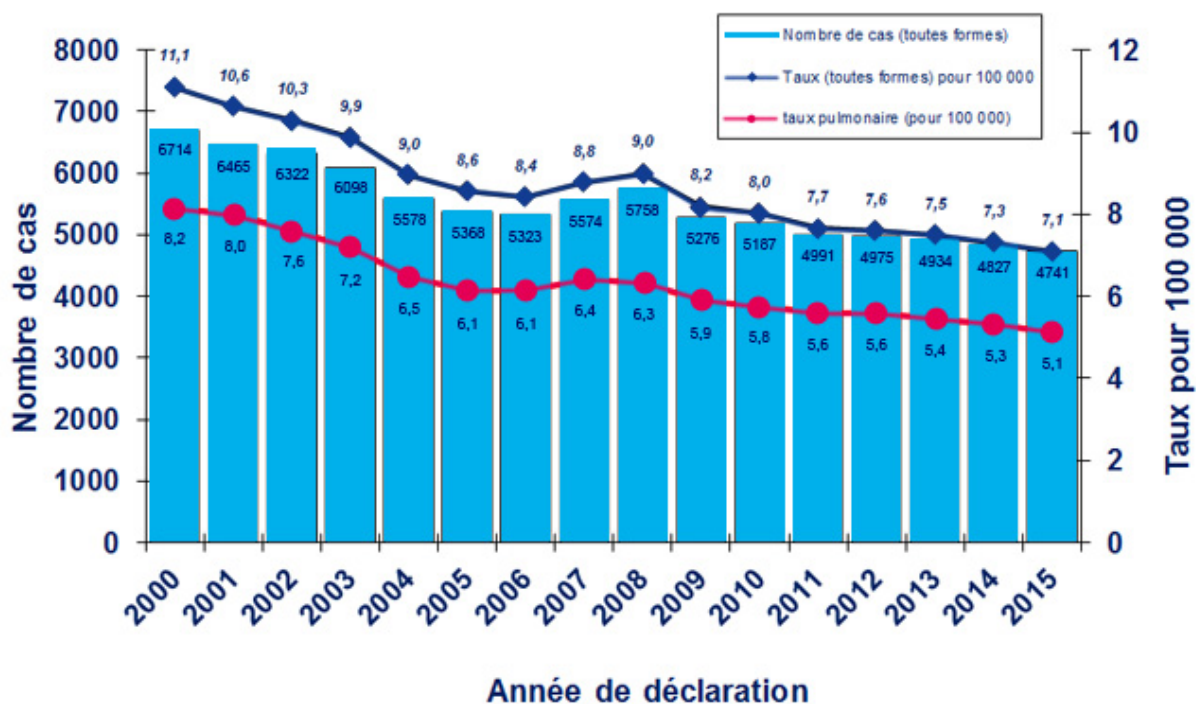
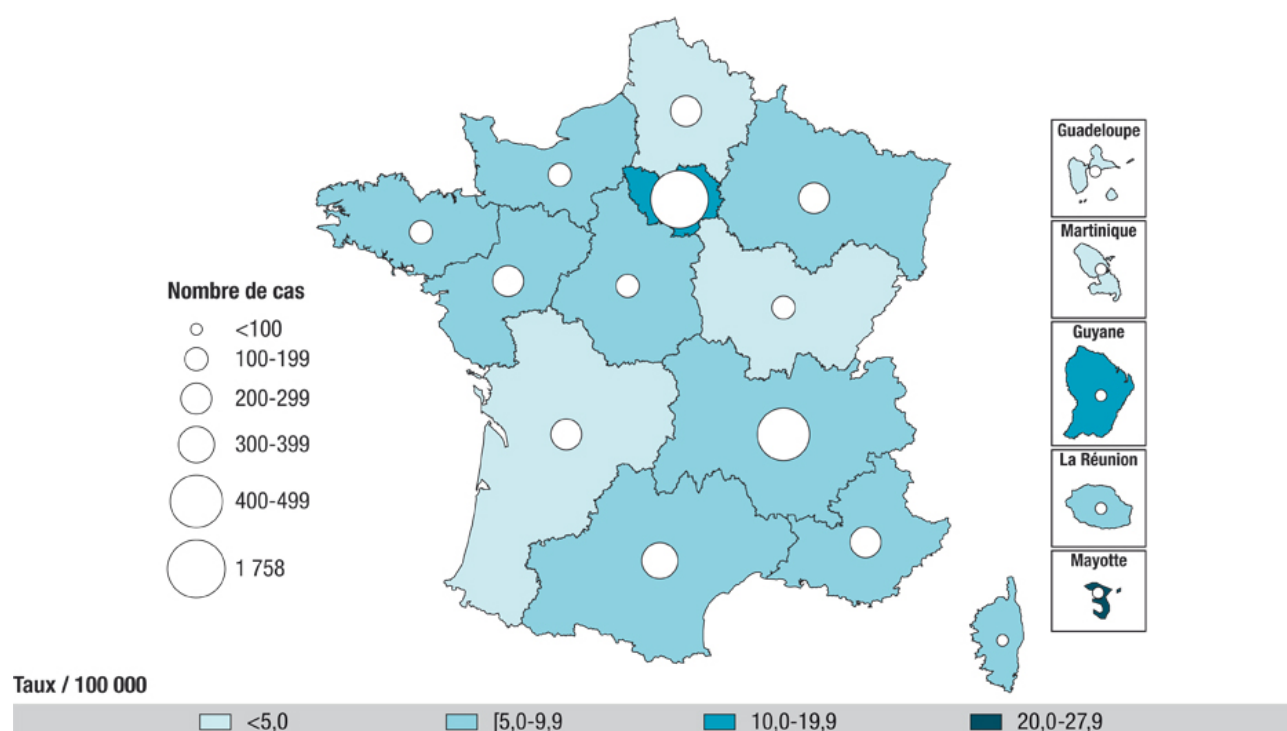


Figure 9 : Nombre de cas en France de 2000 à 2015 [28]

En 2013, 4934 cas ont été déclarés ce qui équivaut à 7.5 cas pour 100 000 habitants. Une diminution de 0.8 % par rapport à 2012 a donc été observée. Parmi ces cas recensés, 3579 présentent une localisation pulmonaire et les 1334 autres une localisation extra-pulmonaire de la tuberculose [29]. Ce qui confirme la forme prédominante pulmonaire de cette maladie.

C'est en Ile-de-France, en Guyane et à Mayotte que les taux restent les plus élevés. La Guyane est le département français où le taux de déclaration de la tuberculose maladie est le plus important. Il était de l'ordre de 28 pour 100 000 habitants en 2013 [30].

Les derniers chiffres retrouvés concernant la France datent de 2015 (Figure 10). Le nombre de cas déclaré est de l'ordre de 4741 dont 3422 avec une localisation pulmonaire [28].



Source Santé publique France : données de la déclaration obligatoire - Insee : estimations localisées de population.  
Date de création de la carte : décembre 2016.

**Figure 10 : Nombre de cas et taux de déclaration en France en 2015 [28]**



De 2012 à 2015, le nombre de cas déclarés en France a diminué (Figure 9). Le ratio homme/femme est resté stable avec une majorité d'hommes infectés. Quant à la tranche d'âge, les personnes de 25 à 44 ans sont toujours les plus concernées (Tableau I).

**Tableau I : Récapitulatif des chiffres de la tuberculose en France en 2012, 2013 et 2015 [27 ; 28 ; 29]**

	2012	2013	2015
Nombre de cas déclarés	4975	4934	4741
Hommes (en pourcentage)	59,2	62	61
Femmes (en pourcentage)	40,8	38	39
Tranche d'âge la plus représentée	25-44 ans	25-44 ans	25-44 ans
Localisation pulmonaire	3660	3579	3422
Localisation extra-pulmonaire	1286	1334	1311

#### **4. Causes et facteurs de risque**

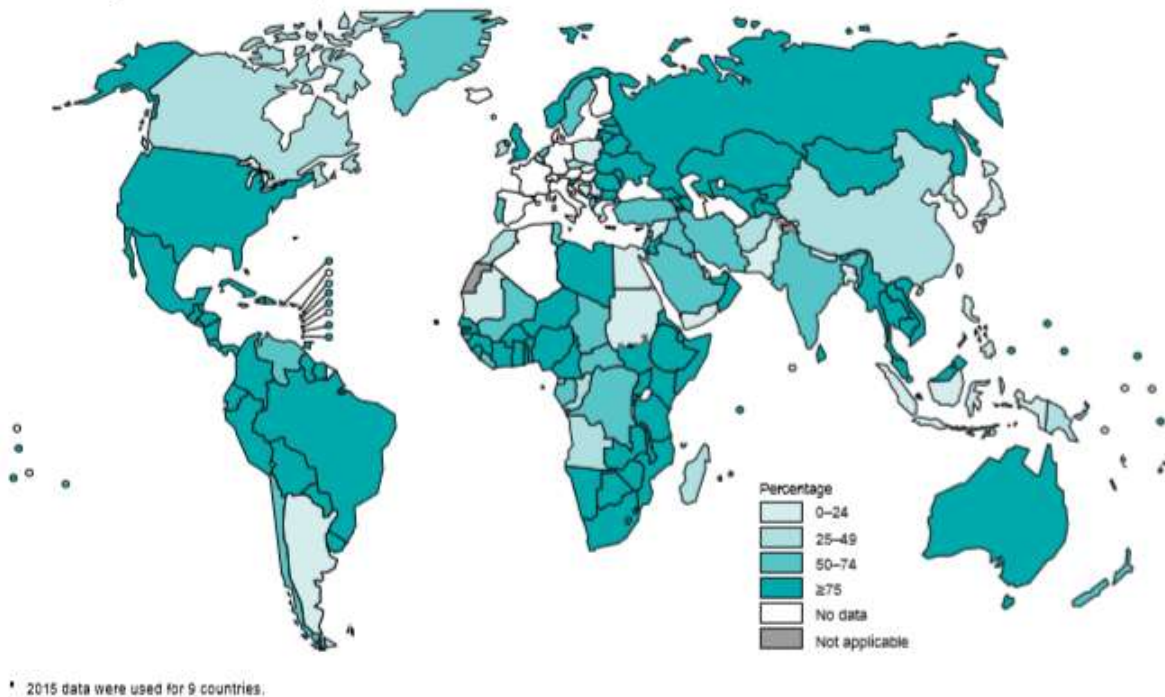
En France, les populations les plus touchées par la tuberculose sont les sans domicile fixe, les prisonniers, ainsi que celles nées à l'étranger [28]. Dans l'Union Européenne, les personnes co-infectées par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) représentent également une population à risque [26].

##### **4.1. Association au VIH**

L'infection par le VIH provoque une déficience accrue du système immunitaire de l'individu d'où la survenue fréquente de cas de tuberculose.

En 2015, plus d'un tiers des décès chez les personnes séropositives pour le VIH sont la conséquence d'une tuberculose dans le monde [19].

Percentage of new and relapse TB cases with documented HIV status, 2016<sup>a</sup>



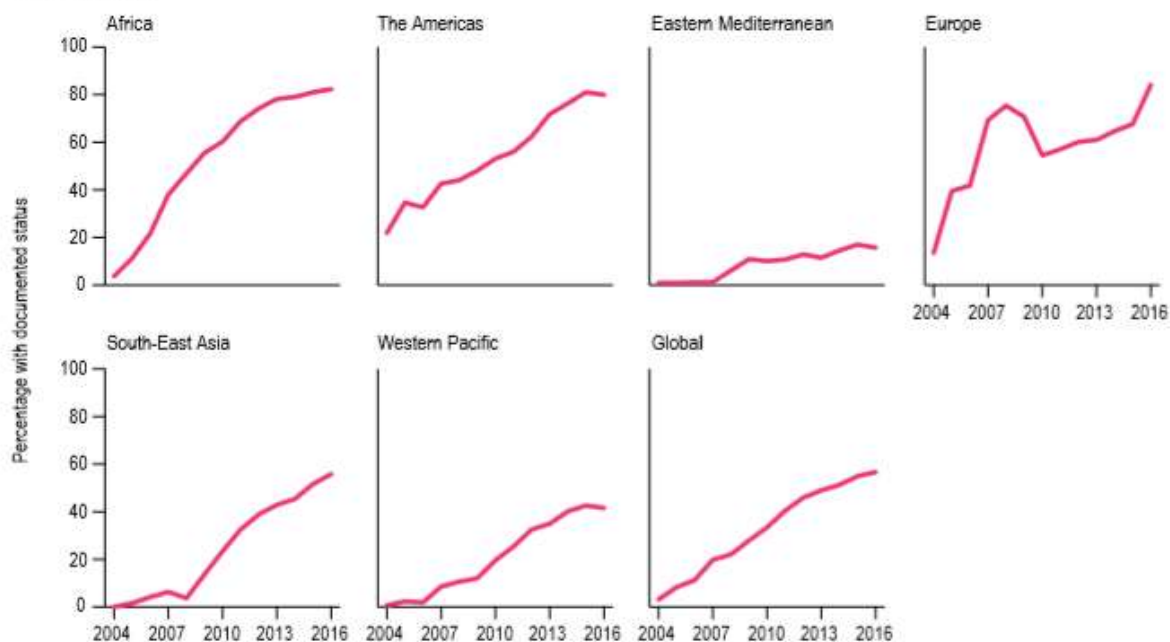
**Figure 11 : Pourcentage de cas de tuberculose avec un statut séropositif documenté [31]**

En 2016, 57% des cas souffrant d'une tuberculose avaient un test au VIH positif. Taux en hausse par rapport à 2015 qui était de 55% et multiplié par 19 depuis 2004. C'est dans la région africaine où se dénombre le plus de cas de co-infection tuberculose/VIH avec un pourcentage de 82% (Figure 11) [31].

De 2011 à 2015, le nombre de cas associant tuberculose et séropositivité au VIH a augmenté. L'augmentation en 2011 était de 5,5% puis, en 2015, de 9% [26].

L'Afrique est principalement concernée en raison du très grand nombre de patients atteints par le VIH [20].

Percentage of new and relapse<sup>a</sup> TB cases with documented HIV status, 2004–2016, globally and for WHO regions



<sup>a</sup> The calculation is for all cases in years prior to 2015.

**Figure 12 : Pourcentage de cas de tuberculose avec un statut séropositif au VIH documenté de 2004 à 2016, globalement et dans les différentes régions du monde [31]**

Globalement au fil des années, dans toutes les régions du monde, le nombre de cas associant tuberculose et séropositivité au VIH a augmenté (Figure 12).

## **4.2. Les prisonniers**

En France et à l'étranger, les personnes vivant en milieu carcéral font partie des groupes à risque car la prison est une zone de confinement et de promiscuité. Ces détenus peuvent être notamment porteurs du VIH ce qui accroît le risque de développer la maladie [32].

Le nombre de cas de tuberculose serait 100 fois supérieur en prison par rapport au taux recensé dans la population civile [33].

## **4.3. Immigration**

L'immigration est aussi un des sujets à aborder. Les migrants sont un groupe à risque de développer la tuberculose. La majorité provient de pays à forte charge tuberculeuse où la précarité des populations est sévère.

Malgré le faible pourcentage de tuberculose retrouvé dans les pays à revenu élevé, c'est une préoccupation essentielle. A noter qu'en France, 56% des cas de tuberculose sont représentés par des personnes nées à l'étranger [34].

Des études ont démontré que la proportion de migrants arrivants dans un pays d'accueil atteints d'une tuberculose active est très faible. Il est de l'ordre de 0,35 %. Les instances sanitaires craignent une réactivation d'une tuberculose latente des migrants lors de leur séjour dans le pays hôte.

Cette réactivation peut être la conséquence de conditions difficiles rencontrées à leur arrivée comme un habitat surpeuplé et précaire, un faible revenu, etc ...

Toutefois, une étude a prouvé que la tuberculose provenant de la population migrante n'a pas d'influence significative sur une éventuelle augmentation des cas chez la population native [35].

Les différents stades de la tuberculose seront développés dans la partie « Clinique ».

De 2007 à 2013, c'est en Angleterre et en Allemagne que l'on a déclaré le plus de cas de tuberculose chez les migrants. Ils provenaient principalement d'Inde ou encore du Pakistan [36]. Selon certaines données, les populations migrantes atteintes de tuberculose sont plus jeunes que les cas de tuberculose natifs. Environ 9 ans les séparent [37].

## **5. Déclaration obligatoire des cas en France**

La déclaration obligatoire permet d'établir un suivi des cas de tuberculose. Avant 2003, cela ne concernait que la déclaration de patients tuberculeux traités. Depuis, la tuberculose retrouvée chez les enfants de moins de 15 ans doit être aussi recensée. Les cas sont déclarés par les médecins.

Pour déclarer un cas, il faut que celui-ci réponde à certaines exigences. Les signes cliniques et/ou radiologiques spécifiques de la tuberculose font parties de ces critères. Une décision de traitement par un antituberculeux devra s'en suivre. Un cas peut être déclaré qu'il soit confirmé par la mise en évidence de bacilles tuberculeux à la culture (cas confirmés) ou non (cas probables) [29].

### **5.1. Définition d'un cas**

Un cas de tuberculose maladie est dit confirmé lorsque la culture est positive pour une mycobactérie du complexe *tuberculosis*.

Il est dit probable lorsqu'il présente des signes cliniques et/ou radiologiques concordant avec une tuberculose. Un traitement à base d'antituberculeux standards est instauré [38].

Une intradermoréaction à la tuberculine positive associée à certains critères peut faire l'objet d'une notification.

### **5.2. Signalement**

Le signalement doit se faire au CLAT (Centre de Lutte Antituberculeuse) du département où est domicilié le cas concerné ainsi qu'à la DDASS (Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales). Il est conseillé de faire ce signalement dans les 48 heures suivant la prise de connaissance des informations concordant avec la tuberculose. Cela permettra d'établir au plus vite une enquête autour du cas et de commencer les investigations. Tous les cas de tuberculose maladie qu'elle soit confirmée ou suspectée ainsi que tous les cas d'infection tuberculeuse latente chez des enfants âgés de moins de 15 ans sont à signaler [39].

Le cas d'une tuberculose contagieuse peut concerner un enfant ou un adulte. Dans tous les cas la réalisation d'une enquête est systématique. Le principal but de cette enquête est de détecter les cas secondaires de tuberculose maladie ou de tuberculose latente et pour chacun le sujet source si possible.

Au contraire, si un cas de tuberculose non contagieuse se présente, la recherche des personnes infectées est systématique chez l'enfant, elle peut être envisagée chez l'adulte [40].

Bien que la tuberculose soit une maladie à déclaration obligatoire, les médecins ne déclarent pas systématiquement les cas. Ceci peut être dû par un manque de temps ou de formation. Les données épidémiologiques actuelles ne reflètent donc pas totalement la réalité [41].

### **5.3. Notification**

La notification détient un but épidémiologique. Contrairement au signalement, elle se fait sur un formulaire spécifique qui peut être retrouvé sur internet et elle est anonyme (Annexe 1). La DDASS du département où exerce le médecin reçoit la notification et l'envoi à SPF en vue de son étude [38].

### **5.4. Notion de contagion ou contagion**

Dans l'enquête autour du cas, une prise en charge des sujets contacts est mise en place. Par conséquent, un dépistage est instauré.

La transmission de la maladie du sujet malade au sujet contact dépend du risque d'exposition ainsi que du risque d'infection.

Le risque d'exposition existe pour tout individu qui a été au contact du malade et quelque soit sa durée. Ce contact peut correspondre à un partage de pièce ou même à une simple conversation à l'air libre.

Après l'exposition, le risque d'infection résulte du type de contact et de la contagiosité du cas.

Une personne qui est systématiquement dépistée aura eu avec le patient soit un contact étroit (dans un lieu fermé, plusieurs heures par jour), soit un contact régulier (partage d'un même lieu de vie). Les personnes fragiles, immunodéprimées,... sont elles aussi dépistées même s'il n'y a eu qu'un contact occasionnel [38].

### III. Mycobacterium tuberculosis

## **1. Généralités sur les mycobactéries**

### **1.1 Classification**

Le genre *Mycobacterium* fait partie de l'ordre des Actinomycétales et de la famille des Mycobacteriaceae. *Corynebacterium*, *Rhodococcus* ou encore *Nocardia* sont des genres qui en sont proches [42].

Deux types de mycobactéries sont retrouvées : les atypiques et les non atypiques.

Les mycobactéries non atypiques qui font partie du complexe *tuberculosis* sont : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum* et *Mycobacterium bovis*. Les deux dernières sont rarement retrouvées en France.

*Mycobacterium bovis* est retrouvé dans la tuberculose des bovidés.

*Mycobacterium tuberculosis* est quant à elle l'agent principalement responsable des cas de tuberculose rencontrés chez l'Homme. Cette espèce sera principalement étudiée au cours de ce document.

Parmi les mycobactéries atypiques on recense aussi plusieurs espèces :

*Mycobacterium avium*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. xenopi*, et *M. chelonae*.

Il existe notamment l'agent de la lèpre, *Mycobacterium leprae*, ou encore appelé bacille de Hansen [43;44].

Le genre *Mycobacterium* peut être défini grâce à plusieurs critères :

- l'acido-alcoolo-résistance des bacilles. Leur coloration par la méthode de Gram n'est pas significative sur les mycobactéries. C'est une particularité qui permet de les distinguer. Seules des techniques dérivées de la méthode de Ziehl-Neelsen permettent leur détection par coloration.

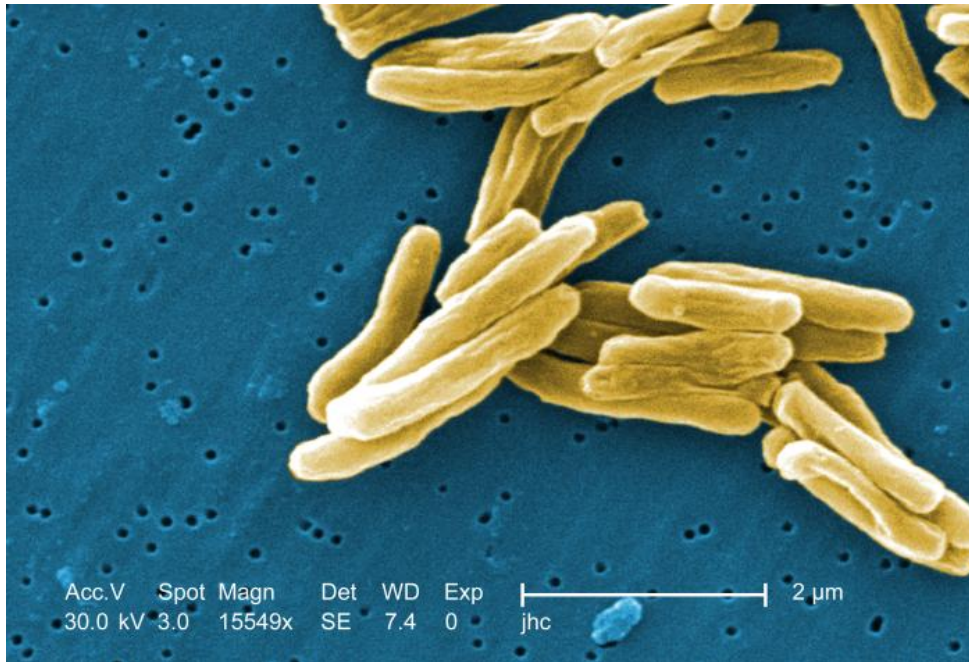
- la présence d'acides mycoliques dans leur paroi. Ce sont des acides gras  $\alpha$ -ramifiés  $\beta$ -hydroxylés.

- la valeur du contenu en guanine-cytosine GC% de l'ADN. Celle-ci est de l'ordre de 60 à 70% [44;45].

### **1.2. Habitat et morphologie**

Concernant leur habitat, les mycobactéries non atypiques sont retrouvées chez les humains et animaux contrairement aux mycobactéries dites atypiques qui sont présentes dans l'environnement hydro-tellurique [46].

Morphologiquement, les mycobactéries apparaissent généralement sous forme de bacilles droits ou légèrement incurvés (Figure 13). Elles sont immobiles et ne forment pas de spore. Leur taille varie de 2 à 5 microns sur 0.3 à 0.5 microns [47].



**Figure 13 : Photographie microscopique colorisée de *Mycobacterium tuberculosis* [48]**

### **1.3. Vitesse de croissance**

Selon leur vitesse de croissance, deux groupes sont à distinguer : les espèces mycobactériennes à croissance rapide et celles à croissance lente. Leur différence dépend de la durée de formation des colonies sur milieu solide. S'il faut plus de 7 jours pour qu'elles se développent, ce sont des espèces à croissance lente. Au contraire, si moins de 7 jours sont nécessaires à leur apparition, elles sont dites à croissance rapide [49].

En ce qui concerne l'espèce qui nous intéresse, *Mycobacterium tuberculosis*, celle-ci fait partie des espèces à croissance lente.

Cette différence est due au nombre de copies du gène codant l'ARNr 16S. Une seule copie est retrouvée pour les espèces à croissance lente, 2 copies pour celles à croissance rapide [42].

## **2. Structure**

Une membrane plasmique, une paroi et une capsule composent l'enveloppe des mycobactéries dont *Mycobacterium tuberculosis* fait partie (Figure 14).

La paroi des mycobactéries est riche en acides gras, en acides mycoliques et en arabinoglycanes. Elle est très faiblement perméable ce qui lui confère une grande résistance vis-à-vis des agents thérapeutiques [50].



## 2.1. Enveloppe

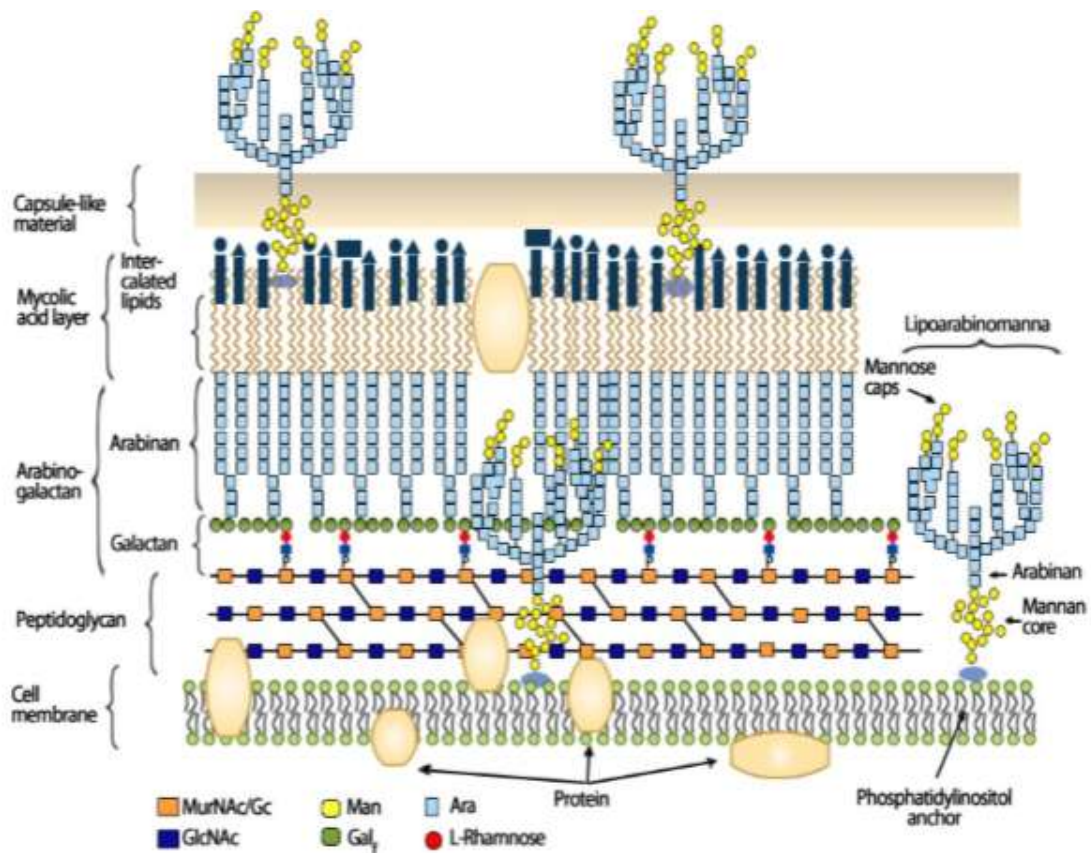


Figure 14 : L'enveloppe des mycobactéries [51]

### 2.1.1. Membrane plasmique

La membrane plasmique est une bicouche lipidique avec des lipides polaires et des phospholipides associés à des protéines. Le phosphatidylinositol mannoside, le phosphatidyléthanolamide et le phosphatidylinositol font partie des phospholipides de cette membrane plasmique. En ce qui concerne les lipides polaires, les acides gras à courtes chaînes en sont les composants.

### 2.1.2. Paroi

Leur paroi est constituée de trois composants majeurs : le peptidoglycane, l'arabinogalactane et les acides mycoliques.

## Peptidoglycane

Le peptidoglycane donne une rigidité aux mycobactéries grâce aux ponts tétrapeptides qui sont liés à l'acide muramique. Les unités de N-acétyl- $\beta$ -glucosamine et d'acide N glycolyl- $\beta$ -D muramiques liés en 1->4 font partie de leur structure. Il permet à la bactérie de résister aux variations de pression osmotique et de conserver sa forme [52].

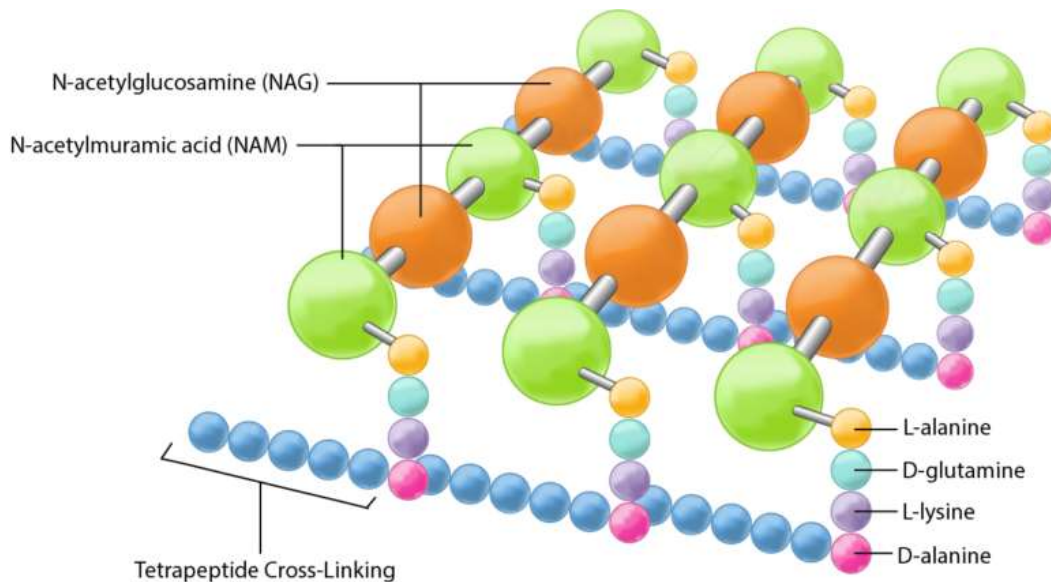


Figure 15 : Structure du peptidoglycane [53]

## Arabinogalactane

Le polymère de D-arabinose et de D-galactose sous forme furanose composent l'arabinogalactane.

## Acides mycoliques

Leur synthèse se déroule dans le cytoplasme.

60 à 90 atomes de carbone constituent ces acides mycoliques des mycobactéries. Ces atomes sont reliés par des ponts méthyléniques.

Les acides mycoliques peuvent être détectés grâce à une solution de rhodamine après avoir migrés en chromatographie en couche mince sur gel de silice [42].

Un des antituberculeux les plus importants, l'isoniazide a, parmi ces cibles, les acides mycoliques.

### **2.1.3. Capsule**

Des chaînes glycaniques, des peptides, des protéines et des lipides constituent la capsule des mycobactéries.

Cette capsule est constituée majoritairement de polysaccharides (30 à 55%) et de protéines (40 à 55%). Les lipides sont retrouvés en plus faible quantité (3 à 8 %) [52].

Le lipoarabinomannane posséderait un rôle dans l'activation des macrophages et dans la résistance aux composés oxygénés produits par ces derniers [54].

### Polysaccharides

Parmi les polysaccharides, il existe l'arabinomannane, qui est un hétéropolysaccharide, et un glycane.

Ils posséderaient un rôle de barrière en empêchant la diffusion de petites molécules et de certains composants de la cellule hôte. Ils ont notamment un rôle dans l'agrégation lors de cultures en milieu liquide et sont responsables du caractère hydrophobe de la capsule.

### Protéines

Une des protéines constituant la capsule permettrait la phagocytose par les macrophages et la fixation de la fibronectine.

Une autre de 29 kDa aurait la capacité d'être sidérophore et de permettre le développement des mycobactéries au sein d'un milieu déficient en fer.

### Lipides

Les lipides retrouvés dans la capsule sont :

- les glycolipides phénoliques

Ces glycolipides phénoliques ne sont pas présents chez toutes les espèces mycobactériennes comme *M. tuberculosis* souche Canetti ou encore *M. leprae*. Leur structure se présente sous forme d'un core lipidique relié par un noyau phénol à une partie glycanique. L'unité terminale saccharidique permet de distinguer les espèces entre elles.

- les glycopeptidolipides

Les espèces les possédant ne contiennent pas de glycolipides phénoliques. Ils sont retrouvés chez les mycobactéries non tuberculeuses. Un acide gras lié à un tripeptide lui-même lié à un oligosaccharide constituent le squelette de ce composant.

- les dimycolates de tréhalose (Figure 16), les sulfolipides, les phtiocérols dimyocérates entre autres font aussi partie des lipides de la capsule [42].

Tous ces lipides détiennent une part importante dans le caractère pathogène du bacille [55].

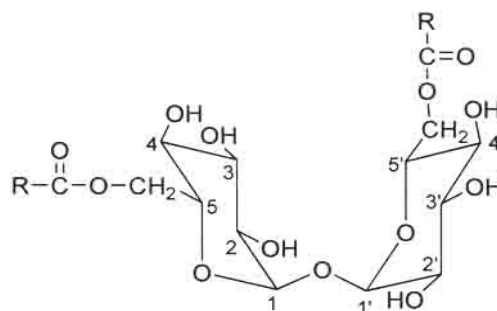


Figure 16 : Structure du 6,6'-trehalose dimycolate (TDM) [56]

### **3. Caractères physico-chimiques**

*Mycobacterium tuberculosis* est un bacille très résistant, aérobic stricte d'où sa localisation principalement pulmonaire. Il reste virulent un mois dans les crachats desséchés et plusieurs mois dans les sols. Il est néanmoins sensible à la chaleur humide, à certains désinfectants comme le glutaraldéhyde, l'hypochlorite de sodium, l'éthanol à 70° ou encore l'acide peracétique. Ces derniers détruisent les mycobactéries mais nécessite un temps de contact plus important par rapport aux autres bactéries [57].

### **4. Contagiosité et virulence**

Un seul bacille peut être suffisant pour infecter un sujet. En moyenne, 30% des personnes s'infectent après avoir été exposées à un aérosol contaminé. D'après certaines données provenant de l'INRS (Institut National de Recherche Scientifique), une personne atteinte de tuberculose non traitée peut contaminer 10 à 15 personnes par an [21].

La personne atteinte de tuberculose est encore contagieuse dans les 2 à 3 semaines suivant la mise en place du traitement mais aussi pendant les 3 mois qui précèdent le diagnostic de la maladie.

Pour déterminer la virulence de *Mycobacterium tuberculosis*, le taux de mortalité peut être mesuré chez un groupe d'animaux infectés ainsi que le temps nécessaire au décès de l'animal. La charge bactérienne qui correspond au nombre de bactéries présentes chez l'hôte infecté permet d'établir la virulence de l'espèce pathogène. La morbidité peut aussi être interprétée.

*Mycobacterium tuberculosis* déclenche une réponse inflammatoire de l'hôte pour lutter contre la mycobactérie mais ce phénomène peut aussi entraîner des dommages tissulaires. Une protéase, la cathepsine D serait impliquée, notamment dans l'apoptose de certains macrophages ainsi que le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha). Parmi d'autres caractéristiques, un taux de TNF- $\alpha$  élevé est remarqué.

Néanmoins, toutes les souches de *Mycobacterium tuberculosis* n'ont pas la même virulence. La souche de *Mycobacterium tuberculosis* CDC1551 est considérée comme très virulente [2].

De plus, selon certaines études, il existe des facteurs génétiques de susceptibilité à la tuberculose. Des gènes seraient prédisposés à déclencher la tuberculose chez certains sujets. Le gène *NRAMP1* est impliqué par exemple chez l'adulte mais seulement dans les populations africaines et asiatiques [58].

## **5. Notions de génomique**

*M.tuberculosis* H37Rv est considéré comme l'espèce type pour l'étude de *Mycobacterium tuberculosis*. Son génome comprend 4.4 millions de paires de bases dont 4000 gènes codant des protéines et 50 gènes codant l'ARN. Les gènes sont distribués de façon uniforme sur les deux brins d'ADN.

Il ne possède qu'une seule copie de l'opéron d'ARN ribosomal ce qui explique sa culture lente [42].

De nombreux gènes codent des enzymes qui jouent un rôle dans le métabolisme des lipides. Ceci contribue au développement de la bactérie chez l'hôte et procure aussi une des sources principales de carbone.

Il existe notamment des gènes de métabolisme aérobie et des chaînes anaérobies du transport des électrons. Ces derniers permettent à *Mycobacterium tuberculosis* de s'adapter à la diminution d'oxygène dans son environnement.

Des éléments répétés comme les séquences d'insertion sont recensées en nombre dans ce génome ce qui prouve sa grande plasticité.

Ces caractéristiques génomiques permettent d'en connaître davantage sur la croissance, la résistance ou encore la capacité de latence ou de réactivation de *Mycobacterium tuberculosis*.

Il reste donc essentiel de comprendre la physiologie et la génétique de *Mycobacterium tuberculosis* pour permettre de trouver au mieux des agents thérapeutiques efficaces [2].

## IV. Clinique

## **1. Les différentes formes de tuberculose**

Deux principales formes de tuberculose sont retrouvées :

### **1.1. La tuberculose pulmonaire**

Seule cette forme, qui est la plus répandue, est contagieuse. L'atteinte est spécifiquement pulmonaire.

La tuberculose pulmonaire est la pathologie qui sera principalement détaillée dans ce sujet.

### **1.2. La tuberculose extra-pulmonaire**

Elle correspond à 5 à 10% des tuberculoses et peut avoir différentes nominations selon la localisation de la maladie [59].

#### **- La tuberculose ganglionnaire**

C'est la plus fréquente des tuberculoses extra-pulmonaires.

Il s'agit majoritairement d'adénopathies superficielles cervicales mais elles peuvent être profondes (médiastinales) dans certains cas. Les adénopathies sont multiples et le plus souvent unilatérales.

Elle touche plus souvent les femmes que les hommes. Il s'agit notamment d'une réactivation de la maladie, ce qui entraîne une dissémination du bacille dans d'autres organes hormis le poumon.

Sans traitement, l'évolution reste lente avec une augmentation de la taille des ganglions [60].

#### **- Tuberculose urogénitale**

Cette forme est due à *Mycobacterium tuberculosis* mais aussi *Mycobacterium bovis*. Elle peut se présenter lors d'une infection disséminée de la tuberculose ou seulement être localisée. Des lésions rénales sont souvent associées. Elle se traduit le plus souvent par une simple cystite [61]. Une hématurie ainsi qu'une leucocyturie peuvent apparaître [62]. Parmi les hommes présentant une atteinte génitale, 50 à 75% présentent aussi des atteintes urinaires.

#### **- Tuberculose ostéo-articulaire**

Elle concerne principalement la spondylodiscite tuberculeuse ou mal de Pott ainsi que les ostéo-arthrites tuberculeuses (Figure 17). Elle touche la hanche, le genou ou encore le rachis.

Le diagnostic est posé assez tardivement puisque les premiers symptômes sont aspécifiques et se traduisent sous forme de douleurs mécaniques puis inflammatoires. La découverte de la pathologie est déduite par la présence de masses au niveau de la zone rachidienne ou articulaire concernée [63].



Figure 17 : TDM d'une ostéoarthrite tuberculeuse de la hanche avec des abcès [64]

#### - Tuberculose neuroméningée

Des troubles de la vigilance, de la conscience et des maux de tête sont observés [62].

#### - Tuberculose digestive

Elle atteint le *caecum* et la partie terminale de l'intestin grêle. Cela se traduit par des douleurs abdominales et des diarrhées.

#### - Tuberculose miliaire

Elle correspond à une dissémination sanguine de l'agent pathogène avec atteinte diffuse de plusieurs organes dont les poumons, la rate ou encore le foie. Elle est caractérisée par la présence de nombreux granulomes qui ont la taille de grain de mil, d'où son nom [65].

#### - Tuberculoses rares

Sont retrouvées respectivement, les tuberculoses cutanée, surrénale et thyroïdienne.



## **2. Physiopathologie de la tuberculose pulmonaire**

### **2.1. Transmission**

L'agent infectieux qui provoque la tuberculose se transmet par voie aérienne. Cette maladie est interhumaine [66].

Le sujet atteint de la tuberculose projette des microgouttelettes de Pflügge en toussant, en éternuant, ou en parlant. Celles-ci vont être inhalées par une personne se trouvant aux côtés du malade. Ces particules mesurant 1 micromètre de diamètre vont pénétrer dans les alvéoles pulmonaires [19].

L'individu qui a reçu les sécrétions peut être contaminé ou non. Cela dépend de plusieurs facteurs comme la concentration de l'espèce pathogène, de sa virulence, de l'état immunitaire de la personne en contact avec cette mycobactérie. La durée d'exposition qui peut être de plusieurs heures dans une pièce peu ventilée pour des sujets immunocompétents est également à prendre en compte.

### **2.2. Incubation**

La période entre l'exposition au bacille et le stade de tuberculose infection nécessite 4 à 12 semaines. Cela se traduit par un résultat positif au test à la tuberculine [57].

## **3. Histoire naturelle de la maladie**

A la suite de la contamination par l'agent pathogène *Mycobacterium tuberculosis*, 4 réactions de l'organisme sont possibles :

- une élimination de la bactérie,
- une infection latente,
- une tuberculose active rapide
- une tuberculose active survenant longtemps après le contact avec la mycobactérie (réactivation) [42] (Figure 18).

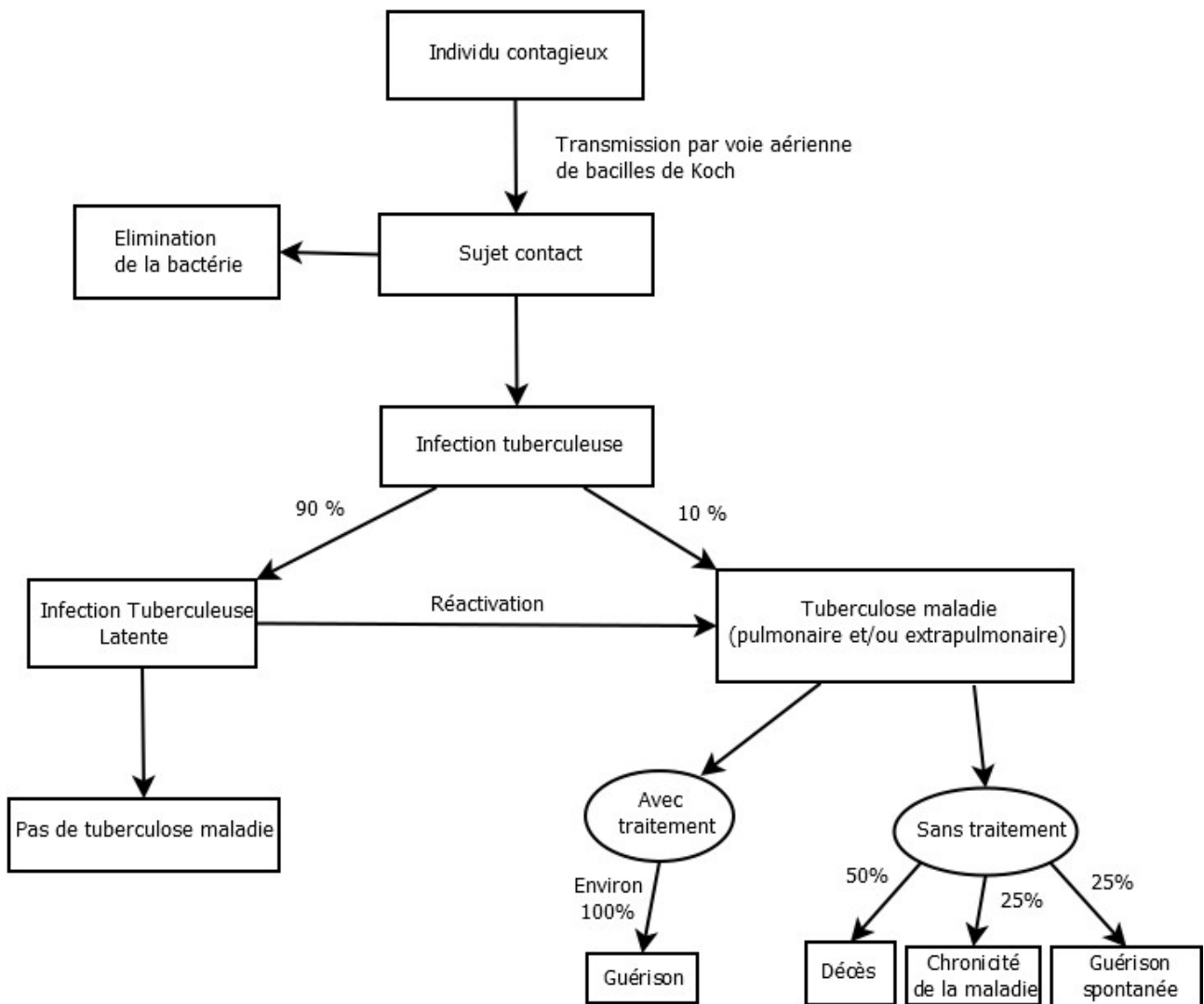


Figure 18 : Evolution des différents stades de la tuberculose

### 3.1. Mécanismes de défense

Une fois le bacille entré dans l'organisme, 2 à 8 semaines après, les macrophages retrouvés dans les alvéoles et les monocytes vont être impliqués dans la tentative d'élimination de *Mycobacterium tuberculosis* [67]. Un premier contact avec l'agent pathogène est établi. Ceci a comme conséquence la phagocytose du bacille ainsi qu'une activation des macrophages. A ce stade, certaines bactéries peuvent résister. Les récepteurs du complément et le récepteur au mannose permettent l'internalisation des mycobactéries.

Pour l'activation, ce sont les récepteurs TLR2 et TLR4 (TLR : Toll-like receptors) qui jouent leur rôle. Les cellules dendritiques et les monocytes prendront le relais pour détruire les bactéries qui ont survécu au contact des macrophages. Les cellules dendritiques ont deux rôles : l'internalisation et donc la diminution de la multiplication des bacilles tuberculeux et la participation dans la réponse immunitaire, notamment avec la prolifération des lymphocytes T [59].

Lorsque des bacilles de Koch subsistent encore dans l'organisme l'individu contaminé passe soit au stade de tuberculose latente soit à celui de tuberculose maladie.

### **3.2. Tuberculose latente**

Après avoir été contaminé par le BK (Bacille de Koch), 90% des patients passeront au stade de la tuberculose latente, encore appelée ITL (Infection Tuberculeuse Latente) [42]. Elle correspond au stade où le patient est infecté par l'agent tuberculeux mais il n'est pas contagieux et n'a pas de symptômes spécifiques de la maladie. Les tests sanguins ou à la tuberculine sont en général positifs [68]. Ces individus sont donc sains en apparence mais des bactéries persistent dans leur organisme. A ce stade, l'agent infectieux peut être présent des mois voire des années dans l'organisme sans entraîner de manifestations cliniques [69]. La réponse immunitaire du patient infecté reste suffisante pour contrôler l'agent tuberculeux. Néanmoins, un traitement préventif peut être instauré pour éviter le passage au stade de tuberculose maladie [70].

### **3.3. Tuberculose maladie**

Les 10% restants des patients infectés par le BK passent au stade de tuberculose maladie [42]. Peu de personnes infectées évoluent finalement jusqu'au stade maladie. La durée nécessaire entre l'infection par l'agent tuberculeux et la présence de signes cliniques donc, de la tuberculose maladie, est variable d'un individu à l'autre. Elle peut être de minimum 2 mois à 50 ans ou plus. La tuberculose maladie se manifeste par la multiplication des mycobactéries. Lors de sa multiplication, la bactérie peut se disséminer vers d'autres organes comme les reins, les os ou le cerveau [59].

Le passage au stade de tuberculose maladie est dû à différents facteurs dont l'immunodépression, la dénutrition, le diabète, l'alcoolisme et l'âge avancé des personnes touchées par l'agent infectieux [71].

La tuberculose maladie est définie par des manifestations cliniques mais aussi radiologiques. La bactériologie est positive à ce stade.

Sans traitement, son évolution se traduit soit dans 50% des cas par le décès de la personne, soit vers la guérison spontanée dans 25 % des cas.

Les 25% restants basculent vers la chronicité de la maladie. Si le traitement est bien respecté, le taux de guérison approche 100 % des cas [42].

### **3.4. Réactivation**

Une réactivation a lieu lorsqu'une altération du système immunitaire se produit comme dans le cas d'une infection par le VIH par exemple. La personne contaminée au stade non contagieux de tuberculose latente passe au stade contagieux de la tuberculose-maladie. Malgré la présence de bacilles tuberculeux vivants, un équilibre entre hôte et bacilles s'est installé. Lors de la réactivation, l'équilibre est rompu.

Cela se traduit par une reprise du cycle de *Mycobacterium tuberculosis* et de sa multiplication.

Les bactéries se disséminent dans l'ensemble du corps provoquant aussi des dommages dans d'autres parties anatomiques hormis le poumon. Une tuberculose extra-pulmonaire pourra en être une conséquence supplémentaire [42].

## **4. Signes cliniques de la tuberculose maladie**

### **4.1. Généraux et pulmonaires**

Les signes cliniques caractérisant la tuberculose maladie sont :

- une altération de l'état général,
- une asthénie,
- un amaigrissement,
- de la fièvre,
- des sueurs nocturnes et des signes respiratoires [72].

Les signes respiratoires sont une persistance de plus de 3 semaines de toux, des expectorations et des douleurs thoraciques. Ces derniers sont les plus fréquemment rencontrés lors de la tuberculose pulmonaire bien qu'ils ne soient pas spécifiques de la maladie [38].

Dans certains cas, des signes extra-pulmonaires comme des adénopathies sont observés.

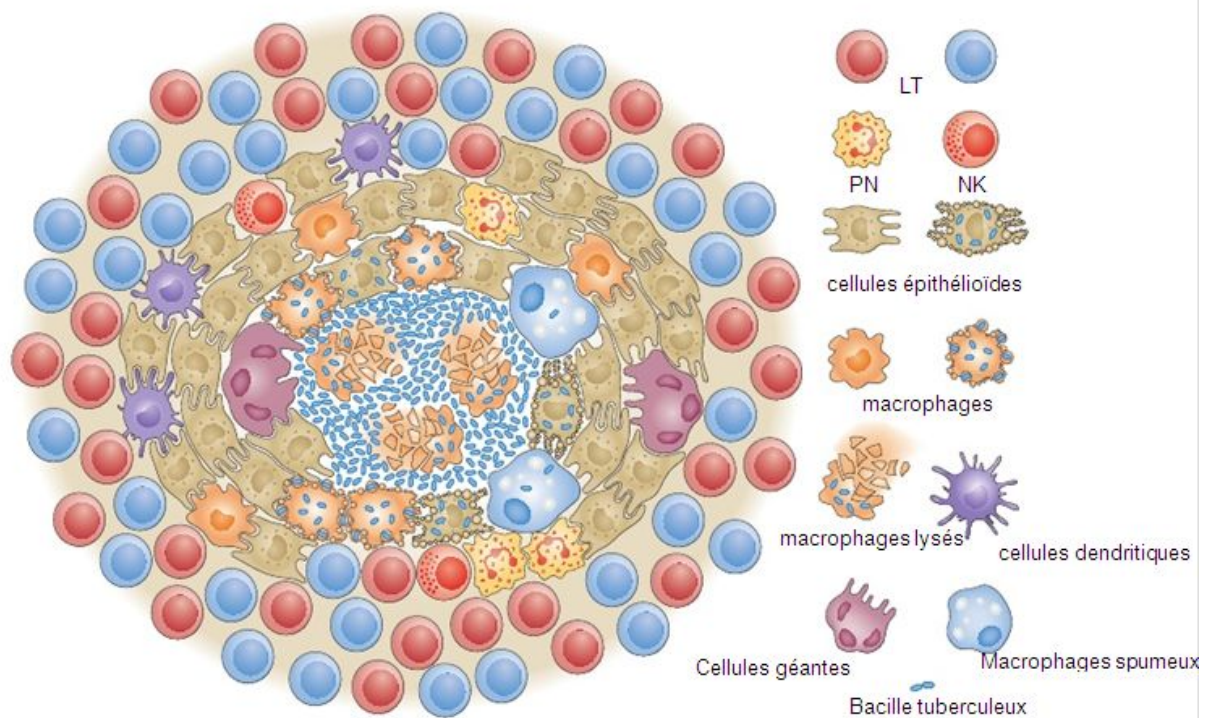
#### **4.1.1 Histologie des tissus pulmonaires**

La tuberculose est une maladie chronique granulomateuse.

Sur le plan histologique, celle-ci se caractérise par la formation de tubercules plus ou moins volumineux, de la taille d'un grain de millet à plusieurs centimètres. Ils sont retrouvés dans différents tissus de l'organisme dont les poumons, qui restent les organes les plus touchés. Ces tubercules sont appelés granulomes inflammatoires chroniques. Au centre, a lieu une nécrose caséuse qui se traduit par une dégénérescence et la transformation des cellules au centre du tubercule sous forme de caseum. Le cycle de la bactérie est alors contrôlé. Cette caséification est rencontrée dans la tuberculose pulmonaire. Lorsque l'évolution devient favorable, le granulome subit une calcification qui peut être reconnue lors de la radiographie du thorax.

##### **4.1.1.1. Constitution du granulome**

En son centre, les macrophages contenant les bacilles tuberculeux s'accumulent. Des cellules épithélioïdes encerclent ces macrophages. Les cellules de Langerhans se situent à leur périphérie puis des fibroblastes globuleux ainsi que des cellules mononucléées. Des cellules dendritiques, des lymphocytes T CD4+ et CD8+, des lymphocytes B et des plasmocytes se situent également au pourtour. De la fibrine et du collagène font partie intégrante de ce granulome. Sa formation est le résultat de la réponse immunitaire de l'individu [42] (Figure 19).



**Figure 19 : Organisation d'un granulome primaire [73]**

## **5. Radiographie**

Une radiographie postéro-antérieure des poumons est relativement spécifique pour suggérer et orienter le diagnostic de tuberculose pulmonaire [74]. Par contre, une radiographie montrant des signes de la maladie ne permet pas à elle seule de confirmer le diagnostic de tuberculose, elle le suspecte. Les examens bactériologiques conduisent à la confirmation de la maladie [75]. Les clichés radiographiques peuvent mettre en évidence des lésions parenchymateuses, des tuberculomes ou encore une opacification [76].

Les premières zones du poumon touchées par le bacille de Koch sont les apex lobaires ainsi que les segments postérieurs du parenchyme pulmonaire. Ces régions sont riches en oxygène [42].

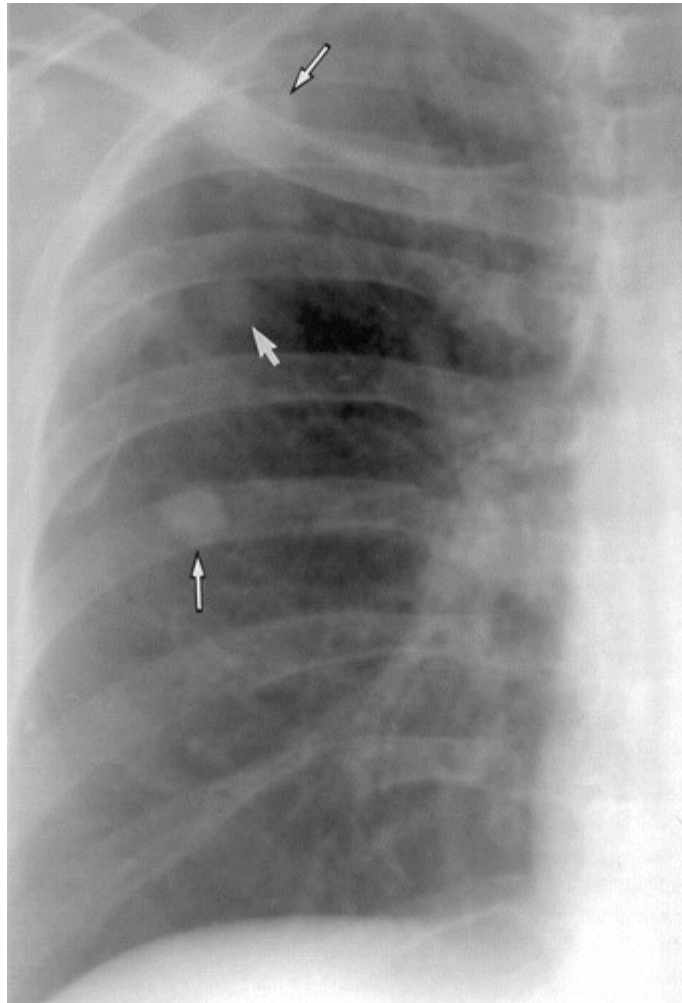
Lors de l'infection tuberculeuse, l'adénopathie ou la présence d'un nodule hypodense en est un des premiers traits caractéristiques tout comme la cavitation des granulomes.

La radiographie permet de suivre l'évolution de la maladie et de déceler la survenue de complications comme l'épanchement pleural, la fistule broncho-oesophagiale ou encore la sténose de certaines bronches pulmonaires [77].

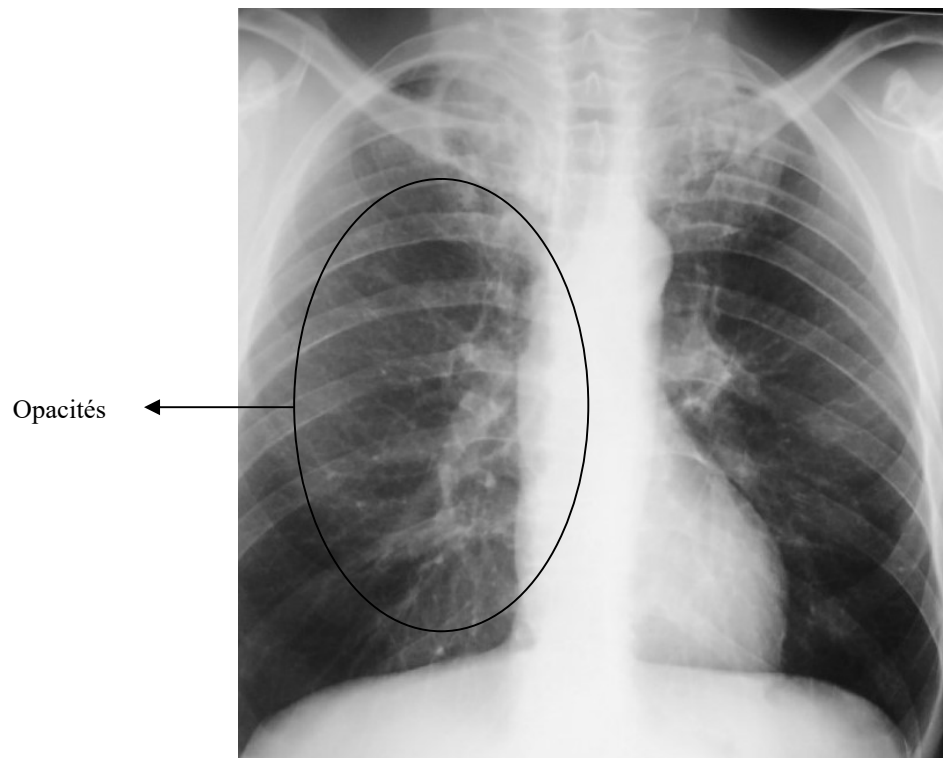
La présence de consolidations segmentaires irrégulières marque l'évolution clinique de la tuberculose [78]. Des calcifications sont retrouvées lorsque les lésions sont anciennes [79].

Les trois images retrouvées sur la radiographie du thorax qui entraînent une suspicion de tuberculose active sont :

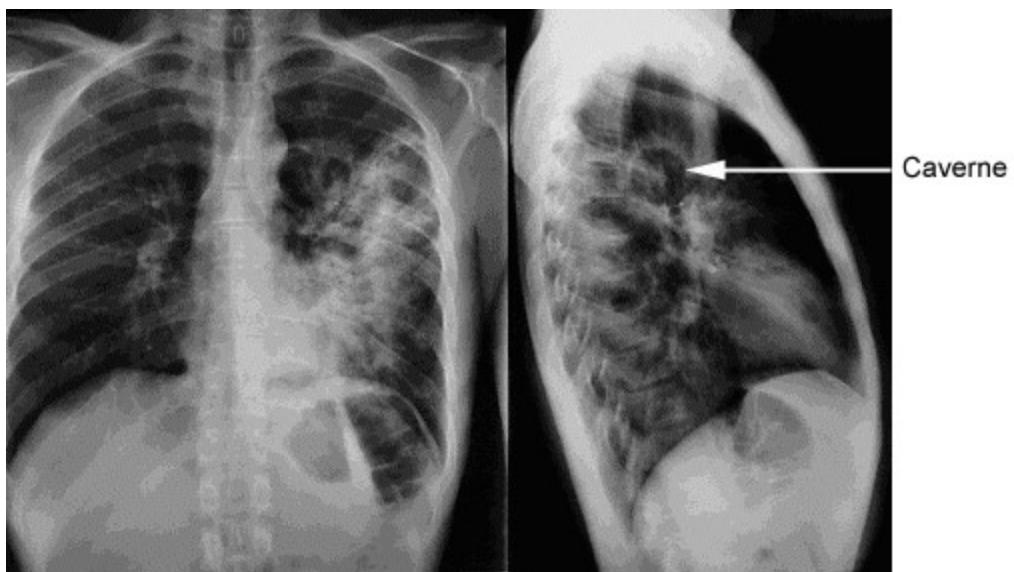
- les nodules, c'est à dire des opacités à limites nettes arrondies. Leur taille varie de moins de 3 mm à plus de 1 cm (Figure 20).
- les infiltrations ou les opacités à contours irréguliers. Leur taille est très variable (Figure 21).
- les cavernes qui sont des hyperclartés avec une paroi plutôt épaisse dont les prolongations se dirigent vers le hile du poumon [80] (Figure 22).



**Figure 20 : Radiographie frontale d'un poumon droit présentant des nodules tuberculeux [81]**



**Figure 21 : Opacités pulmonaires [82]**



**Figure 22 : Cavernes pulmonaires [83]**

## **6. Evolution**

La progression de la tuberculose dépend des capacités de défense de l'hôte [2].

La maladie est dans la majorité des cas curable lorsqu'un traitement adapté et suivi est mis en place [84].

18 mois après avoir débuté le traitement, la guérison peut être envisagée après avoir réalisé un examen clinique et radiologique du patient.

Si les résultats obtenus ne sont pas concluants, le bacille est considéré comme résistant, d'autres médicaments seront alors choisis [69].

Néanmoins, une tuberculose non traitée et à un stade avancé provoque par conséquence une mort par asphyxie lié aux dommages pulmonaires dus à *Mycobacterium tuberculosis*. Les cellules du parenchyme pulmonaire responsables de l'absorption de l'oxygène sont très endommagées et ne jouent plus leur rôle. La croissance des granulomes ainsi que le sang libéré par ces derniers lors de leur rupture provoque l'obstruction des bronchioles ainsi qu'une anoxie qui conduit au décès du patient. Lors de méningite cérébrale tuberculeuse, l'hydrocéphalie, les convulsions et la croissance des tuberculomes présents dans le cerveau induisent une inflammation et donc le décès de la personne infectée [2].



## V. Diagnostic de la tuberculose

Dans un premier temps, la tuberculose est suspectée lorsque des signes cliniques apparaissent tels que la persistance d'une toux avec des expectorations. Une radiographie du thorax est donc réalisée puis enfin un examen direct et une mise en culture sont effectués pour confirmer le diagnostic de tuberculose [75]. Il est plus onéreux et difficile de poser le diagnostic des tuberculoses associées au VIH et celles qui sont multirésistantes [19]. Dans 20 à 60% des cas, la tuberculose maladie est asymptomatique chez l'enfant ce qui contraint aussi le diagnostic.

Le diagnostic repose obligatoirement sur un examen direct et une mise en culture de l'échantillon contaminé. La souche est identifiée après isolement. La détection par amplification génomique peut aussi être utilisée [42]. Sa sensibilité aux antituberculeux majeurs est également testée.

## **1. Bactériologie**

### **1.1 Prélèvements**

Pour diagnostiquer une infection à *Mycobacterium tuberculosis* par examen direct et mise en culture, plusieurs étapes sont à respecter. Tout d'abord, il faut effectuer un prélèvement chez le patient. Il peut être de différentes natures :

- Respiratoire :

Les expectorations sont recueillies lors de toux matinales ou après inhalation d'aérosol de sérum physiologique. L'aide du kinésithérapeute peut s'avérer nécessaire. Ces prélèvements peuvent aussi provenir d'examens endoscopiques.

- Urinaire :

La veille du recueil des urines, une restriction hydrique est imposée. Le matin, 50 mL d'urines sont recueillies dans un pot stérile.

- Sanguin :

L'examen nécessite du sang veineux recueilli dans un tube contenant un anticoagulant comme l'héparine ou encore le citrate.

- LCR (Liquide Céphalo-Rachidien) et liquides d'épanchements :

Ces prélèvements peuvent être utiles pour les méningites tuberculeuses.

- Abcès (ponction)

- Biopsies et pièces opératoires : ganglionnaire, osseuse, bronchique, ...

Les différents prélèvements dépendent de la forme de tuberculose recherchée. Dans le cadre de la tuberculose pulmonaire, celle qui nous intéresse, on utilise principalement les expectorations comme échantillons.

Lorsque les prélèvements sont recueillis, ils subissent ou non une décontamination. Elle est nécessaire si les échantillons sont susceptibles de comprendre de la flore commensale qui nuirait à la détection des mycobactéries. L'agent décontaminant est à base de citrate de sodium, de soude et de N-acétyl-L-cystéine.

La manipulation des échantillons doit être faite dans des conditions stériles pour augmenter les chances d'isoler *Mycobacterium tuberculosis* [59].

Les prélèvements doivent parvenir au laboratoire en moins de 24 heures. Si la durée du transport excède une heure, ils sont maintenus à une température de 4°C. Les échantillons jugés inappropriés sont ceux réceptionnés dans un récipient cassé, qui ont un faible contenu ou encore ceux qui renferment de la salive à la place de crachats [85].

## **1.2. Examen microscopique**

Pour pratiquer un examen direct microscopique une étape de coloration est indispensable.

### **1.2.1 Coloration de Ziehl-Neelsen**

Dans un premier temps, après avoir récupéré l'échantillon décontaminé ou non, celui-ci est déposé sur une lame pour obtenir un frottis. La lame est plongée dans une solution de fuchsine phénique, elle est ensuite chauffée puis subit une décoloration par un mélange contenant de l'acide sulfurique et de l'alcool. La dernière étape de coloration consiste à immerger le frottis dans du bleu de méthylène. L'observation de la lame au microscope se fait grâce à un objectif à immersion. Les mycobactéries apparaissent en rouge sur fond bleu, sous forme de bacille (Figure 23). Cette technique ne permet pas de distinguer les différentes espèces de *Mycobacterium*.

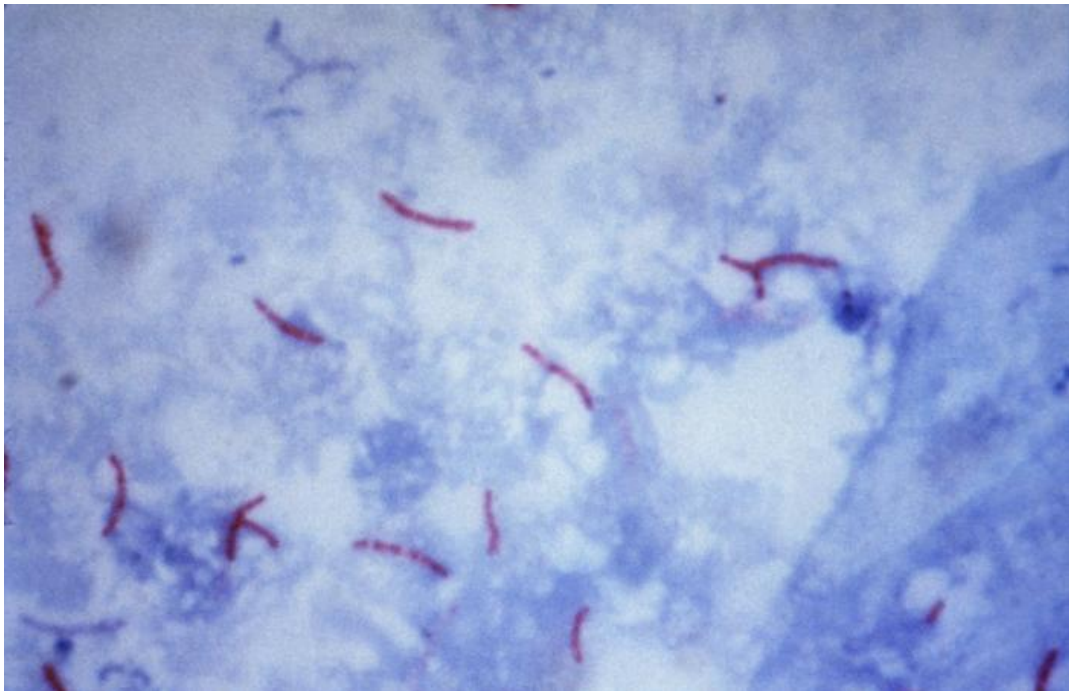
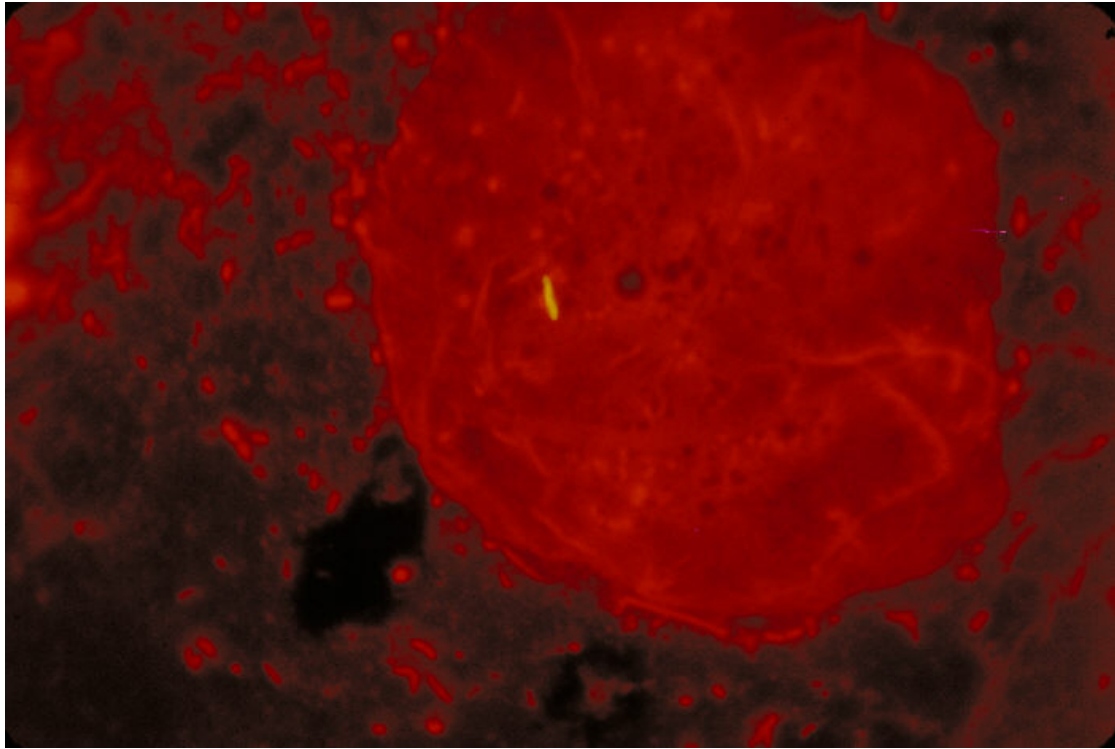


Figure 23 : Coloration de bacilles de Koch par la technique de Ziehl-Neelsen [86]

### **1.2.2. Principe de la coloration à l'auramine ou méthode fluorescente**

La coloration du frottis par une solution d'auramine O phéniquée est la première étape. La deuxième étape correspond à une décoloration par un mélange acide-alcool. Enfin, une solution de rouge de thiazine est utilisée pour recolorer le frottis. L'observation de la lame se fait grâce à un microscope équipé d'un dispositif à fluorescence.

Les mycobactéries observées sont fluorescentes, jaune-vert, sur fond rouge [42;59] (Figure 24).



**Figure 24 : Mycobacterium tuberculosis dans un frottis d'expectoration, coloré en utilisant de l'auramine fluorescente avec un contre-colorant orange-acridine [87]**

### **1.2.3. Résultats**

Le résultat de l'examen direct des mycobactéries est considéré comme douteux s'il n'est retrouvé qu'un ou deux bacilles pour plus de 200 champs. Il est donc nécessaire de renouveler l'examen. Plus le nombre de bacilles rencontré est important pour un faible nombre de champs, plus le résultat est estimé comme positif.

L'examen microscopique est plus rapide que la mise en culture. Le temps d'attente est de l'ordre de plusieurs semaines à plusieurs mois pour connaître les résultats de la culture.

Les patients dont la culture est positive mais dont l'examen microscopique est négatif sont considérés comme moins contagieux.

A noter que la positivité ou la négativité du test de culture importe peu quant au schéma thérapeutique que suivra le patient. Il sera le même dans les deux cas [88].

### **1.3. Milieux de culture**

*Mycobacterium tuberculosis* est très exigeante en ce qui concerne le milieu de culture qui doit être riche en facteurs de croissance.

Les espèces mycobactériennes à croissance lente, dont *Mycobacterium tuberculosis*, ont pour milieu solide de culture celui de Löwenstein-Jensen.

Les géloses nutritives ou peptonées représentent les milieux de culture pour les espèces à croissance rapide. D'autres milieux peuvent aussi être employés.

La culture permet l'identification de l'espèce mycobactérienne ainsi que sa sensibilité aux antibiotiques.

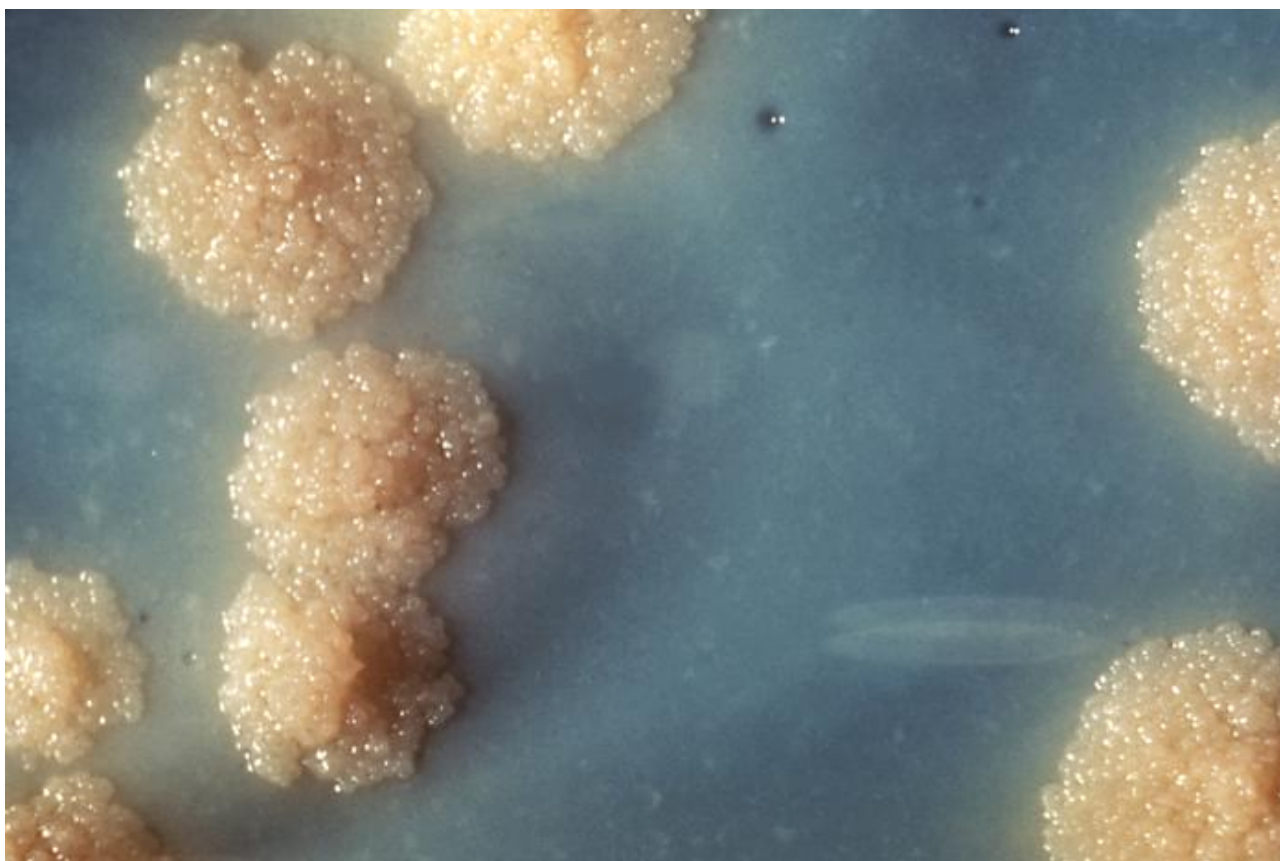
### **1.3.1. Milieu de Löwenstein-Jensen**

Il est le plus couramment employé pour la culture des mycobactéries. Ce milieu correspond à un milieu solide à l'œuf. Il est la référence car son coût reste faible par rapport à d'autres techniques et possède une grande sensibilité.

L'observation de colonies de *Mycobacterium tuberculosis* sur ce milieu de culture se pratique entre la 21<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> journée. Le milieu est incubé à 35-37°C.

La culture est déclarée positive après vérification des bacilles par examen au microscope suivant la coloration de Ziehl-Neelsen.

Sur le milieu de Löwenstein-Jensen, les bacilles tuberculeux apparaissent sous la forme de colonies en « chou-fleur », crème-beige, sèche et rugueuse pour leur surface (Figure 25).



**Figure 25 : Colonies de *Mycobacterium tuberculosis* [89]**

### **1.3.2. Autres méthodes**

D'autres méthodes peuvent aussi être appliquées pour permettre la croissance mycobactérienne, en voici deux exemples :

- la respirométrie radiométrique ou Bactec 460 TB system : cette méthode consiste en la mesure du CO<sub>2</sub> marqué par le carbone 14 et libéré au cours du développement des bacilles. Ces derniers se trouvent dans un milieu liquide à base d'acide palmitique, source de carbone. Actuellement, il n'est plus commercialisé en France.
- ESP culture system II : Il s'agit de la mesure de la variation de pression [42;59].

### **1.4. Identification**

#### **1.4.1. Méthodes biochimiques**

Pour identifier et faire la distinction entre les mycobactéries du complexe *tuberculosis* de celles qui sont atypiques, trois tests biochimiques peuvent être pratiqués :

- la recherche de l'activité catalasique :

*Mycobacterium tuberculosis* en possède une.

Il suffit de déposer une goutte d'eau oxygénée sur une colonie bactérienne pour voir apparaître ou non un dégagement gazeux.

- le niacine-test ou épreuve de Konno :

La production d'acide nicotinique est vérifiée.

Pour réaliser ce test, deux réactifs sont employés : le bromure de cyanogène et une aniline. Le bromure de cyanogène transforme l'acide nicotinique en aldéhyde. L'aldéhyde réagit avec l'aniline pour donner une coloration jaune, synonyme de positivité du test.

*Mycobacterium tuberculosis* accumule cette niacine.

- la sensibilité à l'acide para-aminosalicylique (PAS) :

Ce dernier est un agent bactériostatique de *Mycobacterium tuberculosis*. Il empêche donc la croissance des bacilles tuberculeux.

*Mycobacterium tuberculosis* y est sensible [90].

#### **1.4.2. Méthodes géniques**

L'identification des mycobactéries par hybridation avec des sondes génomiques complémentaires de séquences d'ARN ribosomique est pratiquée. Cette technique est beaucoup employée [91]. Elle est spécifique des mycobactéries du complexe *tuberculosis* mais ne permet pas de différencier les espèces.

L'amplification génique permet quant à elle d'amplifier et de détecter une séquence nucléique spécifique de l'agent tuberculeux.

La sensibilité de cette méthode est très variable. Elle n'est pas recommandée en première intention.

Les tests d'amplification géniques, dont la PCR (Polymerase Chain Reaction), participent au diagnostic lorsque l'examen direct est négatif. Néanmoins, la sensibilité est supérieure pour la culture. La PCR a surtout un intérêt concernant la spécificité. Elle permet de différencier les mycobactéries du complexe *tuberculosis* des mycobactéries non tuberculeuses [75].

### **1.4.3. Autres méthodes**

D'autres nouvelles techniques permettent d'établir le diagnostic. En voici quelques exemples :

- La détection de l'acide tuberculo-stéarique :

Ce test n'est pas utilisé en routine, il est très coûteux.

L'acide tuberculo-stéarique, acide gras saturé, est retrouvé dans la paroi des Actinomycétales dont fait partie *Mycobacterium tuberculosis*. La présence de cette espèce peut s'apprécier grâce à l'existence de ce constituant de la paroi dans le liquide céphalo-rachidien.

L'acide gras est détecté par chromatographie gazeuse ou spectrophotométrie de masse au bout de quelques heures.

- Les méthodes immunologiques :

La sérologie est aussi utilisée comme technique de détection de *Mycobacterium tuberculosis*. Cependant, la sensibilité et la spécificité sont peu convaincantes. L'utilisation d'antigènes spécifiques est la base de cette méthode de détection [59].

Depuis 2009, Xpert Mtb/Rif (Cepheid) est un test moléculaire permettant de détecter *Mycobacterium tuberculosis* et les mutations mises en jeu lors de résistances à la rifampicine [92].

### **1.5. Antibiogramme**

Un test de sensibilité aux différents antituberculeux est pratiqué lors de la culture des mycobactéries. Ceci permet d'ajuster au mieux le traitement que devra suivre le patient.

Il repose sur la méthode des proportions sur milieu solide c'est-à-dire la proportion de bacilles qui résistent à un ou plusieurs antibiotiques par rapport à une population de bacilles donnée.

Plusieurs cultures sont effectuées et à la fin, une comparaison entre les milieux comportant ou non (témoin) des antibiotiques est réalisée.

Les résultats sont obtenus après 3 à 6 semaines d'incubation.

Les principaux antibiotiques testés sont la rifampicine, l'isoniazide, la streptomycine, l'éthambutol et le pyrazinamide.



## **2. IDR ou Intradermoréaction**

L'intradermoréaction est un test largement répandu participant au diagnostic de la tuberculose et qui permet notamment de dépister une tuberculose latente.

Sa pratique met en évidence une hypersensibilité retardée induite par la vaccination par le BCG ou encore les antigènes mycobactériens [93].

L'objectif est de savoir si le sujet a eu un contact précoce ou tardif avec la bactérie provoquant la tuberculose.

Ses différents usages et indications sont les suivants :

- dans l'enquête autour d'un cas de tuberculose
- pour vérifier si le sujet est atteint de tuberculose infection ou de tuberculose maladie avant l'injection du BCG. Ce test n'a pas besoin d'être réalisé juste avant la vaccination des enfants de moins de 6 ans. Il n'est pas non plus systématique après la vaccination par le BCG.
- pour le diagnostic de la tuberculose
- comme test de référence dans la surveillance de certains professionnels de santé [94].

### **2.1. Principe**

Le principe de l'IDR se traduit par l'injection d'un dérivé protéinique purifié, DPP ou encore appelé PPD pour Purified Protein Derivative. Il provient d'une souche humaine de *Mycobacterium tuberculosis*.

L'IDR est aussi appelée Test de Mantoux.

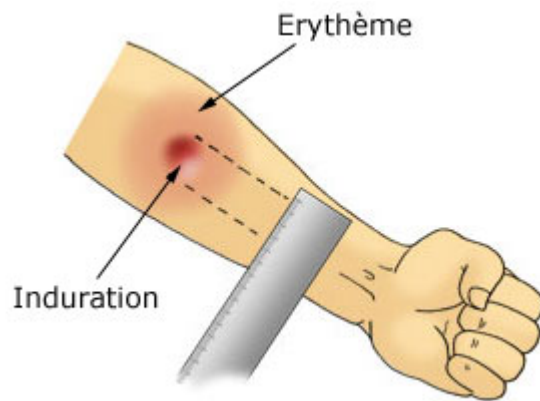
### **2.2. Technique**

Le test de l'intradermoréaction consiste à injecter dans le derme de la face antérieure de l'avant-bras 0.1 mL de tuberculine. Au préalable, pour la désinfection, l'usage de solution à base d'alcool est à proscrire car ce dernier dénature la tuberculine. A la suite de l'injection, une papule va se former [95].

### **2.3. Résultats et interprétation**

La lecture de la réaction cutanée (induration avec érythème) se fait 48 à 72h après l'injection de la tuberculine.

Après palpation de la papule, celle-ci va être délimitée et mesurée à l'aide d'une règle graduée (Figure 26). Les dimensions varient de 0 à 30 mm.



**Figure 26 : Mesure de l'induration produite après l'injection de tuberculine [96]**

L'interprétation doit se baser sur le contexte épidémiologique mais aussi clinique. De cette interprétation dépend soit, une simple surveillance de la personne soit, la mise en place d'un traitement antituberculeux [97].

L'intérêt de la mise en place d'un traitement est indiqué pour les infections tuberculeuses latentes récentes c'est-à-dire qui datent de moins de deux ans, pour les sujets immunodéprimés ainsi que pour les enfants de moins de 15 ans [38].

L'interprétation doit tenir compte des antécédents de vaccination par le BCG, du caractère immunitaire du patient (si VIH positif par exemple), ainsi que de la notion de contact avec une personne contaminée par *Mycobacterium tuberculosis*.

Ci-après un tableau résumant les interprétations possibles (Tableau II):

**Tableau II : Interprétations du test de l'intradermoréaction [38]**

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

L'IDR peut être déclarée faussement négative si le test a été mal réalisé, ou chez les personnes âgées en raison d'une diminution de la réactivité due à l'âge [60].

## 2.4. Tubertest



**Figure 27 : Tubertest®**

Le Tubertest est fabriqué par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD en France [98]. C'est le seul test tuberculique actuellement commercialisé. Il remplace la tuberculine Mérieux depuis 2003 [93].

Il se présente sous la forme d'un flacon contenant 10 doses. Il est remboursé à 65% par la sécurité sociale et doit être conservé au réfrigérateur [99].

Les effets indésirables les plus fréquents après son administration sont un prurit, une gêne et une douleur au point d'injection [95].

### **3. Test à l'interféron gamma**

Un avis favorable a été donné en 2007 par la Haute Autorité de Santé pour les tests permettant de détecter la production d'interféron gamma.

#### **3.1. Indications**

Le test à l'interféron gamma détient trois indications :

- chez les enfants migrants de moins de 15 ans originaires d'un pays à forte endémie ainsi que ceux âgés de moins de 5 ans selon les cas.
- pour le dépistage de l'infection tuberculeuse latente, chez les personnes atteintes du VIH.
- en cas de diagnostic difficile chez l'enfant et comme aide pour le diagnostic des tuberculoses maladies de formes extra-pulmonaires [100].

#### **3.2. Principe**

Le test à l'interféron gamma encore appelé IGRA (Interferon Gamma Release Assays) est un test sanguin qui peut aussi être utilisé, tout comme le test de Mantoux, pour mettre en évidence une infection tuberculeuse. Le test à la tuberculine reste le test de référence. L'IGRA est une méthode plus onéreuse mais plus spécifique comparée à l'intradermoréaction à la tuberculine. Leur sensibilité est comparable. T-SPOT.TB® et QuantiFERON-TB® sont les deux tests retrouvés dans le commerce [67].

Il consiste en la mesure *in vitro* d'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) libérés par les lymphocytes T. Ces derniers ont été stimulés par des peptides spécifiques des mycobactéries tuberculeuses sauf de *M.bovis* BCG et de quelques mycobactéries atypiques.

Le test à l'interféron gamma a un intérêt pour déceler plus particulièrement les formes extra-pulmonaires. Il n'est actuellement pas remboursé.

Contrairement au test à la tuberculine qui s'effectue *in vivo*, le test à l'interféron gamma est lui pratiqué *in vitro*.

La réalisation du test QuantiFERON-TB® se base sur du sang total. Les interférons gamma sont dosés avec la méthode ELISA (liaison antigène-anticorps) et leur nombre est interprété en UI/mL.

Concernant le test T-SPOT.TB®, il s'appuie sur la méthode ELISpot. Il se réalise avec des cellules mononucléées. Le résultat est exprimé en SFC (Cellules Formant des Spots) par puits [101].

## VI. DEPISTAGE

## **1. Tests de dépistage**

Deux types d'examen peuvent être proposés pour dépister le stade de la tuberculose. L'intradermoréaction est pratiquée lors du dépistage de la tuberculose latente. Ce dernier est réalisé lors d'enquête d'un cas contact. Il concerne principalement les personnes qui ont été en contact avec un individu présentant la tuberculose-maladie. Cela implique plus particulièrement les personnes dont le système immunitaire est affaibli mais aussi les enfants de moins de 15 ans jugés à risque [102].

Quant au dépistage de la tuberculose-maladie, il se base sur la radiographie pulmonaire.

Il est réalisé lors d'enquête de cas contact et chez les personnes considérées à risque dont les migrants et les prisonniers.

Le médecin doit déclarer le cas rapidement pour la gestion des personnes proches et envoyer un exemplaire de notification pour la surveillance épidémiologique. En cas de tuberculose suspectée, un dépistage du VIH est pratiqué en raison de la forte probabilité de l'association des deux maladies [103].

## **2. Mise en œuvre**

Le dépistage orienté et le dépistage autour d'un cas de tuberculose sont les deux principaux types de dépistage qui existent et qui doivent être appliqués. Le CLAT (Centre de Lutte Antituberculeuse) en est le principal investigateur.

Six CLAT sont actuellement recensés en Lorraine :

- dans les Vosges, le CLAT d'Épinal.
- dans la Meuse, le CLAT de Verdun et le CLTV (Centre de lutte contre la tuberculose et de vaccinations) de Bar-Le-Duc
- en Moselle, le CLAT 57 à Metz
- en Meurthe-Et-Moselle, les CLAT de Nancy et de Toul [104].

### **2.1. Missions du CLAT**

#### **2.1.1. Le dépistage autour d'un cas**

Lorsqu'un cas de tuberculose se présente en collectivité ou dans le milieu familial une enquête doit rapidement se mettre en place pour éviter la contamination principalement chez les personnes en contact ou qui ont été en contact avec le malade.

Le médecin généraliste ou hospitalier doit en faire la demande auprès du service de lutte antituberculeuse le plus proche. Concernant les milieux collectifs, le service de lutte antituberculeuse travaille en association avec le médecin de PMI, du travail, de santé scolaire ou encore de l'établissement. Des investigations sont entreprises même en cas de suspicion de tuberculose.

Des protocoles ont été établis pour permettre au mieux la gestion du cas de tuberculose détecté.

### **2.1.2. Le dépistage ciblé**

Le dépistage orienté, ciblé sur des individus à risque, est plus efficace qu'un dépistage généralisé dans la population. Il se traduit par un examen radiologique. Ce dépistage concerne majoritairement les individus en prison, les migrants mais aussi les centres d'hébergement et autres foyers à caractère social.

A propos des autres sujets à risque comme les immunodéprimés, les toxicomanes ou encore les personnes âgées en établissements par exemple, le dépistage s'effectue au cas par cas. Le dépistage peut être envisagé si un cas de tuberculose s'est présenté au sein de la structure d'accueil [105].

### **2.1.3. Autres missions**

- le bilan, le traitement et le suivi médical

Le traitement antituberculeux peut être débuté dans les locaux du CLAT. Les antibiotiques sont délivrés gratuitement notamment lorsque le malade n'a pas de couverture sociale. Le personnel effectue une surveillance du traitement ainsi qu'au terme des 6 mois de traitement un bilan biologique, radiologique et bactériologique. Les patients en grande précarité, souvent d'origine étrangère, sont orientés et accompagnés par les services sociaux.

- la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG

Cette partie sera détaillée dans le chapitre « Vaccination ».

- former les professionnels de santé

L'information et la sensibilisation de la population et plus particulièrement des professionnels de santé sont fondamentales [106].

- développer des partenariats, notamment avec les acteurs de santé publique [107].

- participer à la prévention primaire, c'est-à-dire agir en amont de la maladie, sur la vaccination ou encore les facteurs de risque.

- faciliter l'accès aux soins des personnes à risque [108].

- prendre part dans la surveillance épidémiologique [109].

## **3. Personnes concernées par le dépistage**

Le dépistage de la tuberculose est proposé aux personnes considérées à risque [110]. En effet, il n'existe pas de stratégie de dépistage généralisé de la tuberculose en France. Il demeure des recommandations concernant le dépistage de la tuberculose maladie et de la tuberculose latente dans les populations jugées à risque de contracter la pathologie ou de la transmettre [111].

### **3.1. Les migrants**

Pour les migrants provenant d'un pays à taux de tuberculose élevé il est recommandé :

- un examen radiologique des poumons pour détecter une tuberculose maladie chez toutes les personnes âgées de plus de 10 ans.
- une intradermoréaction pour rechercher une infection tuberculeuse latente chez les enfants de moins de 15 ans. Une radiographie est indiquée si l'IDR est supérieure à 10 mm pour les enfants de moins de 10 ans.

Le dépistage à l'arrivée des migrants n'est pas à caractère discriminatif. Cela n'entrave pas leur demande d'asile dans le pays d'accueil.

Cette mesure est au profit de tous, migrants et population native.

La population migrante regroupe :

- le migrant illégal : entrée dans le pays non autorisée
- le réfugié : obtention de ce statut auprès des autorités du pays d'accueil
- le demandeur d'asile : dans l'attente de l'obtention du statut de réfugié
- le migrant légal : entrée dans le pays d'accueil autorisée

Plus la prévalence dans le pays où est originaire la personne migrante est importante, plus l'incidence de la tuberculose augmente.

A l'entrée de nombreux pays d'Europe est proposé un dépistage de la tuberculose. Les délais de diagnostic et de mise sous traitement sont plus courts chez ces personnes [112].

### **3.2. Patient traité par anti-TNF alpha**

Lorsqu'un patient est destiné à être sous traitement par anti-TNF alpha il est préconisé de le dépister contre la tuberculose-maladie ainsi que contre l'infection tuberculeuse latente. Avec ce traitement, les patients ont par rapport à la population générale un risque de tuberculose maladie multiplié par 20. Si une infection tuberculeuse latente se présente, les autorités de santé recommandent un traitement prophylactique d'au minimum 3 semaines avant de commencer le traitement par anti-TNF alpha.

### **3.3. Sujets contacts**

Les personnes qui ont été en contact avec une personne atteinte d'une tuberculose doivent subir un dépistage pour établir un diagnostic de tuberculose-maladie secondaire ou d'infection tuberculeuse latente. Ce dépistage se base principalement sur une IDR pour rechercher une ITL et sur une radiographie pulmonaire associée à un examen clinique pour rechercher une tuberculose-maladie.

### **3.4. Personnels de santé**

Il existe des recommandations de dépistage pour les professionnels de santé exposés à la tuberculose en raison du risque accru de transmettre aux malades la pathologie et d'en être infecté. Une IDR, un examen radiologique ainsi qu'un examen clinique sont demandés à l'embauche. Une surveillance est développée au cours de l'activité en particulier pour les sujets les plus exposés.



Tout comme le personnel soignant des centres de prise en charge de la tuberculose et celui de laboratoire en contact avec des échantillons, en cas de symptôme respiratoire, une radiologie pulmonaire est prescrite [109].

### **3.5. Personnes séropositives**

Des tests de dépistage sont aussi conseillés chez les individus séropositifs au VIH. En effet, dès lors qu'ils ont été infectés par le bacille tuberculeux, le risque de passer au stade de tuberculose maladie est plus important que dans la population générale. Les IDR ou encore les IGRA (Interferon Gamma Release Assay) sont compromises compte tenu de l'immunodépression du sujet infecté par le VIH surtout lorsque le nombre des lymphocytes CD4 est inférieur à 200. Toutefois, les IGRA seraient moins impactés.

Chez l'immunodéprimé et plus particulièrement chez la personne infectée par le VIH, il est nécessaire de pratiquer au plus tôt une intradermoréaction. En cas de positivité du test, le sujet peut subir une réactivation de la tuberculose. S'il est négatif, le risque de contracter la tuberculose est *a priori* écarté [109].

## **4. Conclusion**

Pour permettre au dépistage d'être plus efficace il faut :

- consolider l'action des centres de lutte antituberculeuse, plus particulièrement lors des enquêtes autour d'un cas de tuberculose
- définir la population cible
- dépister et traiter les tuberculoses infections chez les migrants de zone à forte prévalence de tuberculose
- recueillir les informations et évaluer notamment les résultats du dispositif de dépistage [112].

## VII. Traitement

## 1. Objectifs et prise en charge

La tuberculose reste une maladie curable avec un traitement bien conduit [113].

### 1.1 Tuberculose maladie

Lorsqu'une tuberculose maladie est confirmée, un traitement à base de médicaments antituberculeux est rapidement instauré.

Une hospitalisation est nécessaire dans certains cas pour mettre en quarantaine la personne atteinte, permettre son suivi et limiter la dissémination du bacille tuberculeux. Le patient est donc contagieux. Un isolement respiratoire est mis en place pour les patients atteints de tuberculose pulmonaire. La durée varie de 10 à 20 jours en fonction de la fièvre et de la positivité à *Mycobacterium tuberculosis* dans les crachats [114].

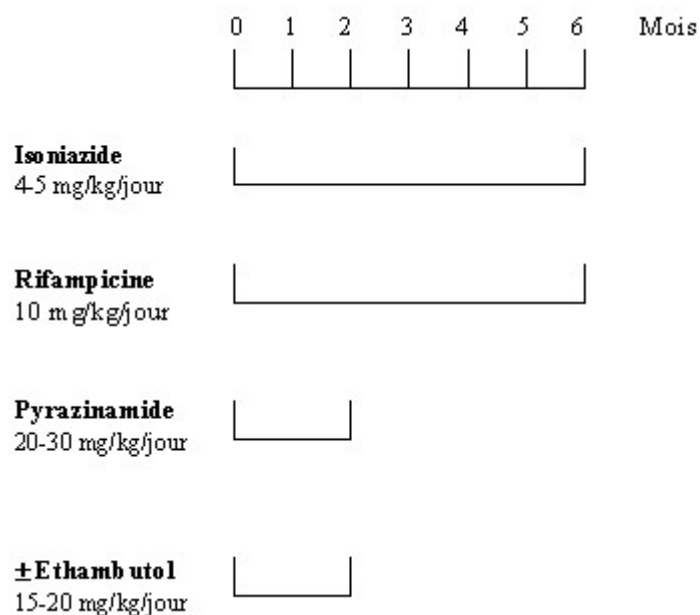
Le schéma thérapeutique standard d'une durée de 6 mois est le suivant :

- traitement de 2 mois avec une quadrithérapie, comprenant l'association de 4 antituberculeux majeurs : la rifampicine, l'isoniazide, le pyrazinamide et l'éthambutol.
- suivi d'un autre traitement de 4 mois, une bithérapie, comprenant l'association de rifampicine et d'isoniazide (Figure 28).

Plusieurs molécules sont prescrites et travaillent en synergie pour éradiquer les bacilles tuberculeux.

L'objectif lors des deux premiers mois est de détruire tous les bacilles. La négativation rapide du frottis ainsi que l'atténuation des symptômes sont le résultat de l'effet bactéricide de l'association de plusieurs antibiotiques.

La deuxième phase vise à éliminer les bacilles tuberculeux restants et à prévenir une quelconque rechute.



**Figure 28 : Schéma thérapeutique standard de la tuberculose maladie chez l'adulte [109]**

D'autres médicaments peuvent être prescrits mais dans des situations particulières en deuxième intention. Les cas de tuberculose résistante en font partie. Certains sont prescrits hors AMM et d'autres font l'objet d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) délivrée par l'ANSM.

Ils seront développés dans une prochaine partie.

En complément du traitement antituberculeux, d'autres médicaments ayant d'autres visées thérapeutiques sont prescrits. Une corticothérapie est instaurée par exemple dans les cas de tuberculose cérébrale.

La vitamine B6 est quant à elle systématiquement prescrite lorsque le patient sous isoniazide, est à risque de développer une neuropathie périphérique. Ce risque est majoré chez les patients étant infectés par le VIH, chez les femmes enceintes, chez des personnes alcooliques, dénutries, présentant déjà une neuropathie ou souffrant d'insuffisance rénale.

Après mise sous traitement, le patient atteint de tuberculose pulmonaire peut encore être contagieux pendant une à trois semaines [103].

## **1.2. Tuberculose latente**

L'instauration d'un traitement lorsque le malade est atteint d'une tuberculose latente permet d'éviter le passage au stade de tuberculose maladie [109].

3 schémas thérapeutiques peuvent être utilisés dans le traitement de la tuberculose latente ou ITL :

- traitement par isoniazide pendant 9 mois [115]
- isoniazide et rifampicine pendant 3 mois (le plus utilisé en France)
- traitement par rifampicine pendant 4 mois s'il présente une résistance à l'isoniazide

## 2. Traitement médicamenteux de première intention par voie orale

### 2.1. Rifampicine

#### 2.1.1. Mode d'action et caractéristiques métaboliques

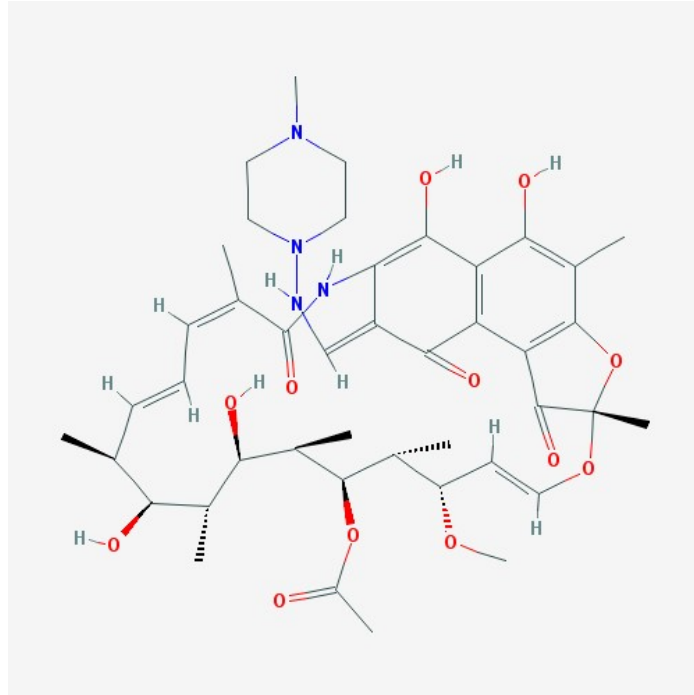


Figure 29 : Structure chimique de la rifampicine [116]

La rifampicine est un antibiotique, un antilépreux et un antituberculeux faisant partie de la famille des rifamycines. C'est un antimycobactérien.

La rifamycine peut être obtenue à partir de culture de *Streptomyces mediterranei*. C'est en 1972 qu'elle fut introduite sur le marché en tant qu'antituberculeux [117]. Elle est utilisée dans le traitement généralement en association ou dans la prévention de la tuberculose.

Sa cible est l'ARN polymérase des mycobactéries. Elle inhibe la synthèse et l'élongation de l'acide ribonucléique chez certains bacilles sensibles [118]. La rifampicine est bactéricide. Elle détruit les bacilles de *Mycobacterium tuberculosis* qu'ils soient en phase de multiplication ou quiescents.

D'autres bactéries y sont sensibles comme *Staphylococcus aureus* méti-S ou encore *Haemophilus influenzae*. La majorité des mycobactéries atypiques et *Pseudomonas* sont quant à elle résistantes à cet antibiotique [119]. La résistance est de type chromosomique [120].

La rifampicine est indiquée dans le traitement des tuberculoses mais aussi des brucelloses, de la lèpre, des méningites à méningocoques et des infections documentées à bactéries sensibles.

Elle peut détruire les bactéries extracellulaires mais aussi intracellulaires. Elle est liposoluble et lors de sa prise orale, son absorption est rapide. Elle se diffuse dans tous les tissus et liquides du corps humain. Sa diffusion est néanmoins plus faible dans le LCR sauf en cas de méningite. La demi-vie d'élimination d'une dose de 600 mg de rifampicine est de l'ordre de 2 à 3 heures et son élimination est principalement hépatique [121].

### **2.1.2. Posologie**

Les spécialités listées contenant uniquement la rifampicine sont :

- Rifadine 2% en suspension buvable : forme la plus adaptée pour l'enfant
- Rifadine 300 mg en gélule (Figure 30)
- Rifadine 600 mg pour les perfusions en intraveineuse
- Rimactan 300 mg en gélule

Il est conseillé dans la monographie Vidal de la Rifadine 300 mg, de prescrire cet antibiotique à la posologie de 8 à 12 mg/kg/jour en une prise à distance des repas chez l'adulte [119].



**Figure 30 : Rifadine® 300 mg [122]**

### **2.1.3. Mode d'administration et interactions**

Son absorption est retardée par l'alimentation, il est préférable de la prendre au moins 30 minutes avant le repas et si possible, à jeûn.

Il est essentiel de préciser que la rifampicine est un inducteur enzymatique. Son association avec d'autres médicaments peut être délétère pour ces derniers qui sont trop rapidement métabolisés. Leurs effets sont diminués, et une augmentation de leur dose sera envisagée.

On note comme principaux médicaments sensibles au caractère inducteur enzymatique de la rifampicine : les contraceptifs oraux mais aussi les antiprotéases utilisées dans le traitement contre le SIDA, comme le ritonavir [123]. Cette dernière interaction est souvent source de conflits lors du traitement de la co-infection tuberculose-VIH.

#### **2.1.4. Grossesse et allaitement**

Au cours de la grossesse, on retrouve les mêmes posologies que chez une femme n'étant pas au stade de gestation. Pour une femme qui vient de découvrir sa grossesse ou qui en projette le désir, il n'est pas judicieux d'arrêter ou de remplacer le traitement à base de rifampicine.

Néanmoins, lors des 15 derniers jours de grossesse, pour une femme traitée par rifampicine, une administration de vitamine K1 à 10 mg/j par voie orale est instaurée. Son but est d'éviter tout risque hémorragique chez l'enfant à naître. Une dose supplémentaire est administrée lors de l'accouchement au nouveau-né à raison de 1mg en IV ou en IM [124].

Selon les données de la littérature, différents avis sont retrouvés au sujet de sa possible suspension au cours de l'allaitement. La rifampicine passe faiblement dans le lait maternel, Le traitement n'est donc pas un frein pour l'allaitement selon le CRAT. Le Vidal quant à lui conseille sa suspension.

#### **2.1.5. Effets indésirables**

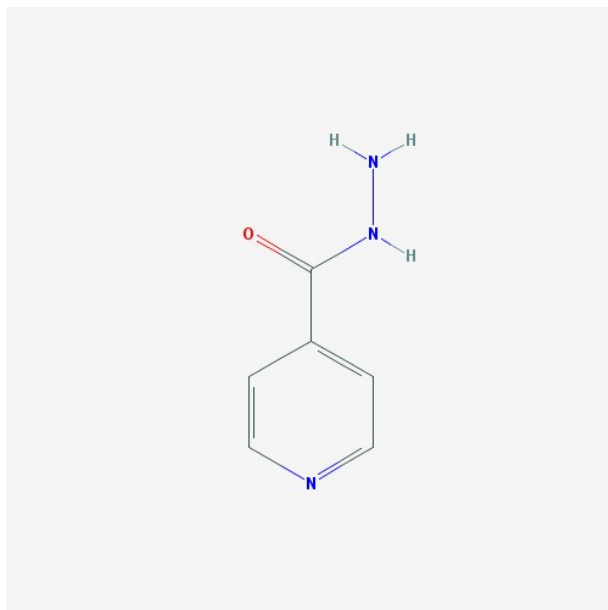
L'effet indésirable remarquable, considéré comme bénin et transitoire concernant la rifampicine est la coloration rouge-orangée des urines et des sécrétions lacrymales. Il est préférable d'en prévenir les porteurs de lentilles. Cette pigmentation urinaire permet de vérifier la bonne observance du traitement [125].

Des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements,...) et cutanées (rougeurs, éruptions,...) peuvent se déclarer. Ceux-ci sont dans la majorité des cas mineurs et passagers.

D'autres effets indésirables, plus spécifiques, peuvent apparaître. Hépatite, leucopénie mais aussi thrombopénie en font partie [123].

## **2.2. Isoniazide**

### **2.2.1. Mode d'action et caractéristiques**



**Figure 31 : Structure chimique de l'isoniazide [126]**

L'isoniazide est un antibiotique qui agit sur les mycobactéries. Il est utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments dans les cas de tuberculose. Il est aussi recommandé plus rarement dans les infections à mycobactéries atypiques. *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* sont des espèces sensibles à cet antibiotique [127].

L'isoniazide est prescrit seul en prophylaxie dans le traitement des cas contacts et pour limiter la recrudescence de la tuberculose chez les personnes immunodéprimées.

L'isoniazide est un hydrazide de l'acide isonicotinique. Quant à son absorption, elle est rapide et sa diffusion est excellente. Son excrétion en métabolites inactifs est principalement urinaire. Enfin, sa demi-vie plasmatique dépend du degré d'acétylation du sujet. Elle varie entre moins d'une heure pour les acétyleurs rapides et plus de trois heures pour les acétyleurs lents [121].

### **2.2.2. Posologie et mode d'administration**

Les spécialités contenant l'isoniazide seule sont :

- Nicozid 500 mg/ 5 mL ou Rimifon 500 mg/5 mL en solution injectable
- Rimifon 50 (Figure 32) et 150 mg en comprimés.

L'isoniazide peut être administré par voie orale ou par voie intramusculaire chez les sujets fragiles.



Il est préférable de prendre ce médicament en une seule prise le matin à jeûn et d'éviter une prise alimentaire dans les 30 minutes suivant l'ingestion.

La posologie en tant que traitement antituberculeux chez l'adulte et chez l'enfant est de l'ordre de 5 mg/kg/jour ou 15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine.

En tant que traitement prophylactique, le schéma thérapeutique est de 10 mg/kg/jour chez l'enfant et de 300 mg/jour chez l'adulte pendant 6 mois à 1 an.

La dose est à adapter selon l'état des fonctions rénale et hépatique du patient. Il est à noter que la dose létale de l'isoniazide est supérieure à 200 mg/kg [127].



**Figure 32 : Rimifon® 50 mg [128]**

### **2.2.3. Effets indésirables**

Un des principaux effets indésirables de l'isoniazide est une toxicité neurologique qui se traduit par une neuropathie périphérique touchant préférentiellement les membres inférieurs. De nombreux facteurs de risque peuvent y contribuer comme l'infection au VIH, le diabète, l'alcool, la grossesse, ou encore la dénutrition. Cette neuropathie est caractérisée par des brûlures aux pieds. Si ces symptômes surviennent, un test d'acétylation peut être réalisé et la dose d'isoniazide est éventuellement abaissée [129].

Le test d'acétylation permet de déterminer le phénotype acétyleur lent ou acétyleur rapide du patient. Si la personne est acétyleur lent, elle est plus à risque de développer une toxicité hépatique. Cet effet peut être mortel notamment si l'isoniazide est associée à la rifampicine qui majore cette toxicité. D'autres facteurs augmentent ce risque comme l'alcool, l'âge avancé, l'usage d'autres médicaments hépatotoxiques [113].

D'autres effets peuvent être retrouvés : des nausées, des vomissements, des myalgies, des réactions d'hypersensibilité, une hématotoxicité, etc... Ces derniers sont considérés comme mineurs [127].

#### **2.2.4. Grossesse et allaitement**

L'isoniazide n'est pas contre-indiqué au cours de la grossesse.

Néanmoins, une supplémentation en vitamine B6 chez la mère à la posologie de 50 mg/jour est établie en prévention des effets neurotoxiques qu'il peut causer chez le nouveau-né.

L'allaitement est déconseillé selon le Vidal car l'isoniazide passe dans le lait maternel [130].

#### **2.2.5. Interactions médicamenteuses**

Il est déconseillé d'associer l'isoniazide avec la carbamazépine et le disulfirame. De nombreuses autres associations font l'objet de précautions d'emploi. Les médicaments impliqués sont le kétoconazole, la phénytoïne ou encore la rifampicine et le pyrazinamide.

#### **2.2.6. Surveillance**

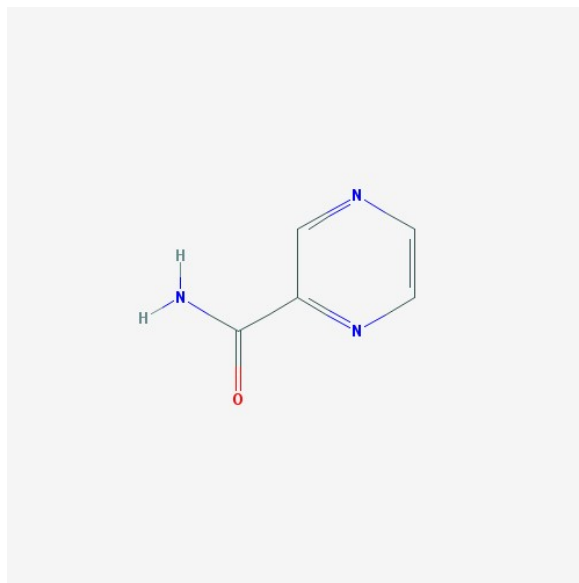
Une surveillance reste nécessaire chez les patients épileptiques car l'isoniazide est susceptible de provoquer des convulsions. Ces crises convulsives peuvent aussi survenir chez des patients acétyleurs lents par surdosage.

Au cours du traitement, il est important de suivre la fonction hépatique du patient particulièrement lors des 3 premiers mois notamment à cause de l'association entre la rifampicine et le pyrazinamide. L'isoniazide peut être à l'origine d'une hépatotoxicité et le dosage des transaminases ainsi que d'autres tests de cytolyse doivent être effectués régulièrement. Le premier mois, il est nécessaire d'effectuer un dosage hebdomadaire. Ensuite, un dosage mensuel est envisagé. Une élévation très importante des éléments déterminants la fonction hépatique peut conduire à l'arrêt de l'isoniazide.

L'isoniazide peut provoquer des neuropathies périphériques. Il est donc préférable de faire un suivi neurologique régulier au cours du traitement. Les personnes alcooliques sont à risque, une surveillance plus étroite est exigée. Pour diminuer le risque de survenue de neuropathies, l'isoniazide est associée avec de la vitamine B6 (pyridoxine) [127].

## **2.3. Pyrazinamide**

### **2.3.1. Mode d'action et caractéristiques métaboliques**



**Figure 33 : Structure chimique du pyrazinamide [131]**

Le pyrazinamide est un analogue de synthèse du nicotinamide. Cette substance est utilisée en tant qu'antituberculeux. Elle a un effet bactéricide sur les mycobactéries intracellulaires. *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium africanum* y sont sensibles contrairement à *Mycobacterium bovis* et les autres mycobactéries atypiques qui lui sont résistantes [132].

Le pyrazinamide est actif sur la forme quiescente de *Mycobacterium tuberculosis* [133].

Son association avec d'autres antituberculeux permet de diminuer les résistances. Il diminue notamment la durée totale de traitement et l'examen des expectorations est rendu négatif plus rapidement.

Il est utilisé lors des deux premiers mois de traitement puisqu'il a une meilleure efficacité lors des réactions inflammatoires aiguës.

Son absorption est digestive et sa diffusion est rapide dans l'ensemble de l'organisme. Son métabolisme est majoritairement hépatique, quant à son excrétion, elle est principalement urinaire [121].

### **2.3.2. Posologie**

La spécialité contenant le pyrazinamide seul est : Pirilène® 500 mg en comprimés sécables (Figure 34).

Le pyrazinamide est présenté sous la forme d'un comprimé sécable blanc. La posologie standard chez l'adulte est de 3 à 4 comprimés de 500 mg en une seule prise quotidienne. Ceci correspond en moyenne à l'équivalent de 30 mg/kg/jour. Chez l'enfant, la dose journalière est en moyenne de 35 mg/kg [134].



**Figure 34 : Pirilène® 500 mg [135]**

### **2.3.3. Effets indésirables**

Les effets indésirables sont plutôt rares : rougeur de la peau, augmentation des transaminases en début de traitement, hépatotoxicité rare, hyperuricémie possible et arthralgies soulagées grâce aux analgésiques [121].

### **2.3.4. Surveillance**

Il est nécessaire d'établir une surveillance chez les diabétiques puisque le pyrazinamide peut provoquer des variations du taux de glycémie. Un bilan hépatique, rénal et une uricémie sont recommandés avant d'instaurer le traitement à base de pyrazinamide.

Chez les patients sujets à des problèmes hépatiques, la surveillance des transaminases doit s'effectuer régulièrement. La survenue de tout effet indésirable se rapportant à une atteinte hépatique doit être signalée. Le traitement à base de pyrazinamide pourra être interrompu.

Si une hyperuricémie est détectée, il convient de la traiter. Une persistance de l'augmentation du taux d'acide urique provoque l'arrêt du pyrazinamide.

### **2.3.5. Interactions et contre-indications**

L'association rifampicine-pyrazinamide augmente le risque de contracter une hépatite.

Le pyrazinamide est contre-indiqué :

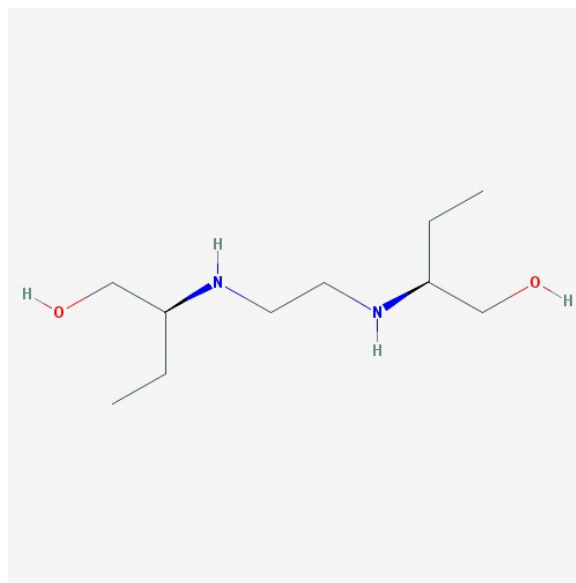
- en cas d'insuffisance hépatique et rénale (sauf si nécessaire),
- en cas d'hyperuricémie car il inhibe l'excrétion de l'acide urique,
- chez l'enfant de moins de 6 ans
- en cas de porphyrie [132].

### **2.3.6. Grossesse et allaitement**

Très peu d'études sont publiées concernant l'utilisation du pyrazinamide par la femme enceinte. Le pyrazinamide fait néanmoins partie du traitement contre la tuberculose pendant la grossesse et l'allaitement peut être maintenu selon le CRAT. Cependant, le Vidal quant à lui contre indique le pyrazinamide en cas de grossesse [136].

### **2.4. Ethambutol**

#### **2.4.1. Mode d'action et caractéristiques**



**Figure 35 : Structure chimique de l'éthambutol [137]**

L'éthambutol, analogue de synthèse de l'1,2-éthanediamine, est un antibiotique antimycobactérien agissant sur les bacilles tuberculeux intra et extracellulaires. Il est modérément actif sur les mycobactéries atypiques mais possède l'indication de les traiter. Il est principalement utilisé dans le traitement mais aussi dans la prévention de la tuberculose pulmonaire ainsi que dans le traitement de la tuberculose extra pulmonaire [138].

Très peu de cas de résistance à l'éthambutol sont retrouvés. Son association avec d'autres médicaments ayant la même indication permet de potentialiser les effets de ces derniers. Il diminue notamment la survenue de souches résistantes [121].

### **2.4.2. Posologie**

Les spécialités contenant seulement l'éthambutol sont :

- Dexambutol 500 mg en comprimés pelliculés (Figure 36).
- Myambutol 1000 mg/10 mL en solution injectable.
- Myambutol 400 mg en comprimés pelliculés sécables.

La posologie chez l'adulte est de 20 mg/kg/jour en une prise. Lors de rechute ou de résistance, la posologie est augmentée à 25 mg/kg/jour. Chez l'insuffisant rénal, une adaptation des doses est nécessaire en raison d'un risque de surdosage. Chez l'enfant, la dose d'éthambutol est à 15 mg/kg/jour [139].



**Figure 36 : Dexambutol® 500 mg [140]**

### **2.4.3. Effets indésirables**

L'effet indésirable majeur est la névrite optique. Il faut interrompre le traitement et consulter un médecin si des signes visuels apparaissent. Ces signes caractéristiques sont : une baisse de l'acuité visuelle et/ou une altération de la perception des couleurs, encore appelée dyschromatopsie [121].

### **2.4.4. Surveillance**

Un examen ophtalmique est obligatoire pour vérifier la vision des couleurs avant le commencement du traitement par éthambutol, ainsi qu'une surveillance mensuelle. Le fond de l'œil, l'acuité visuelle, le champ visuel et la vision des couleurs sont étudiés.

Entre le 15<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour de traitement, un 2<sup>ème</sup> examen est réalisé. D'autres analyses suivront au 2<sup>ème</sup> mois de traitement puis tous les deux mois. Lorsqu'un signe oculaire apparaît, une interruption de l'éthambutol est exigée. Les effets néfastes disparaissent dans les mois qui suivent l'arrêt du médicament. Les sujets à risque de développer une névrite optique sont les diabétiques, les fumeurs, etc... Ils doivent être régulièrement suivis. Ces signes oculaires peuvent être la conséquence d'une insuffisance rénale ainsi que d'un surdosage [141].

## **2.4.5 Grossesse et allaitement**

Au cours de la grossesse, l'éthambutol peut être envisagé. Selon certaines études, les effets tératogènes ou malformatifs n'ont pas été rencontrés chez l'animal [142]. Par mesure de précaution, il n'est pas envisageable de maintenir l'allaitement.

## **2.5. Association d'antituberculeux**

Les médicaments concernés sont :

- Rifater (Figure 37) associant de la rifampicine 120 mg, de l'isoniazide 50 mg, et du pyrazinamide 300 mg et,

- Rifinah (Figure 38), qui associe de l'isoniazide 150 mg et de la rifampicine 300 mg

Ces spécialités facilitent observance et diminuent le nombre de comprimés à prendre.

Leur posologie respective est de :

3 à 6 comprimés par jour selon le poids du patient pour le Rifater [143]

et de 2 comprimés par jour en une seule prise pour le Rifinah [144].



**Figure 37 : Rifater® [145]**



**Figure 38 : Rifinah® [146]**

## **3. Résistance et médicaments de seconde intention**

### **3.1. Résistance**

En 2015, environ 480000 personnes dans le monde ont développé une tuberculose résistante aux antituberculeux. C'est en Inde, en Chine et en Russie que sont retrouvés la majorité des cas.

Ceci peut être la conséquence d'un antituberculeux utilisé seul et non en association comme préconisé ou encore l'arrêt prématuré du traitement [19].

La multi-résistance ou MDR (multidrug-resistant) se traduit par la résistance conjointe à la rifampicine et à l'isoniazide, molécules utilisées en première ligne.

L'ultra-résistance ou XDR (extensively drug resistance) s'explique quant à elle, tout comme la MDR, par la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide mais à laquelle se rajoute les fluoroquinolones et au moins un antituberculeux injectable de deuxième intention comme l'amikacine [28].

Ce phénomène de résistance est lié à des mutations de gènes chez *Mycobacterium tuberculosis*.

Le gène *rpoB* est principalement impliqué pour les espèces résistantes à la rifampicine, la position 315 du gène *katG* ainsi que la région régulatrice du gène *inba* pour l'isoniazide [84;147].

En France, le réseau AZAY (microbiologistes d'hôpitaux universitaires) en collaboration avec le Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA) ont parmi leurs objectifs et principales missions, la surveillance épidémiologique concernant des cas de résistance aux antituberculeux.

Selon le rapport d'activité pour l'année 2016 du CNR-MyRMA, le taux de résistance augmente au fil des années. Parmi les 185 souches de *Mycobacterium tuberculosis* recensées au CNR-MyRMA, 70% étaient résistantes à au moins un antituberculeux de première ligne [148]. La proportion de bacilles résistants aux antituberculeux reste tout de même faible en France selon le CNR-MyRMA [29].

Si une résistance se déclare lors de l'utilisation des médicaments de première ligne, ceux de deuxième sont alors choisis mais restent néanmoins plus onéreux et toxiques [149].

### **3.2. Médicaments de réserve**

A la suite des 6 mois de traitement, une culture est réalisée et les signes cliniques spécifiques sont recherchés. Si la culture est positive, des épreuves de sensibilité aux antibiotiques sont pratiquées pour déceler les résistances [150].

Le principal facteur d'échec du traitement antituberculeux est l'interruption précoce de celui-ci suite à une mauvaise observance du patient.

En cas de résistance des bacilles aux principaux médicaments antituberculeux. Des molécules de deuxième ligne sont envisagées [151] :

- La streptomycine :

Elle fait partie de la classe des aminosides antibactériens [152]. Le médicament est administré par voie injectable en intraveineux ou en intramusculaire.

La dose est de 0.5 à 1.5 g/jour chez l'adulte et ne doit pas dépasser 1 g chez les nourrissons et les enfants.

- Les autres aminosides : parmi cette famille sont employées l'amikacine et la kanamycine ainsi que la capréomycine. Les deux premiers sont utilisés en association et sont utiles en cas de résistance à la streptomycine. Ils sont injectés par voie intramusculaire. La capréomycine est prescrite lorsque les bacilles tuberculeux sont résistants à la streptomycine ainsi qu'à l'amikacine et la kanamycine.



- Les thioamides : l'éthionamide et le protionamide sont concernés. L'éthionamide est retrouvé dans la spécialité TRECATOR® et fait l'objet d'une ATUn (Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative).

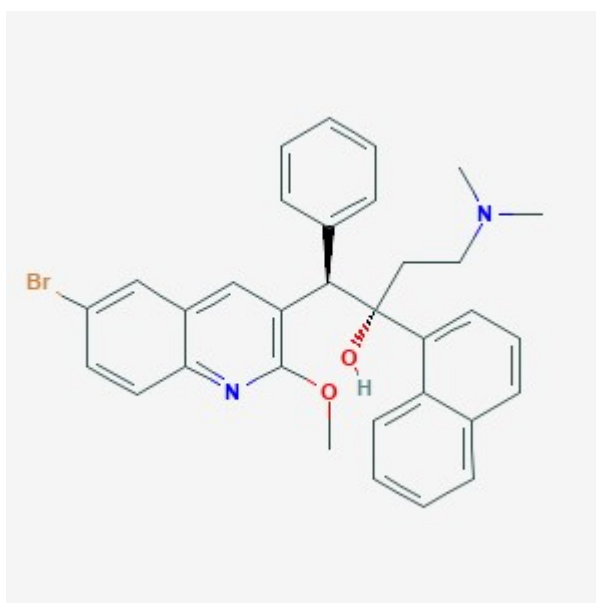
- Les fluoroquinolones : les 2 molécules utilisées dans cette famille sont l'ofloxacine et la ciprofloxacine.

- La cyclosérine (ou terizidone, association de deux molécules de cyclosérine), ainsi que l'acide p-aminosalicylique (PAS, spécialité GRANUPAS®) sont tous les deux bactériostatiques et permettent d'éviter ou de prévenir toutes résistances aux médicaments de seconde intention [88].

### **3.3. Nouveautés**

Deux nouveaux médicaments ont dernièrement (2013-2014) été indiqués dans la prise en charge de la tuberculose résistante [24].

- SIRTURO 100 mg (bédaquiline) :  
C'est un antimycobactérien, bactéricide, prescrit par un médecin expérimenté dans les tuberculoses résistantes et disponible en milieu hospitalier. Son schéma thérapeutique est le suivant :
  - au cours des deux premières semaines de traitement, en association avec au moins trois autres médicaments à visée antituberculeuse : 400 mg en une prise.
  - de la 3<sup>ème</sup> semaine à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement, la dose de SIRTURO est de l'ordre de 200 mg 3 fois par semaine [153].



**Figure 39 : Structure chimique de la bédaquiline [154]**

- DELTYBA 50 mg (délamanid) :  
Le délamanid inhibe la synthèse de certains composants de la paroi des mycobactéries.  
La posologie recommandée est de 100 mg deux fois par jour pendant 24 semaines [155].

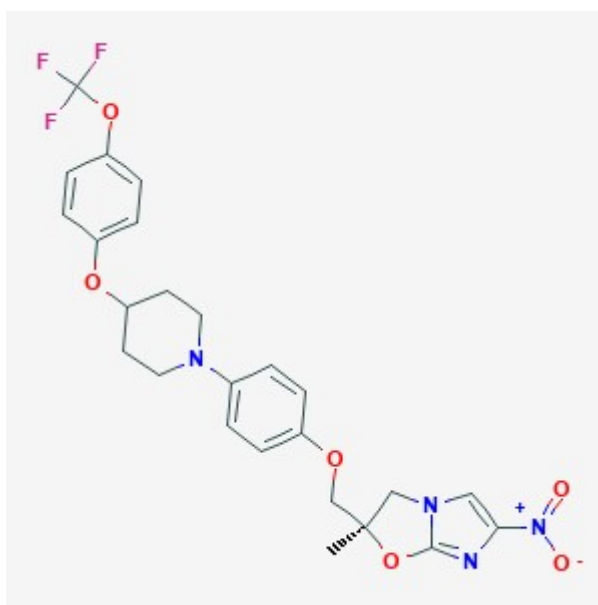


Figure 40 : Structure chimique du délamanid [156]

#### **4. Prise en charge financière**

Le coût des médicaments peut être un frein chez les personnes les plus démunies pour traiter la tuberculose.

Il existe différents droits concernant le soutien financier que requiert la prise en charge de la tuberculose. Elle entre dans la catégorie des ALD (Affection Longue Durée). Le médecin traitant, la caisse d'assurance maladie et le patient sont impliqués dans ce processus. Dans ce cadre, la sécurité sociale prend en charge la totalité des médicaments antituberculeux.

Concernant la complémentaire santé, la personne malade peut avoir droit à la CMU-c (Couverture Maladie Universelle) qui permet de bénéficier selon ses revenus, d'une prise en charge à 100% des soins.

Il existe l'aide médicale d'Etat pour les personnes ayant un plafond de ressources inférieur à celui de la CMU-c, résidant sur le territoire français depuis plus de 3 mois. Les soins sont aussi totalement pris en charge.

Enfin, pour les personnes résidant moins de 3 mois en France, toujours en situation irrégulière, et nécessitant en urgence des soins, le financement est assuré par l'Etat. A noter que les soins sont gratuits dans les centres de vaccination et de lutte contre la tuberculose [157;158].

## VIII. Prévention

## **1. Lutte antituberculeuse**

### **1.1. Mesures d'hygiène**

Les règles d'hygiène s'appliquent plus particulièrement dans le milieu hospitalier. En effet, lorsque le malade est contagieux, il doit être maintenu dans un milieu isolé et de préférence à l'hôpital pour une meilleure prise en charge.

Concernant le patient atteint par la tuberculose maladie, différentes règles pour éviter la transmission des bacilles à d'autres personnes doivent être respectées :

- le port d'un masque au contact d'autres individus
- lors de toux ou d'éternuements, se couvrir la bouche
- si lors de toux il y a production de crachats, les envelopper dans un mouchoir et le jeter dans une poubelle fermée.
- d'autres mesures hygiéno-diététiques sont à envisager ou à poursuivre : arrêt de l'alcool, du tabac, ... [159]

Dans les hôpitaux et autres établissements de santé, des mesures sont employées pour éviter la transmission de la tuberculose par voie aérienne, dans les chambres occupées par des patients atteints par la maladie. Ces mesures consistent en l'aération régulière de la pièce de séjour, une irradiation aux rayons ultra-violet qui permettent de tuer les bacilles et une exposition importante à la lumière du jour. Le port de masque est aussi primordial [160].

Il est essentiel de remarquer que chez le personnel de santé, la proportion d'infection tuberculeuse latente est plus importante que dans la population générale. L'incidence est quant à elle aussi plus élevée chez les professionnels de santé travaillant dans les milieux à haut risque [161;162].

Pour les professionnels chargés de soigner les malades ainsi que pour les personnels de laboratoires, la tuberculose est reconnue comme une maladie professionnelle [163].

### **1.2. Plans d'action**

Il existe des programmes de lutte contre la tuberculose en France. Le dernier en date propose 6 axes :

« Axe 1. Assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de tuberculose maladie

Axe 2. Améliorer le dépistage de la tuberculose

Axe 3. Optimiser la stratégie vaccinale par le BCG

Axe 4. Maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau

Axe 5. Améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose

Axe 6. Améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse » [158].

Tout comme la lèpre, la lutte contre la tuberculose est du ressort de l'Etat. A partir d'une convention conclue avec celui-ci, des collectivités territoriales peuvent être en mesure d'exercer certaines activités en ces domaines. Dans cette convention est retrouvé par exemple le montant de la subvention qui a été accordée par l'Etat. Les données à transmettre obligatoirement à l'Etat sont aussi décrites [164].

Depuis 2006, en association avec l'ARS (Agence Régionale de Santé), le CLAT (Centre de lutte antituberculeuse) est en mesure d'œuvrer pour lutter contre la tuberculose. A noter que si l'incidence de la tuberculose est inférieure à 50 nouveaux cas annuels, la prise en charge s'effectuera par les hôpitaux, si elle est supérieure à 150, les missions de lutte antituberculeuse sont confiées au Conseil Général [165].

Au niveau opérationnel, les ARS sont chargées depuis 2010 de mettre en œuvre la politique et la stratégie de lutte contre la tuberculose [107].

L'un des principaux buts de la lutte contre la tuberculose selon l'OMS est de diminuer de 80% les cas et de 90% les décès dus à cette maladie d'ici à 2030 par rapport aux données issues de 2015.

Pour permettre d'éradiquer cette maladie il est nécessaire pour les sujets atteints de la tuberculose d'accéder à un traitement et un diagnostic avec un rapport coût/efficacité correct. Ce n'est pas le cas dans tous les pays. Les financements sont aussi au cœur des préoccupations.

Des failles sont retrouvées dans les systèmes de dépistage et de traitement des tuberculoses multi-résistantes. En effet, en 2016, 2 milliards de dollars manquaient sur les 8.3 milliards nécessaires pour financer les traitements et la prévention de la tuberculose dans les pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire. D'ici à 2020, si les apports d'argent n'augmentent pas, le déficit s'accroîtra pour atteindre 6 milliards de dollars [20].

De plus, des problèmes dans la déclaration des nouveaux cas sont observés.

La lutte contre la tuberculose relève donc aussi de la déclaration des nouveaux cas à la SPF qui surveille aussi l'observance du traitement [111] (Annexe II).

Pour une meilleure prise en charge de la tuberculose, il est essentiel de favoriser une bonne observance du traitement. Elle fait aussi partie des projets de lutte antituberculeuse. L'inverse s'accompagne généralement d'une augmentation des résistances aux antituberculeux, de récurrences et donc d'un échec dans la voie de guérison de la maladie.

Pour permettre la bonne observance du traitement, il est nécessaire :

- d'identifier ses obstacles.
- d'établir la mise en place de la prise en charge financière.
- de déclarer aux CLAT les personnes non observantes.
- d'adhérer et d'accepter le traitement. Pour cela des actions d'éducation doivent être assurées par des professionnels.
- de se référer au programme de lutte contre la tuberculose en utilisant les moyens proposés [103].

## **2. Vaccination**

### **2.1. Recommandations**

#### **2.1.1. Généralités**

L'objectif de la vaccination par le BCG est de protéger l'enfant des formes graves de tuberculose. Les plus concernées sont les méningites tuberculeuses [166]. Plus l'enfant est jeune, plus la probabilité de contracter une tuberculose maladie et d'acquérir une forme grave de la pathologie est considérable [167].

Il existe différentes politiques de vaccination concernant la vaccination par le BCG au sein de nombreux pays. En effet, certains pays recommandent plusieurs vaccinations par le BCG, d'autres un rappel de vaccination. L'âge de la primo vaccination peut aussi différer entre les nations [168].

En France, depuis 2007, la vaccination par le BCG n'est plus obligatoire chez les jeunes enfants. Une recommandation a remplacé l'obligation de vaccination par le BCG des nourrissons. Cette recommandation s'applique uniquement pour les enfants considérés à risque [169].

#### **2.1.2. Personnes concernées**

La vaccination est conseillée principalement chez les nourrissons exposés à l'agent responsable de la tuberculose. C'est à partir de l'âge de 1 mois que la vaccination par la BCG est recommandée. Celle-ci reste possible jusqu'à l'âge de 15 ans. A Mayotte et en Guyane, zones à risque de tuberculose, il est préférable de vacciner les enfants en période néonatale. L'intradermoréaction doit être exécutée au préalable de la vaccination chez les enfants à partir de 6 ans sauf pour les cas particuliers qui sont plus à risque de contracter la tuberculose. L'IDR doit être négative pour que l'enfant puisse être vacciné.

Un enfant « considéré à risque » correspond aux critères suivants :

- être né dans un pays à forte prévalence de tuberculose
- avoir un de ses parents natif de ce pays à risque
- en prévision d'un séjour d'au minimum un mois dans ces pays
- avoir un antécédent familial de tuberculose
- domicilier en Guyane ou à Mayotte
- dans le cadre d'une situation qualifiée à risque de transmission de la tuberculose comme la précarité [166].

Pour les étudiants et les professions concernées dans le domaine de la santé, la vaccination par le BCG était récemment encore obligatoire. Cette dernière est levée pour cause de pénurie de vaccin depuis 2017.

En raison de la pénurie de vaccin, il existe trois ordres de priorité :

- 1<sup>er</sup> niveau : nouveau-nés de Guyane et Mayotte ainsi que tout enfant âgé de moins de 5 ans ayant un facteur de risque
- 2<sup>ème</sup> niveau : enfant de moins de 5 ans domiciliant en Ile-de-France
- 3<sup>ème</sup> niveau : après IDR négative, tous les enfants âgés de 5 à 15 ans présentant un facteur de risque [170].

Il est recommandé de pratiquer un test de séropositivité au VIH en amont de la vaccination par le BCG pour les personnes considérées à risque de contracter la tuberculose mais aussi à risque d'être infectée par le VIH [171].

## **2.2. Le vaccin BCG**

### **2.2.1. Couverture vaccinale**

Pour permettre d'établir la couverture vaccinale chez les jeunes enfants en France, plusieurs sources sont utilisées : les sondages et les certificats de santé des nourrissons ainsi que, indirectement, les ventes de vaccins BCG dans les pharmacies. En revanche, la dernière source n'est adoptée qu'en Ile-de-France et le problème récent d'approvisionnement des vaccins à l'officine rend cette pratique inutilisable pour le moment.

Ces différentes sources ont permis de conclure qu'en 2006, 83% des enfants âgés de 24 mois étaient vaccinés par le BCG.

Une enquête française Elfe a conclu qu'en 2011, à l'âge de 2 mois, 59,5% des enfants étaient vaccinés contre la tuberculose et seulement 46,7% des enfants considérés à risque.

En Guyane, les données les plus récentes sont de 2013. A 9 mois et à 24 mois, respectivement 79,8% et 88,5% des enfants étaient vaccinés [172].

Le BCG SSI (Statens Serum Institut) administré par voie intradermique a été mis sur le marché après le retrait en janvier 2006 du Monovax® vaccin administré quant à lui par voie percutanée. Ultérieurement, il s'est produit une baisse de la couverture vaccinale à cause des problèmes d'approvisionnement et de la levée de l'obligation vaccinale [28] (Tableaux III et IV).

**Tableau III : Couvertures vaccinales BCG confirmées et déclarées en Ile-de-France estimées chez l'enfant d'au moins 3 mois, étude VAC SIRS, 2010<sup>1</sup> [173]**

Couvertures vaccinales BCG confirmées et déclarées en Ile-de-France (départements 75, 92, 93, 94) estimées chez l'enfant d'au moins 3 mois, étude VAC SIRS, 2010 (source : Insem U707, InVS)				
	Couverture vaccinale BCG			
	n analysés	CV estimée	IC 95%	p
<b>Avant versus après le retrait de la multipuncture (01/01/06)</b>				
<b>Confirmée</b>				
Avant le 01/01/06	164	95,3%	82,5 – 98,8	
Après le 01/01/06	270	82,7%	70,9 – 90,4	0,07
<b>Déclarée</b>				
Avant le 01/01/06	229	95,7%	86,2 – 98,8	
Après le 01/01/06	401	85,2%	75,0 – 91,3	0,07
<b>Originaire ou pas d'un pays de forte endémie tuberculeuse chez les enfants nés après le retrait de la multipuncture (01/01/06)</b>				
<b>Confirmée</b>				
Originaire d'un pays de forte endémie	89	97,3%	88,4 – 99,4	
Non originaire d'un pays de forte endémie	181	78,6%	64,5 – 88,1	<0,001
<b>Déclarée</b>				
Originaire d'un pays de forte endémie	143	98,4%	94,4 – 99,6	
Non originaire d'un pays de forte endémie	258	79,7%	68,3 – 87,8	<0,001

**Tableau IV : Couverture vaccinale BCG à l'âge de 2 ans, en France, de 1995 à 2008 [173]**

Couverture vaccinale BCG à l'âge de 24 mois, France, 1995-2008 (Source : Drees, Remontées des services de PMI – Certificat de santé du 24ème mois. Traitement InVS)													
1995 (%)	1996 (%)	1997 (%)	1998 (%)	1999 (%)	2000 (%)	2001 (%)	2002 (%)	2003 (%)	2004 (%)	2005 (%)	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)
82,7	81,7	81,8	81,1	82,6	83,1	83,9	84,5	84,2	85,1	81,2	83,3	78,2	44*

Certains pays dont la Suède ou la République Tchèque ont fait l'expérience d'arrêter la vaccination BCG. Chez ces deux pays, le résultat est similaire. Une augmentation de l'incidence de la tuberculose chez les jeunes enfants a été observée.

<sup>1</sup> Couverture vaccinale confirmée : nombre d'enfants ayant une vaccination notée sur le carnet de santé sur le nombre d'enfants qui présentaient un carnet de santé

Couverture vaccinale déclarée : le nombre d'enfants ayant une vaccination notée sur le carnet ou dont le chef de famille déclarait que l'enfant avait été vacciné sur l'ensemble de l'échantillon

\* chiffre à interpréter avec prudence, nombreuses données manquantes



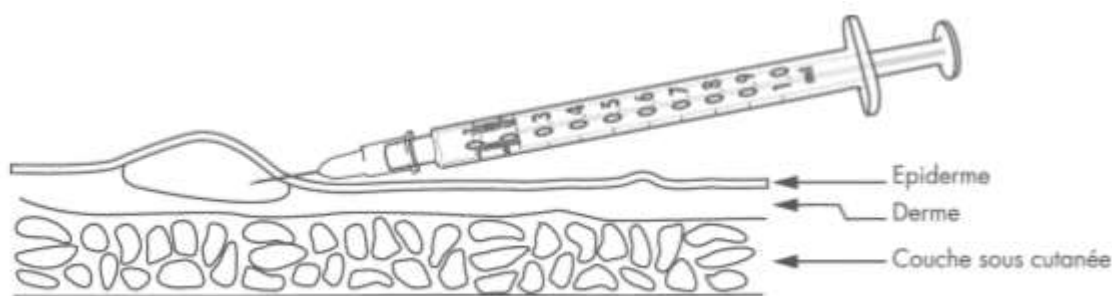
Ces études ont prouvé l'intérêt de la vaccination BCG dans la prévention des méningites tuberculeuses chez l'enfant [59].

### **2.2.2. Administration et schéma vaccinal**

Au départ, le vaccin BCG était utilisé par voie orale puisque Calmette considérait la voie digestive comme le passage habituel qu'empruntaient les bacilles tuberculeux lors de la contamination [174].

De nos jours, pour tous les âges, le vaccin est injecté en intradermique dans la partie supérieure du bras, au niveau de la région deltoïdienne.

L'injection du vaccin BCG s'effectue en plusieurs étapes. Tout d'abord, la zone de peau où doit être injecté le vaccin doit être étirée. Deuxième étape, aiguille parallèle à la surface de la peau, biseau orienté vers le haut, l'insertion de cette dernière se fait dans le derme (Figure 41). Le vaccin est administré ensuite lentement. Une papule doit apparaître après avoir effectué l'injection, signe d'une administration correcte [175].



**Figure 41 : Technique d'injection du vaccin BCG [175]**

Si l'enfant est âgé entre 1 mois et 11 mois, le schéma vaccinal consiste à injecter une demi dose de BCG. Entre 1 an et 15 ans, une dose unique est administrée [169].

### **2.2.3. Composition**

Le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) est un vaccin vivant atténué.

Le BCG SSI étant actuellement en rupture de stock, un autre vaccin provenant de Pologne, le BCG Biomed Lublin, a été approvisionné en France.

Le vaccin polonais est composé de la souche Moreau (Brésil) contrairement au vaccin BCG-SSI qui lui provient d'une souche danoise vivante de *Mycobacterium bovis* 1331 [176].

Les vaccinations groupées sont à privilégier puisque ce vaccin est conditionné sous forme de flacon multidose. Après l'avoir reconstitué, l'utilisation doit être immédiate [177].

#### **2.2.4. Efficacité**

Le BCG protège contre 50% des formes pulmonaires et 85% des formes extrapulmonaires de la tuberculose. Le vaccin n'est donc pas efficace à 100% [28]. La vaccination a montré ses preuves quant à la protection contre la tuberculose chez l'enfant. Les résultats concernant les adultes et les personnes âgées sont variables [178].

#### **2.2.5. Disponibilité**

Le vaccin polonais est disponible uniquement dans les maternités, les PMI (Protection Maternelle Infantile), les centres de vaccination et les CLAT (Centre de Lutte AntiTuberculeuse) [177].

#### **2.2.6. Effets indésirables**

Après la vaccination par le BCG, une induration au niveau du site d'injection ainsi qu'une lésion locale pouvant se transformer plus tard en cicatrice sont attendues. D'autres effets indésirables peuvent apparaître comme le développement local d'un ganglion lymphatique ou d'un érythème et d'une légère sensibilité [176].

Une enquête a déterminé les effets indésirables locaux majeurs rencontrés après l'administration par le BCG chez des enfants âgés de moins de 6 ans. Les principaux sont les inflammations et les indurations. Des écoulements, des abcès, des ulcérations, des adénopathies mais aussi des cicatrices ont aussi été recensés [179].

Une tuméfaction des ganglions lymphatiques axillaires est considérée comme une réaction normale.

Les effets indésirables très sévères sont rares et sont rencontrés plus particulièrement chez les personnes immunodéprimées.

Une infection tuberculeuse préexistante est suspectée lorsque des symptômes tels que des abcès et d'autres lésions locales persistent jusqu'à 7 jours [180].

#### **2.2.7. Interactions**

Les autres vaccinations recommandées au même âge peuvent être administrées en même temps si ces derniers sont inactivés. C'est par exemple valable pour Boostrixtetra® afin de lutter contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche. Ce n'est pas le cas pour les vaccins vivants, comme celui contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (Priorix®), un délai d'au moins 4 semaines est nécessaire.

#### **2.2.8. Contre-indications**

Les différentes contre-indications à la vaccination par le BCG sont :

- les patients atteints du VIH [181]
- les personnes immunodéprimées
- la présence de fièvre ou d'infection généralisée
- une allergie à l'un des composants du vaccin
- les patients sous traitement antituberculeux
- un traitement concomitant par corticothérapie ou immunosuppresseur

### **2.2.9. Grossesse**

Les vaccinations contre la rubéole, la tuberculose et la varicelle doivent être évitées pendant la grossesse. Les vaccins vivants atténués sont considérés à risque pour le fœtus [182;183].

La vaccination par le BCG n'est actuellement pas recommandée chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement sauf si la balance bénéfique/risque est en faveur de la vaccination dans les cas à fort risque d'infection tuberculeuse.

A propos des enfants nés de mère infectée par la tuberculose avant ou pendant leur grossesse, il est impératif de vérifier la non-contamination de l'enfant avant d'administrer le BCG [184].

### **2.2.10. Autres indications**

La vaccination par le BCG peut être indiquée dans l'immunothérapie du cancer de la vessie. En traitement d'entretien, il permet de diminuer la progression de la tumeur et le risque de récurrence. Le BCG active le système immunitaire en adhérant à l'urothélium et aux cellules tumorales grâce à l'action de la fibronectine. Le patient doit donc avoir une réponse immunitaire suffisante pour permettre l'efficacité du vaccin. Néanmoins, son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé [185;186].

### **2.2.11. Recherche**

Il existe des vaccins candidats contre la tuberculose en phase de développement clinique. Ils ont leur action principalement sur la prévention du passage à la tuberculose active et une partie mineure sur la prévention de l'infection par le bacille tuberculeux [187].

Des équipes travaillent encore actuellement sur un possible vaccin de rappel et sur des médicaments permettant de rendre l'agent tuberculeux moins résistant face aux antibiotiques [188].

## IX. RÔLE DU PHARMACIEN

## **1. Missions**

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé impliqué dans les soins de premiers recours et est souvent considéré comme un professionnel de « première ligne ». Il est donc judicieux qu'il soit impliqué dans de nombreux domaines :

- la prévention de la transmission de la tuberculose, en rappelant certaines règles hygiéno-diététiques, la nécessité du port de masque, les modalités de contamination,
- l'importance de la vaccination notamment chez les personnes jugées à risque, informer sur l'accessibilité du BCG,
- le conseil aux voyageurs en fonction du pays de destination,
- l'intérêt de la bonne observance pour éviter les rechutes et les résistances ainsi que les effets indésirables du traitement en instaurant un échange constructif avec le patient [189].

## **2. Exemples pratiques dans le monde**

### **2.1. Tanzanie**

Une étude en Tanzanie a démontré la place que peut avoir les pharmaciens dans la notification des cas de tuberculose. Auparavant, ils ont été formés pour savoir identifier et orienter les personnes susceptibles d'être atteinte de la tuberculose dans des centres spécialisés dans le diagnostic de cette maladie. Au total il y a eu entre 38 et 70% de nouvelles notifications de cas par trimestre [190].

### **2.2. Nouveau-Mexique**

Une autre étude a été réalisée dans certaines pharmacies au Nouveau-Mexique (USA). Les pharmaciens officinaux après avoir été formés, pouvaient pratiquer des tests tuberculiques aux patients jugés à risque. Cette étude a été bénéfique pour la santé publique puisque 92.8% des patients ont été faire lire leur test cutané auprès d'un médecin et sur les 578 tests réalisés, 18 étaient positifs. Le pharmacien a donc participé à la campagne de dépistage en proposant de réaliser le test à certains de ses patients et a permis de faire le lien avec leur médecin pour augmenter la découverte de nouveaux cas de tuberculose.

Le pharmacien d'officine, professionnel accessible (absence de rendez-vous, horaires d'ouverture larges, proximité), a aussi son rôle à jouer dans la lutte contre la tuberculose [191].

### **2.3. Montréal**

A Montréal, au Québec, existe la thérapie sous observation directe (ou TOD). Elle se déroule en deux étapes et permet une meilleure prise en charge du patient. Le pharmacien a son rôle dans la dernière étape. La première étape concerne l'isolement du patient, il peut rester à son domicile, à cette étape, il est contagieux. Lors de la deuxième étape il ne l'est plus mais continue la phase de traitement médicamenteux. Le but de la TOD est d'assurer principalement une bonne observance du traitement antituberculeux. Le patient prend ses médicaments sous les yeux d'un professionnel de santé désigné. L'objectif étant de diminuer tout risque de rechute et surtout de résistance. Le suivi est généralement de 6 mois.

La TOD permet aussi d'accompagner le patient jusqu'à sa guérison. Le professionnel de santé doit être à l'écoute de son patient et être attentif à ses besoins. Le soutien relationnel à aussi une part importante dans l'adhésion au traitement [192].

### **3. Cas de comptoir**

#### **Cas n°1 : Migrant**

Une femme d'une quarantaine d'année (60 kg environ) arrive au comptoir avec inscrit sur l'ordonnance le médicament qui suit :

- Rifater 5 comprimés par jour
- Dexambutol 500 mg 3 comprimés par jour pendant 4 mois

La prescription provient du centre antituberculeux de la région.

Elle nous confesse qu'elle vivait depuis peu dans des conditions assez précaires et qu'elle séjourne sur le territoire français depuis un an. Elle est originaire d'Ukraine et parle très peu français. Elle pense arrêter le traitement plus tôt car « elle se sent » beaucoup mieux depuis qu'elle est sortie de l'hôpital.

#### **Réponses et conseils associés :**

Le schéma thérapeutique de la tuberculose est long. Il ne faut pas arrêter le traitement avant, même si les symptômes diminuent car il pourrait y avoir un risque de rechute ainsi que l'émergence de résistance. Lors de la dispensation de médicaments antituberculeux, il est nécessaire au pharmacien de rappeler les modalités de prise ainsi que les effets indésirables principaux des spécialités :

- L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide doivent être pris à distance des repas.
- la rifampicine colore les sécrétions en rouge orangé, notamment les larmes, il faut donc éviter le port de lentilles durant son utilisation.
- l'éthambutol peut provoquer des atteintes oculaires. Un suivi ophtalmologique régulier est donc indispensable.
- Un des effets secondaires du pyrazinamide est la crise de goutte. Les mesures hygiéno-diététiques sont à conseiller (éviter la charcuterie, les abats, le gibier,...). La majorité des médicaments prescrits pour traiter la tuberculose sont hépatotoxiques, il est primordial d'éviter toute consommation d'alcool [193]. Les molécules antituberculeuses utilisées seront différentes suivant le stade où se situe le patient. Dans tous les cas, si une prise est manquée, il ne faut pas prendre une double dose.

#### **Remarque :**

Dans le dossier pharmaceutique, on peut apercevoir que la patiente est sous contraceptif oestroprogestatif. La rifampicine qui se trouve dans la spécialité Rifater est un inducteur enzymatique, ce qui se caractérise par une baisse de l'efficacité de la pilule. Le pharmacien peut lui conseiller d'aller consulter son médecin pour envisager un autre moyen de contraception.

Pour permettre aux patients de mieux comprendre leur maladie, il peut être proposé un livret créé par une association, Lesouffle, destiné aux personnes parlant très peu français. Ils détaillent la tuberculose et sa prise en charge sous forme imagée. En voici deux exemples (Figure 42):



Figure 42 : Exemples du livret « La tuberculose » [194]

### **Cas n°2 : Nourrisson**

Une jeune maman paniquée se présente à l'officine avec son nourrisson. Elle nous explique qu'elle est originaire de Guyane et qu'à la maternité on lui a recommandé de faire vacciner son enfant contre la tuberculose. Elle ne sait pas où elle peut faire vacciner son enfant et a entendu que l'injection pouvait provoquer certains effets indésirables.

#### Réponse :

Il est recommandé de vacciner les jeunes enfants considérés à risque de développer une tuberculose ce qui est justifié dans ce cas. Actuellement, le vaccin BCG n'est pas disponible dans les pharmacies de ville. Ce sont dans les PMI, les maternités, les centres de vaccination ou dans les CLAT qu'il est possible de se faire vacciner contre la tuberculose.

Les effets indésirables attendus, bénins et transitoires sont une légère induration, un ganglion régional peut apparaître ainsi qu'un mince écoulement au niveau de la zone d'injection du vaccin. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, il faut consulter son médecin. Des documents d'information peuvent lui être fournis (Figure 43).

# Mon enfant a été vacciné par le BCG les 7 règles d'or

Dans les semaines qui suivent une vaccination par le BCG, la zone autour de l'endroit où a été faite la piqûre est souvent un peu dure au toucher. Parfois, une ulcération et un petit écoulement de liquide surviennent. Un ganglion peut aussi apparaître sous le bras vacciné. En général, toutes ces réactions disparaissent, au plus tard en quelques mois, en ne laissant qu'une discrète cicatrice.

La vaccination par le BCG permet d'éviter les formes graves de la tuberculose chez l'enfant (méningite et septicémie). Elle n'est plus obligatoire, mais reste très fortement recommandée dans certaines circonstances ; en particulier, dans les régions où le risque de tuberculose est encore important.

Pour plus d'informations sur les nouvelles recommandations vaccinales : [www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/tuberculose/vaccin\\_bcg.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/tuberculose/vaccin_bcg.htm)

RÈGLE N°1



Laissez le bras vacciné à découvert le plus souvent possible, pour faciliter la cicatrisation

RÈGLE N°2



Mettez des vêtements qui ne serrent pas l'endroit où a été faite la piqûre

RÈGLE N°3



S'il s'écoule un peu de liquide à l'endroit où a été faite la piqûre, appliquez simplement une compresse sèche et stérile

RÈGLE N°4



N'APPLIQUEZ AUCUNE POMMADE, NI TALC, NI AUCUN AUTRE PRODUIT, à l'endroit où a été faite la piqûre ou sur le ganglion

RÈGLE N°5



Ne donnez aucun antibiotique

RÈGLE N°6



Le bain et la douche sont autorisés dès le jour de la vaccination. En revanche, évitez les baignades en piscine ou à la mer s'il s'écoule un peu de liquide à l'endroit où a été faite la piqûre

RÈGLE N°7



Consultez votre médecin si :

- la zone dure au toucher (apparue autour de l'endroit où a été faite la piqûre) mesure plus de 3 cm
- votre enfant est gêné dans ses mouvements
- le ganglion, qui est apparu sous le bras, est visible à l'œil nu et ramolli (suppuration)

[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

afssaps

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Figure 43 : Exemple de prospectus d'information proposé par l'ANSM [195]

## Cas n°3 : Voyageurs

Un couple et leur enfant de 12 ans projettent de partir en voyage en Afrique du Sud, faire de l'humanitaire dans des zones défavorisées. Ils nous expliquent que leurs vaccinations ne sont pas totalement à jour. Ni pour eux ni pour leur enfant.



### Réponse :

Pour les voyageurs âgés de moins de 15 ans, il est préconisé de se faire vacciner si le pays de destination est à grand risque de transmission de la tuberculose. Le principal risque pour le voyageur est la contamination par le bacille de Koch lors du séjour dans un pays fortement touché par la tuberculose. Un autre risque, beaucoup moins probable, peut être la contamination lors du vol [161].

Lorsqu'un voyageur séjourne dans un pays où est retrouvée une forte incidence de tuberculose, le risque de transmission est identique à celui des habitants. L'augmentation du risque peut être due à différents facteurs. Les conditions de vie difficiles du séjour en font partie (milieu défavorisé, confiné).

Il est nécessaire d'éviter tout contact rapproché avec des patients atteints de tuberculose. La fragilité du sujet qui voyage peut accentuer la menace d'être contaminé par le bacille tuberculeux. Un patient sous traitement antituberculeux n'est pas en mesure de voyager s'il est toujours contagieux [196].

### **Cas n°4 : ITL et VIH**

Un patient de 35 ans séropositif pour le VIH se présente au comptoir avec la prescription suivante :

Rimifon 150 mg 2 comprimés par jour en une seule prise le matin

Vitamine B6 (Pyridoxine 250 mg) 1 comprimé par jour

Pendant 6 mois.

Il ne comprend pas tout et aimerait qu'on lui explique ce qui lui arrive car il trouve qu'il n'a aucun symptôme relatif à la tuberculose alors pourquoi le traiter contre cette maladie ?

### Réponse du pharmacien :

Après qu'une personne soit infectée par la tuberculose, elle peut passer au stade d'infection tuberculeuse latente. Elle se traduit par la présence de bacilles de Koch dans l'organisme mais le système immunitaire de l'individu maintient les bacilles au stade quiescent. Il n'y a aucun symptôme spécifique à ce stade et la personne n'est pas contagieuse. Ce stade peut durer plusieurs années.

L'infection par le VIH occasionne un affaiblissement du système immunitaire. La personne infectée peut évoluer vers le stade de tuberculose-maladie. L'objectif de ce traitement prophylactique est d'éviter le passage de l'infection tuberculeuse latente à celui de tuberculose-maladie.

La vitamine B6 est prescrite en complément pour palier les effets indésirables que peut occasionner l'isoniazide contenue dans le Rimifon. Secondairement peut se déclencher une neuropathie périphérique.

Remarque : La rifampicine peut faire partie des médicaments utilisés en traitement préventif. Elle est en général évitée lorsque le patient est déjà sous traitement antirétroviral. Puissant inducteur enzymatique elle diminuerait l'effet des médicaments prescrits dont l'action est d'empêcher la réplication virale du VIH.

# Conclusion

De nombreux progrès ont été recensés au cours de ces dernières années concernant la prise en charge de la tuberculose. De nouvelles molécules ont été mises sur le marché, des vaccins sont à l'étude. Un large éventail d'outils est à disposition des professionnels de santé pour orienter ou établir le diagnostic.

Les signalements et les notifications de cas sont capitaux. Ils sont la principale source d'informations pour établir les données épidémiologiques et mettre en place des plans d'actions pour lutter contre la maladie à différentes échelles géographiques. Néanmoins, tout les cas ne sont pas enregistrés ce qui constitue une voie d'amélioration possible.

L'épidémiologie de la tuberculose que nous avons étudié montre une diminution de la mortalité et du nombre de nouveaux cas dans la population générale.

En revanche, des disparités persistent en fonction de la zone géographique (Afrique et Asie) et des personnes à risque (sidéen, conditions de vie précaires, immigration).

En raison de la géopolitique actuelle et des flux migratoires il est essentiel de dépister et prendre en charge les migrants à risque. Les phénomènes de résistance au traitement de première ligne sont également un sujet d'inquiétude. A l'échelle de la France ces problématiques sont aussi retrouvées ainsi que de nouvelles préoccupations concernant la rupture d'approvisionnement du vaccin BCG et de la baisse de la couverture vaccinale.

Le pharmacien d'officine peut contribuer de part ses actions à lutter contre la tuberculose. En tant que professionnel de santé de proximité, il peut en lien avec les médecins, participer à la reconnaissance des cas à risque afin d'améliorer l'efficacité des notifications. Il accompagne le patient en lui expliquant les modalités du traitement et ses effets indésirables. Il se doit d'appuyer son discours sur la bonne observance du traitement souvent facteur d'échec de la prise en charge de la maladie. Une formation complémentaire des officinaux peut être envisagée.

Dans divers pays plusieurs études ont prouvé la place que peut avoir le pharmacien dans la lutte envers cette maladie. Qu'en est-il en France ? Faut-il s'inspirer des méthodes employées dans les autres pays ?

L'objectif des programmes de lutte de l'OMS pour 2030 est de diminuer de 80% les cas et de 90% les décès. Sera-t-il atteint ?

# Bibliographie

1. Freney J., Renaud F., La guerre des microbes : de l'Antiquité au 11 septembre 2001, Ed. ESKA, Paris, 2009, 167 p.
2. Smith I. Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence. *Clinical Microbiology Reviews.* 2003;16(3):463-496. doi:10.1128/CMR.16.3.463-496.2003.
3. Hansen W., Freney J., Des bactéries et des hommes : histoire des grandes maladies infectieuses et de leur diagnostic, Ed. Privat, Toulouse, 2002, 142 p.
4. FARES (Fond des Affections Respiratoires). Histoire de la tuberculose. [en ligne] [consulté le 10 novembre 2017] Disponible sur : <http://www.fares.be/fr/ligne-du-temps-tuberculose/>
5. Berche P. Une histoire des microbes. John Libbey Eurotext. Médecines sciences sélection. 2007, 307 p.
6. Lakhtakia R. Of Animalcula, Phthisis and Scrofula: Historical insights into tuberculosis in the pre-Koch era. *Sultan Qaboos University Medical Journal.* 2013;13(4):486-490
7. Boisvert H., La découverte du bacille de la tuberculose par Robert Koch, *Histoire des sciences médicales*, 1982, pp. 93-98
8. Ferrandis J.-J., Hommage à Villemin, *Histoire des sciences médicales*, 1993, pp. 23-30
9. Encyclopédie Larousse. Robert Koch. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : [www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Koch/127707](http://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Koch/127707)
10. Perrot A., Schwartz M., Pasteur et Koch : un duel de géants dans le monde des microbes, O. Jacob, Paris, 2014, 234 p.
11. Calmette A., L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux : processus d'infection et de défense, étude biologique et expérimentale, Masson et Cie, Paris, 1920, 619 p.
12. Library of Congress. A. Delrieu. Faites préserver vos enfants contre la tuberculose par le vaccin B.C.G. 1917. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://www.loc.gov/item/99613734/>
13. Association Canadienne de Santé Publique. Histoire de la tuberculose. [en ligne] [consulté le 10 novembre 2017] Disponible sur : <https://www.cpha.ca/fr/histoire-de-la-tuberculose>
14. Gonzales J., Il y a cinquante ans naissait la streptomycine, *Histoire des sciences médicales*, 1994, pp. 239-245
15. Nobelprize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1952/](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1952/)
16. Tapiero B., Carle M.-E., Les maladies infectieuses : l'illusion du risque zéro, Ed. du CHU Sainte-Justine, Montréal, 2009, 272 p.

17. Encyclopédie Larousse. Frédéric Chopin. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : [www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Frédéric\\_Chopin/113503](http://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Frédéric_Chopin/113503)
18. The university of North Carolina at Chapel Hill. The Bröntes. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : [www.unc.edu/~btaylor/ENGL\\_373.htm](http://www.unc.edu/~btaylor/ENGL_373.htm)
19. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Tuberculose. Aide mémoire octobre 2017. [en ligne] [consulté le 10 novembre 2017] Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/>
20. OMS (Organisation mondiale de la Santé). Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2016. 6 p.
21. INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Tuberculose. [en ligne] Mise à jour juillet 2016 [consulté le 10 novembre 2017] Disponible sur : <https://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/tuberculose>
22. P. L'Her, M. André. Traitement de la tuberculose dans les pays en voie de développement (PED). Impact du VIH et des résistances. Rev Mal Respir. Vol 25. Juin 2008. pp. 90-93
23. La Croix. L'épidémie de tuberculose plus grave qu'on ne le pensait, selon l'OMS. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://www.la-croix.com/Monde/L-epidemie-tuberculose-plus-grave-pensait-selon-OMS-2016-10-14-1300796218>
24. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde : Résumé d'orientation. 2016. 6 p.
25. Nagavci BL.; de Gelder R., Inequalities in tuberculosis mortality: long-term trends in 11 European countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2016 May;20(5):574-81
26. WHO (World Health Organization), ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. 2017. 162p.
27. Antoine D, Belghiti F, Guthmann JP, Campese C, Lévy-Bruhl D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2012. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(20):352-9.
28. Guthmann JP, Aït Belghiti F, Lévy-Bruhl D. Épidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension de l'obligation vaccinale BCG sur la tuberculose de l'enfant, 2007-2015. Bull Epidémiol Hebd. 2017;(7):116-26.
29. Aït Belghiti F, Antoine D. L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. Bull Epidémiol Hebd. 2015;(9-10):164-71.
30. Marion Petit-Sinturel, Vanessa Ardillon, Alain Bateau, Spécial Tuberculose. BVS Bulletin de Veille Sanitaire Circ Antilles Guyane. N°4. Mai 2015
31. WHO. Global tuberculosis report 2017. 262 p.
32. InVS (Institut de Veille Sanitaire). Santé des détenus. [en ligne] Mise à jour 27/07/2015 [consulté le 10 novembre 2017] Disponible sur :

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Populations-et-sante/Milieu-penitentiaire-et-sante/Sante-des-detenus/Etat-de-sante-des-detenus>

33. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Tuberculose en prison [en ligne] [consulté le 10 novembre 2017] Disponible sur : <http://www.who.int/tb/challenges/prisons/fr/>

34. Rieutord G., de Champs Léger H. Evaluation du dépistage de la tuberculose-maladie chez les étrangers en situation précaire dans un centre de santé de médecins du monde à Paris en 2012. BEH 29. 22 septembre 2015. p. 533-541

35. Sandgren A, Sañé Schepisi M, Sotgiu G, et al. Tuberculosis transmission between foreign- and native-born populations in the EU/EEA: a systematic review. The European Respiratory Journal. 2014;43(4):1159-1171. doi:10.1183/09031936.00117213.

36. Ködmön C, Zucs P, van der Werf MJ. Migration-related tuberculosis: epidemiology and characteristics of tuberculosis cases originating outside the European Union and European Economic Area, 2007 to 2013. Euro Surveill. 2016;21(12)

37. Odone A, Tillmann T, Sandgren A, et al. Tuberculosis among migrant populations in the European Union and the European Economic Area. The European Journal of Public Health. 2015;25(3):506-512. doi:10.1093/eurpub/cku208.

38. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé). Dépistage et diagnostic précoce : la tuberculose. 2009. 8 p.

39. MDO infos. Surveillance de la tuberculose. Juin 2003. n°5. 4p.

40. Groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. 24 mars 2006. 87p.

41. INRS, DMT (Dossier Médico-Technique), Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. 2004. 29 p.

42. F. Denis, C. Perronne, Mycobacterium tuberculosis et mycobactéries atypiques, Paris, 2004, 298 p.

43. Gervais P., Manuel O., Giulieri S., Jaton K. Infections cutanées causées par des mycobactéries à croissance rapide. Rev Med Suisse 2014; volume 10. 931-934

44. C. Andréjak, F.-X. Lescure, J.-L. Schmit, V. Jounieaux. Diagnostic et traitement des mycobactérioses atypiques d'expression respiratoire. Rev Mal Respir. Vol 28. N°10. Décembre 2011. pp. 1293-1309

45. J.-N. Dauendorffer, C. Laurain, M. Weber, M. Dailloux. Mycobacterium xenopi : caractères épidémiologiques et bactériologiques. Annales de Biologie Clinique. 2001;59(2):123-30

46. Jawetz.E, Melnick.JL, Adelberg.EA. MICROBIOLOGIE MEDICALE. Paris: Librairie Maloine S.A. éditeur. Québec les presses de l'université Laval, 1973; p 373- 498.

47. Biomnis Biologie médicale spécialisée. Mycobactéries. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. 2012. 4 p.
48. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Image Library (PHIL). Janice Haney Carr. Mycobacterium tuberculosis. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=9997>
49. T.Adekambi, M.Drancourt. Mycobactéries à croissance rapide en microbiologie clinique courante. Antibiotiques. Vol 10. Issue 2. 2008. pp. 96-102
50. Brennan PJ, Nikaido H. The envelope of mycobacteria. Annu Rev Biochem. 1995;64:29-63.
51. HILL V. Phylogéographie mondiale des bacilles tuberculeux : contribution des outils moléculaires et bioinformatiques, et caractérisation des lignées génotypiques pour des études épidémiologiques et phylogénétiques. Thèse de doctorat de l'université des Antilles et de la Guyane. 2012. 228 p.
52. Bhamidi S, Shi L, Chatterjee D, Belisle JT, Crick DC, McNeil MR. A bioanalytical method to determine the cell wall composition of Mycobacterium tuberculosis grown in vivo. Anal Biochem. 2012 Feb 1;421(1):240-9
53. Bello M. Bacteria : Cell Walls. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://openoregonstate.pressbooks.pub/microbiology/chapter/bacterial-cell-walls/>
54. Mishra AK, Driessen NN, Appelmelk BJ, Besra GS. Lipoarabinomannan and related glycoconjugates: structure, biogenesis and role in Mycobacterium tuberculosis physiology and host-pathogen interaction. Bott M, ed. Fems Microbiology Reviews. 2011;35(6):1126-1157. doi:10.1111/j.1574-6976.2011.00276.x.
55. Jackson M. The Mycobacterial Cell Envelope—Lipids. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2014;4(10):a021105.
56. Schroeder E., Noberto de Sousa O., Drugs that Inhibit Mycolic Acid Biosynthesis in Mycobacterium tuberculosis. October 2012. p 209.
57. INRS (Institut National de Recherche Scientifique). Eficatt. Tuberculose. [en ligne] Mise à jour 12/2015. [consulté le 11 novembre 2017] Disponible sur : [http://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT\\_Tuberculose](http://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Tuberculose)
58. El Baghdadi J, Grant AV, Sabri A, et al. Génétique humaine de la tuberculose. Pathologie-biologie. 2013;61(1):11-16.
59. INSERM, Tuberculose : Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie, Paris, 2004, 281 p.
60. E. Bouvet, B. Regnier, J.-L. Vilde, P. Yeni, Tuberculose : Une maladie toujours d'actualité, Paris, 2002, 143 p.
61. Watfa. J., Michel F. Tuberculose uro-génitale. Progrès en urologie. 2005. pp. 602-603
62. Larousse médicale. Tuberculose [en ligne] [consulté le 11 novembre 2017] Disponible sur : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/tuberculose/16743>



63. L. Bousset, B. Marchand, N. Blineau, Imagerie de la tuberculose ostéo-articulaire. Journal de radiologie. Vol 83. N°9-C1. Septembre 2002. pp. 1025-1034
64. Mariam Gbané-Koné et al. Tuberculose ostéoarticulaire (mal de Pott exclu): à propos de 120 cas à Abidjan . Pan African Medical Journal.2015 ;21 :279
65. N.O. Touré , M.F. Cissé, Y. Dia Kane. Miliaire tuberculeuse : à propos de 49 cas. Rev Mal Respir. Vol 28. N°3. Mars 2011. pp. 312-316
66. Ligue pulmonaire suisse. Manuel de la tuberculose. Avril 2012. 93 p.
67. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Chapter 2 : Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. pp 19-44
68. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Tuberculosis (TB) : Latent TB Infection and TB Disease. [en ligne] Mise à jour le 26 juillet 2017 [consulté le 11 novembre 2017] Disponible sur : <https://www.cdc.gov/tb/topic/basics/tbinfectiondisease.htm>
69. AMELI. Les symptômes, le diagnostic et l'évolution de la tuberculose. [en ligne] 5 mai 2017. [consulté le 11 novembre 2017] Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/tuberculose/les-symptomes-le-diagnostic-et-levolution-de-la-tuberculose.html>
70. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL). 2015. 40 p.
71. Agence Sanitaire et Sociale de la Nouvelle Calédonie. Tuberculose : Qu'est-ce que la tuberculose ? [en ligne] [consulté le 11 novembre 2011] Disponible sur : <http://www.ass.nc/themes/tuberculose/quest-ce-que-la-tuberculose>
72. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Tuberculosis (TB) : Signs and symptoms. [en ligne] Mise à jour le 17 mars 2016. [consulté le 11 novembre 2017] Disponible sur : <https://www.cdc.gov/tb/topic/basics/signsandSYMPTOMS.htm>
73. Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène. Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose. 2013. 18 p.
74. Eisenberg RL, Romero J, Litmanovich D, Boisselle PM, Bankier AA. Tuberculosis: value of lateral chest radiography in pre-employment screening of patients with positive purified protein derivative skin test results. Radiology. 2009 Sep;252(3):882-7.
75. FARES. Diagnostic et traitement de la tuberculose : Manuel pratique : Recommandations destinées au corps médical. 2010. 88 p.
76. Kim HY, Song KS, Goo JM, Lee JS, Lee KS, Lim TH. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. Radiographics. 2001 Jul-Aug;21(4):839-58; discussion 859-60.
77. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martinez-Rodriguez M. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. Eur J Radiol. 2004 Aug;51(2):139-49.
78. Harisinghani MG, McLoud TC, Shepard JA, Ko JP, Shroff MM, Mueller PR.

- Tuberculosis from head to toe. Radiographics. 2000 Mar-Apr;20(2):449-70
79. Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. Rev Mal Respir. Vol 20. N°6-C2. Décembre 2003. 7S34-7S40
80. Ait-Khaled N., Enarson D., Tuberculose : Manuel pour les étudiants en médecine. 1999. 149 p.
81. Mukesh G. Harisinghani, MD, Theresa C., Nodules pulmonaires. 2000.
82. Fascicules. Infiltrats sommets pulmonaires tuberculose. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <http://www.fascicules.fr/image-medicale-infiltrat-sommets-pulmonaires-tuberculose-132.html>
83. Taytard. A. RESPIR. Tuberculose – Caverne - Radiographie thoracique. [en ligne] Mise à jour le 08/09/2006 [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : [www.respir.com/doc/abonne/base/ImagerieRT\\_TuberculoseCaverne.asp](http://www.respir.com/doc/abonne/base/ImagerieRT_TuberculoseCaverne.asp)
84. Vanina Meyssonier. Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012. Français.
85. Parrish NM, Carroll KC. Role of the Clinical Mycobacteriology Laboratory in Diagnosis and Management of Tuberculosis in Low-Prevalence Settings. Journal of Clinical Microbiology. 2011;49(3):772-776.
86. Centers for Disease Control and Prevention. Dr. George P. Kubica. Mycobacterium tuberculosis. 1979. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=5789>
87. Centers for Disease Control and Prevention. Ronald W. Smithwick. Mycobacterium tuberculosis. 1971. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=2190>
88. WHO (World Health Organization). Le traitement de la tuberculose : Principes à l'intention des programmes nationaux. 3ème édition. 2003. 110 p.
89. Centers for Disease Control and Prevention. Dr. George P. Kubica. Mycobacterium tuberculosis. 1976. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=4428>
90. Veziris N., Aubry A., Sougakoff W., Truffot-Pernot C., Jarlier V., Place des outils moléculaires dans le diagnostic, le traitement et l'épidémiologie des infections à mycobactéries. Med Trop 2004; 64 : 243-250
91. C. Truffot-Pernot, N. Veziris. Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives. Rev Mal Respir. Vol 28. N°8. 2011. pp. 1034-1047
92. OMS. Mise en œuvre rapide du test diagnostique Xpert MTB/RIF : Guide technique et opérationnel : Considérations pratiques. 2011. 44 p.
93. L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine. Rev Mal Respir. Vol 20. N°6-C2. Décembre 2003. 7S27-7S33

94. INPES. Vaccination contre la tuberculose par le BCG et les tests tuberculiniques. Guide des vaccinations : Edition 2012. pp. 236-245
95. ANSM. RCP Tubertest. [en ligne] Mise à jour le 28/01/2016. [consulté le 11 novembre 2017] Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0274863.htm>
96. Taytard. A. RESPIR. Tests cutanés tuberculiniques. [en ligne] Mise à jour le 14/11/2006 [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : [www.respir.com/doc/abonne/pathologie/tuberculose/TuberculoseTestsCutanesTuberculiniques.asp](http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/tuberculose/TuberculoseTestsCutanesTuberculiniques.asp)
97. Ministère de la santé et de la protection sociale. Circulaire DGS/SD5C n° 2004-373 du 11 octobre 2004 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG, et à la pratique des tests tuberculiniques.
98. HAS. Commission de la transparence. Tubertest. 14 mai 2008. 4 p.
99. VIDAL. Monographie TUBERTEST [en ligne] Mise à jour 1 janvier 2017 [consulté le 10 novembre 2017] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/tubertest-19411.htm>
100. HAS. Tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma. Juin 2015. 80 p.
101. HCSP (Haut Conseil de Santé Publique). Tuberculose et test de détection de l'interféron gamma. 2011. 49 p.
102. AMELI. Le dépistage de la tuberculose [en ligne]. 5 mai 2017. [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/tuberculose/depistage>
103. HAS. Guide – Affection de longue durée : Tuberculose active. Janvier 2007. 18 p.
104. SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française). Liste des centres de lutte antituberculeuse par département [en ligne]. Mise à jour le 13.07.2017. 50p.
105. Synthèse et recommandations du groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France (2002-2003). Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. 144p.
106. FARES (Fond des affections Respiratoires). Stratégie de prévention de la tuberculose en milieu scolaire 2012-2017. 36 p.
107. Ministère des Solidarités et de la Santé. La lutte contre la tuberculose en France [en ligne] Mise à jour le 10.11.17 [consulté le 11 mars 2018]. Disponible sur : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/la-lutte-contre-la-tuberculose-en-france>
108. Centre Hospitalier de Dax-Côte d'Argent. CLAT- Centre de Lutte AntiTuberculeuse [en ligne] [consulté le 11 mars 2018]. Disponible sur : [www.ch-dax.fr/Patients-et-famille/Les-services/Services-medicaux-et-medico-techniques/CLAT-Centre-de-Lutte-AntiTuberculeuse](http://www.ch-dax.fr/Patients-et-famille/Les-services/Services-medicaux-et-medico-techniques/CLAT-Centre-de-Lutte-AntiTuberculeuse)

109. BEH (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire). Tuberculose : Traitement et prévention. Janvier 1997.
110. INSERM. Tuberculose, Le bacille fait de la résistance [en ligne] Mise à jour le 01.07.2016. [consulté le 11 mars 2018]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/tuberculose>
111. HSCP (Haut Conseil de la Santé Publique). Avis relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma. 1er juillet 2011. 6 p.
112. DGS-Groupe de travail « TUBERCULOSE ET MIGRANTS », Recommandations relatives à la lutte antituberculeuse chez les migrants en France. 2005. 31 p.
113. J. Perriot, É. Chambonnet, A. Eschalier. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. Rev Mal Respir. Vol 28. N°4. Avril 2011. pp. 542-555
114. AMELI. Le traitement antibiotique de la tuberculose. [en ligne] 5 mai 2017. [consulté le 11 novembre 2017] Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/tuberculose/le-traitement-antibiotique-de-la-tuberculose.html>
115. Dr J. Faber. Recommandations en matière de traitement de l'infection tuberculeuse latente. 7 p.
116. PubChem. Rifampin [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5381226#section=Top>
117. Un antituberculeux, la rifampicine: ligand et activateur du récepteur des glucocorticoïdes. Médecine/sciences. 1998 ; 14 : 451-4
118. Levin ME, Hatfull GF. Mycobacterium smegmatis RNA polymerase: DNA supercoiling, action of rifampicin and mechanism of rifampicin resistance. Mol Microbiol. 1993 Apr;8(2):277-85
119. VIDAL. Monographie RIFADINE [en ligne] Mise à jour 13 janvier 2016 [consulté le 10 novembre 2017] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/3060/rifampicine/>
120. THERIAQUE. Monographie RIFADINE [en ligne] Mise à jour 05/07/2017 [consulté le 11 novembre 2017] Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=4793>
121. OMS. Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés dans les mycobactérioses. 1993. 48 p.
122. Posomed. Rifadine 300 mg. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://posomed.fr/product/51606/RIFADINE-300-mg-gelule>
123. ANSM. Notice Biotox : Rifampicine. 2008. 2 p.
124. CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). Rifampicine. [en ligne] Mise à jour 4 octobre 2016. [consulté le 11 novembre 2017] Disponible sur : [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=534](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=534)

125. A. Taytard. Rifampicine. [en ligne] Mise à jour le 26/02/2006. [consulté le 11 novembre 2017] Disponible sur : <http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/tuberculose/TuberculoseRifampicine.asp>
126. PubChem. Isoniazid [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3767#section=Top>
127. VIDAL. Monographie RIMIFON [en ligne] Mise à jour... [consulté le 10 novembre 2017] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/1913/isoniazide/>
128. Photographie personnelle
129. O. Steichen , L. Martinez-Almoyna, T. De Broucker. Neuropathie toxique induite par l'isoniazide : pensez à la prévention. Rev Mal Respir. Vol 23. N°2. pp. 157-160
130. CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). Isoniazide. [en ligne] Mise à jour le 4 octobre 2016. [consulté le 11 novembre 2017]. Disponible sur : [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=535](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=535)
131. PubChem. Pyrazinamide [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible le : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1046#section=Top>
132. VIDAL. Monographie PIRILENE [en ligne] Mise à jour 6 novembre 2017 [consulté le 10 novembre 2017] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/2974/pyrazinamide/>
133. Dinh Duy PHAM. Particulate systems for lung delivery of pyrazinamide for tuberculosis treatment. Thèse de doctorat. Paris Sud. 2014. 6 p.
134. Thériaque. Monographie PIRILENE [en ligne] Mise à jour le 25/10/2017 [consulté le 12 novembre 2017] Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=4129&info=POS>  
O
135. Posomed. Pirilène. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://posomed.fr/product/50777/PIRILENE-500-mg-comprime?pq=pirilene>
136. CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). Pyrazinamide. [en ligne] Mise à jour le 4 octobre 2016. [consulté le 11 novembre 2017] Disponible sur : [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=537](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=537)
137. PubChem. Ethambutol [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14052#section=Top>
138. VIDAL. Monographie DEXAMBUTOL [en ligne] Mise à jour 23 novembre 2016 [consulté le 10 novembre 2017] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/15563/ethambutol/>
139. Thériaque. Monographie DEXAMBUTOL [en ligne] Mise à jour le 05/01/2017 [consulté le 12 novembre 2017] Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=4984>

140. Eureka Santé. Dexambutol. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://eukasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-ddexam01-DEXAMBUTOL.html>
141. A. Taytard. Ethambutol. [en ligne] Mise à jour le 23/06/2004. [consulté le 11 novembre 2017] Disponible sur : <http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/tuberculose/TuberculoseEthambutol.asp>
142. CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). Ethambutol. [en ligne] Mise à jour le 12 avril 2016 [consulté le 12 novembre 2017] Disponible sur : [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=536](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=536)
143. HAS. Commission de la transparence. RIFATER. 5 janvier 2011. 2 p.
144. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. RIFINAH. Commission de la transparence. 21 février 2001. 5 p.
145. Posomed. Rifater [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://posomed.fr/product/51610/RIFATER-comprime-enrobe?pq=rifater,%20comprim%C3%A9%20enrob%C3%A9>
146. Posomed. Rifinah [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://posomed.fr/product/51611/RIFINAH-300-mg-150-mg-comprime-enrobe?pq=rifinah>
147. E.D. Comment les mycobactéries résistent à l'isoniazide. Médecine/sciences. N°5. Vol 10. mai 1994. p. 598
148. CNR-MyRMA (Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux. Rapport d'activité pour l'année 2016. Avril 2017. 103 p.
149. Fears R, Kaufmann S, Ter Meulen V, Zumla A; EASAC Working Group. Drug-resistant tuberculosis in the European Union: opportunities and challenges for control. Tuberculosis (Edinb). 2010 May;90(3):182-7.
150. SANOFI. Monographie RIFATER. 2009. 40 p.
151. J.-P. Zellweger. La tuberculose multirésistante : extension, menace et solutions. Rev Mal Respir. Vol 28. N°8. Octobre 2011. pp. 1025-1033
152. ANSM. RCP STREPTOMYCINE. [en ligne] Mise à jour le 02/08/2012 [consulté le 12 novembre 2017] Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213151.htm>
153. VIDAL. Monographie SIRTURO [en ligne] Mise à jour le 19 octobre 2017 [consulté le 12 novembre 2017] Disponible sur : [https://evidal.vidal.fr/medicament/sirturo\\_100\\_mg\\_cp-140645.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/sirturo_100_mg_cp-140645.html)
154. PubChem. Bedaquiline. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5388906>

155. VIDAL. Monographie DELTYBA [en ligne] Mise à jour le 19 octobre 2017 [consulté le 12 novembre 2017] Disponible sur : [https://evidal.vidal.fr/medicament/deltyba\\_50\\_mg\\_cp\\_pellic-142522.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/deltyba_50_mg_cp_pellic-142522.html)
156. PubChem. Delamanid. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6480466>
157. MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES DIRECTION GENERALE DE LA SANTE. Recommandations relatives à la lutte antituberculeuse chez les migrants en France. 2005. 10 p.
158. Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose. Programme de lutte contre la tuberculose en France 2007-2009. Juillet 2007. 72 p.
159. Santé Publique Luxembourg. Tuberculose. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018]. Disponible sur : [www.sante.public.lu/fr/maladies/zone-corps/poitrine/tuberculose-DOSSIER/index.html](http://www.sante.public.lu/fr/maladies/zone-corps/poitrine/tuberculose-DOSSIER/index.html)
160. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé Publique et de l'Environnement. Recommandations pour la prévention de l'infection tuberculeuses dans les institutions de soins. Avril 1996.
161. Revue des Maladies Respiratoires. Prévention de la transmission de la tuberculose en établissement de santé. Vol 20, N° 6-C2. décembre 2003. pp. 781-
162. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Contact Investigations following Patient and Staff Exposure to Active Tuberculosis Infections: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines. 30 avril 2014. 18 p.
163. Revue des Maladies Respiratoires. Tuberculose et personnels exposés : prévention et surveillance. Vol 20, N° 6-C2. décembre 2003. pp. 774-
164. Legifrance. Article L3112-2 Modifié par Loi n°2004-809 du 13 août 2004 - art. 71 JORF 17 août 2004.
165. Revue des Maladies Respiratoires. Le rôle des services de lutte antituberculeuse : organisation, relation avec les DDASS et les praticiens .Vol 20. N° 6-C2. décembre 2003. pp. 726-
166. Vaccination Info Service. Tuberculose (BCG). [en ligne] Mise à jour le 14.02.2018 [consulté le 11 mars 2018]. Disponible sur : <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/tuberculose-BCG>
167. INPES. Point sur la vaccination : la tuberculose. Février 2013. 4 p.
168. Zwerling, Alice et al. "The BCG World Atlas: A Database of Global BCG Vaccination Policies and Practices." PLoS Medicine 8.3 (2011): e1001012. PMC. Web. 11 Mar. 2018.
169. AMELI. La vaccination antituberculeuse par le BCG. [en ligne] Mise à jour le 15 février 2018. [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/tuberculose/vaccination>

170. HCSP. Actualisation de l'avis du 22 mai 2015 relatif à l'optimisation de l'utilisation du vaccin BCG en situation de pénurie. 18 avril 2016. 7 p.
171. Internal Clinical Guidelines Team (UK). Tuberculosis: Prevention, Diagnosis, Management and Service Organisation. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Jan. (NICE Guideline, No. 33.) 8, BCG vaccination. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361250/>
172. SPF (Santé Publique France). Données sur la couverture vaccinale BCG [en ligne] [consulté le 11 mars 2018]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques/Donnees-sur-la-couverture-vaccinale-BCG>
173. Santé Publique France. Données. BCG. [en ligne] Mise à jour le 29/07/2011 [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/BCG>
174. Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Mædica*. 2013;8(1):53-58.
175. Sanofi Pasteur MSD. Le vaccin BCG SSI. L'injection intradermique en pratique. 3 p.
176. ANSM. RCP Vaccin BCG SSI [en ligne] Mise à jour le 17/06/2009 [consulté le 11 mars 2018]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61077869&typedoc=R&ref=R0160682.htm>
177. Isabelle Cochois. Pénurie de VACCIN BCG SSI : optimiser l'utilisation du vaccin polonais. [en ligne] Mise à jour le 21 avril 2016 [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : [https://www.vidal.fr/actualites/19562/penurie\\_de\\_vaccin\\_bcg\\_ssi\\_optimiser\\_l\\_utilisation\\_du\\_vaccin\\_polonais/](https://www.vidal.fr/actualites/19562/penurie_de_vaccin_bcg_ssi_optimiser_l_utilisation_du_vaccin_polonais/)
178. Moliva JI, Turner J, Torrelles JB. Prospects in Mycobacterium bovis Bacille Calmette et Guérin (BCG) vaccine diversity and delivery: why does BCG fail to protect against tuberculosis? *Vaccine*. 2015 Sep 22;33(39):5035-41. doi:10.1016/j.vaccine.2015.08.033. Epub 2015 Aug 28. Review. PubMed PMID: 26319069; PubMed Central PMCID: PMC4577463.
179. M.-A. Dommergues, F. de La Rocque, V. Dufour. Enquête sur les effets secondaires locaux du vaccin intradermique BCG-SSI® chez l'enfant de moins de six ans en France. *Archives de pédiatrie* 14 (2007) 102-108.
180. Biomed Lublin. RCP Vaccin BCG.
181. Revue des Maladies Respiratoires. Tuberculose et voyages. Vol 20. N° 6-C2.décembre 2003. pp. 786-
182. Vaccination Info Service. Grossesse et projet de grossesse [en ligne]. Mise à jour le 22.01.2018 [consulté le 11 mars 2018]. Disponible sur : <http://vaccination-info-service.fr/La-vaccination-au-cours-de-la-vie/Grossesse-et-projet-de-grossesse>



183. CRAT. Vaccin BCG [en ligne] Mise jour le 13 janvier 2016 [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)
184. INPES. Guide des vaccinations. Edition 2012. pp 263-273
185. Service d'Urologie et transplantation, CHU d'Amiens. Immunothérapie par Bacille de Calmette-Guérin : quel protocole ? .Progrès en Urologie (2008) 18 Suppl. 5, S99-S104.
186. Şanlı Ö, Lotan Y. Alternative therapies in patients with non-muscle invasive bladder cancer. Turkish Journal of Urology. 2017;43(4):414-424. doi:10.5152/tud.2017.64624.
187. Hawn TR, Day TA, Scriba TJ, et al. Tuberculosis Vaccines and Prevention of Infection. Microbiology and Molecular Biology Reviews : MMBR. 2014;78(4):650-671. doi:10.1128/MMBR.00021-14.
188. Institut Pasteur de Lille. L'histoire d'une fondation recherche médicale : La naissance de l'Institut Pasteur de Lille [en ligne] [consulté le 11 mars 2018]. Disponible sur : <https://www.pasteur-lille.fr/fondation-recherche-medecale/notre-histoire/>
189. FIP/WHO. Rôle du pharmacien dans les soins de la tuberculose et la lutte contre cette maladie. 2011. 5p.
190. Charlotte Colvin, Jackson Mugyabuso, Godwin Munuo, Evaluation of community-based interventions to improve TB case detection in a rural district of Tanzania. 2014.
191. Jakeman B, Gross B, Fortune D, Babb S, Tinker D, Bachyrycz A. Evaluation of a pharmacist-performed tuberculosis testing initiative in New Mexico. J Am Pharm Assoc (2003). 2015 May-Jun;55(3):307-12. doi: 10.1331/JAPhA.2015.14141. PubMedPMID: 26003159.
192. Agence de la Santé et des services sociaux de Montréal. Comprendre la tuberculose pour mieux appliquer la thérapie sous observation directe. Guide d'application de la TOD. 2013. 65 p.
193. GIPHAR. La tuberculose [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : [www.pharmaciengiphar.com/maladies/maladies-infectieuses/tuberculose/tuberculose](http://www.pharmaciengiphar.com/maladies/maladies-infectieuses/tuberculose/tuberculose)
194. Extrait du livret rédigé par l'association Lesouffle
195. ANSM. Les 7 règles d'or. [en ligne] [consulté le 11 mars 2018] Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/66b58ca3de48ec6061d4416fd59bf106.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/66b58ca3de48ec6061d4416fd59bf106.pdf)
196. Vaccinations AirFrance. Tuberculose [en ligne] [consulté le 11 mars 2018]. Disponible le : <http://www.vaccinations-airfrance.fr/vaccination-sante-voyage/maladie-voyage-vaccination/tuberculose-vaccin-vaccinations-conseils>





# Annexes





## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 23 mai 2018

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Floriane HOCQUAUT</p> <p><u>Sujet</u> : PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS TUBERCULEUSES ET CONSEILS A L'OFFICINE</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Raphaël DUVAL, Professeur en microbiologie à la faculté de pharmacie à Nancy Directeur : M. Raphaël DUVAL, Professeur en microbiologie à la faculté de pharmacie à Nancy Juges : Mme Catherine LAURAIN, Praticien attaché au laboratoire de bactériologie du CHU de Nancy M. Julien GRAVOULET, Professeur à la faculté de pharmacie à Nancy et Pharmacien d'officine M. Antoine SAUCE, Pharmacien d'officine</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 20/04/2018</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. DUVAL                      M. DUVAL</p> <p align="center">                      </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 20.04.2018</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> <b>Francine PAULUS</b></p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 14 MAI 2018</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> <b>Pierre MUTZENHARDT</b></p> <p>N° d'enregistrement : 10263</p>

**TITRE**

**PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS TUBERCULEUSES ET CONSEILS A L'OFFICINE**

Thèse soutenue le 23 mai 2018

Par Floriane HOCQUAUT

**RESUME :**

L'objectif de mon travail est de faire un point sur la tuberculose et de rappeler l'enjeu mondial qu'elle représente.

La tuberculose est connue depuis des siècles et reste encore une maladie d'actualité.

L'Asie et l'Afrique sont les deux continents les plus concernés. Certaines régions de France sont également touchées.

*Mycobacterium tuberculosis* est l'agent principalement responsable de la tuberculose qui peut prendre différentes formes selon sa localisation.

La tuberculose est une maladie curable avec un traitement adapté. Plusieurs molécules sont utilisées mais des résistances émergent et s'accroissent.

La vaccination par le BCG, découvert par Albert Calmette et Camille Guérin, joue un rôle majeur dans la prévention de cette pathologie.

Il existe de nombreux facteurs de risque dont la séropositivité pour le VIH.

Le pharmacien peut avoir son rôle dans la prise en charge de cette maladie.

**MOTS CLES :** Tuberculose – Vaccination – *Mycobacterium tuberculosis* – Clinique – Traitement – Diagnostic - Dépistage – Pharmacien - BCG

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr. DUVAL Raphaël	Faculté de pharmacie NANCY Microbiologie clinique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Travail personnel <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
③ Médicament  
⑤ Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle