

Historique

Jusqu'au Moyen Age

La phtisie tuberculeuse existait à l'époque néolithique comme en témoigne la découverte de formes osseuses de tuberculose ; et l'on en trouve trace dans l'Égypte pharaonique, l'Inde antique et l'Extrême-Orient. L'infection tuberculeuse était pour les Hébreux un des châtiments divins. Peu de progrès ont été réalisés jusqu'au XIX^e siècle. Hippocrate (V-IV^e s. av. J.-C.), Galien (II^e s.), Coelius Aurelianus (V^e s.), ont été abondamment cités par les médecins arabes et occidentaux du Moyen Age. La première avancée conceptuelle est due à Girolamo Fracastoro (1478-1553) qui a reconnu dans la tuberculose une maladie infectieuse et a incriminé un micro-organisme ; il a suggéré que la transmission était inter-humaine. Il n'a pas été entendu et durant les deux siècles qui ont suivi, la maladie n'a fait que croître en importance pour atteindre un maximum en Europe à la fin du XIX^e s.

Du XVII^e au XIX^e siècle

Mais la vision des anciens sur la phtisie était large puisqu'elle englobait non seulement la tuberculose de l'appareil respiratoire mais aussi toutes les autres infections respiratoires chroniques non tuberculeuses menant à un dépérissement ; il faudra attendre les XVIII^e et XIX^e s. pour faire la part de ce qui revient dans la phtisie à la tuberculose, et progresser significativement dans la compréhension de cette maladie. Giovanni-Battista Morgagni (1682-1771) a fait faire des progrès spectaculaires à l'anatomie pathologique clinique, ce qui a permis à Gaspard-Laurent Bayle (1774-1816) de décrire la granulation miliaire et les aspects anatomiques de la phtisie tuberculeuse. Léopold

Auenbrugger (1722-1809) a décrit la percussion du thorax, puis Théophile René-Marie Laënnec (1880-1926) l'auscultation. Dans le traité de l'auscultation médiate, Laënnec (1927) a établi que la tuberculose était une maladie qui pouvait atteindre différentes parties de l'organisme ; mais il a contesté le caractère contagieux de la tuberculose ! L'unicité de cette maladie infectieuse étant reconnue, ses localisations extra-pulmonaires ont pu être identifiées : les « écrouelles » et « scorfules » étaient des atteintes ganglionnaires cervicales ; les déformations phthisiques du thorax déjà constatées par Hippocrate et les « caries vertébrales » du Moyen Age ont été reconnues comme d'origine tuberculeuse par Percival Pott (1713-1788) et Jacques-Mathieu Delpech (1777-1832) ; les atteintes des séreuses longtemps considérées comme des hydropisies seront rapportées à la maladie tuberculeuse par Louis Landouzy (1845-1917) ; le « carreau » connu depuis le XVI^e s. était des adénopathies mésentériques et péritonéales ; la ponction lombaire due à Heinrich Quincke (1842-1922) a permis la reconnaissance de la méningite tuberculeuse. Antoine Villemin (1827-1892) démontra en 1865 que la tuberculose peut être inoculée, et, en 1882, Robert Koch (1843-1910) identifia le bacille qui porte son nom ; enfin, en 1895, Wilhem Conrad Rontgen (1845-1923) découvrit les rayons X, et Carlo Forlanini (1847-1918) réalisa les premières radiographies pulmonaires en Italie dès 1896. A la fin du XIX^e s. donc, toutes les bases de connaissances modernes de la tuberculose étaient disponibles.

Au XX^e siècle

La lutte antituberculeuse va s'organiser après la démonstration du caractère contagieux de la maladie et la découverte du micro-organisme responsable. L'utilisation de l'allergie à la tuberculine, la vaccination par le bacille de Calmette et Guérin (BCG), la prévention de la contamination familiale, l'amélioration des conditions de l'habitat, le dépistage

radiologique après la seconde guerre mondiale, la mise en place de dispensaires de dépistage anti-tuberculeux et de services hospitaliers spécialisés vont caractériser la lutte antituberculeuse. La tuberculine fut considérée un temps par Robert Koch comme un traitement de la tuberculose ; il avait gardé secrète la composition de ce qui n'était qu'un filtrat concentré obtenu à partir de cultures en bouillon de bacilles de Koch (BK). L'utilisation de la tuberculine comme traitement fut évidemment un échec. L'allergie à la tuberculine et l'immunité contre le BK, bien que de nature différente, évoluant la plupart du temps de façon parallèle, très rapidement la tuberculine put être utilisée par scarification en 1907 — la cuti-réaction de Clemens Von Pirquet (1874-1929) — et surtout par injection intradermique en 1909 — le test de Charles Mantoux (1879-1947) — pour mettre en évidence une allergie aux bacilles tuberculeux qu'il s'agisse du BK virulent ou du BCG. Albert Calmette (1863-1933) et Camille Guérin (1872-1961) avaient constaté que l'ensemencement d'une souche vivante sur pomme de terre imprégnée d'huile de bœuf n'altérait en dehors de son pouvoir pathogène aucun de ses caractères principaux, notamment pas celui d'induire une allergie. Des ensemencements répétés 230 fois de 1908 à 1921 ont rendu la souche inoffensive. Dès 1921, de façon limitée, à partir de 1924, dans le monde entier, la vaccination par le BCG fut utilisée chez l'homme. Dans ce contexte, l'incidence de la tuberculose régresa dès la fin du XIX^e s. ; la mortalité par tuberculose dans une ville comme Paris était alors de 350 pour 100 000 habitants, et 20 % des décès survenant en milieu hospitalier étaient dus à la tuberculose. La régression s'est poursuivie ensuite, dans tous les pays développés, notamment en Europe, de façon variable d'un pays à l'autre, selon l'importance de l'urbanisation, du surpeuplement, de la promiscuité, et de la précarité de l'habitat. Les guerres ont été associées à une recrudescence de la maladie

tuberculeuse et le déclin de la maladie tuberculeuse apparu avant l'existence de toute chimiothérapie antituberculeuse a été attribué pour certains à la sélection naturelle d'individus résistants. Mais c'est l'amélioration des conditions de vie et les mesures prophylactiques visant à protéger les sujets sains des malades qui ont notablement contribué à la régression de la maladie.

Les trente glorieuses

La chimiothérapie antituberculeuse apparaît à la fin de la deuxième guerre mondiale. Jusqu'aux années 1950, les traitements antituberculeux furent lourds et souvent inefficaces. Séjours sanatoriaux prolongés, chimiothérapie par sel d'or ou calcium parentéral, thoracoplastie, curage ganglionnaire, pneumothorax régulièrement entretenu (méthode de Forlanini), collapsothérapie extrapleurale, lobectomie, pneumonectomie ont constitué des armes d'une efficacité inconstante dans la lutte contre une maladie dont le pronostic restait très sévère. C'est à Waksman, Bugie et Schatz (1944) et à Feldman et Hinshaw (1944) que revint le mérite d'avoir montré en 1944 que la streptomycine (SM) modifiait l'évolution naturelle de la tuberculose, inaugurant ainsi l'ère de la chimiothérapie antituberculeuse. En 1952, l'introduction de l'isoniazide (INH) synthétisé dès 1912 fit suite à la mise en évidence en 1945 des propriétés tuberculostatiques du nicotamide ou vitamine PP (Robitzek, 1952). A partir de 1956, deux tuberculostatiques dérivés du thioisonicotinamide, l'éthionamide (EHT) et la prothionamide (PTH), furent commercialisés. En 1969 la rifampicine (RMP) conféra au traitement antituberculeux son profil actuel (Grumbach, 1969). L'éthambutol (EMB) ne fut disponible en France qu'en 1970, bien que sa découverte aux États-Unis date de 1961 (Karlson, 1961). Le pyrazinamide (PZA) découvert en 1952 par Kushner

(1952) fut abandonné en raison des effets secondaires multiples observés aux posologies utilisées initialement. Cet abandon ne fut que transitoire puisque le PZA réutilisé à partir de 1968 à une posologie plus faible améliorant la tolérance a permis de réduire la durée du traitement antituberculeux. Aussi, au cours des dernières décennies et jusqu'à très récemment, la décroissance progressive et générale de la mortalité tuberculeuse s'est poursuivie, au moins dans les pays développés. Elle dépend certes du niveau d'hygiène, du niveau de développement, mais aussi des moyens thérapeutiques utilisés, la chimiothérapie antituberculeuse ayant bien évidemment accéléré le déclin de la maladie tuberculeuse.

Les années 1980-1990

Si le traitement de la tuberculose ne pose plus dans la majorité des cas que des problèmes d'observance, le développement de l'infection par le VIH et les bacilles multirésistants sont à l'origine d'un grand regain d'intérêt. Les conséquences de ces données nouvelles restent inconnues à moyen et long termes.

Bactériologie

Les bacilles tuberculeux

Il existe plusieurs dizaine d'espèces de mycobactéries ; trois sont responsables de la tuberculose : *Mycobacterium tuberculosis* ou BK, *Mycobacterium bovis*, et *Mycobacterium africanum* (Truffot-Pernot, 1982 ; Roberts, 1991 ; Vincent, 1993). Les autres mycobactéries soit ne sont cultivées que difficilement *in vitro* (bacille de la lèpre humaine et du rat), soit peuvent être confondues avec les bacilles tuberculeux : ce sont les mycobactéries non-tuberculeuses parfois pathogènes chez l'homme. Bien que n'étant pas un des bacilles tuberculeux, *Mycobacterium kansasii* est à l'origine d'un tableau clinique et radiologique très voisin de la tuberculose ; il est sensible aux anti-tuberculeux usuels.

Identification bactériologique conventionnelle

L'identification de *Mycobacterium tuberculosis* repose sur la coloration de Ziehl-Nielsen et la culture. *Mycobacterium tuberculosis* est un bacille immobile de 2 à 5 µm de long, très sensible à la chaleur et à la lumière solaire ; il résiste au froid et à la dessiccation. La coloration de Ziehl-Nielsen est spécifique des seules bactéries du genre *Mycobacterium* (mais de toutes les bactéries de ce genre) : sous l'action de la fuschine chaude, le bacille se colore en rouge et n'est décoloré ni par l'acide nitrique, ni par l'alcool (Bacille Acido-Alcool-Résistant, BAAR). Avec 10^4 et 10^5 bacilles/ml, la probabilité d'un examen positif est de 95 % ; 300 champs doivent être observés, ce qui nécessite environ 15 minutes, avant de considérer une recherche de BAAR comme négative. Cette recherche peut être réduite à 2-3 minutes par la recherche en microscopie à fluorescence de

BAAR devenus fluorescents après coloration par l'auramine. Le bacille tuberculeux se cultive en aérobie strict, entre 35 et 37° C, sur milieux enrichis. Le plus employés des milieux est celui de Lowenstein-Jensen. Des colonies opaques de couleur crème, rugueuses, apparaissent en 15-60 jours. L'étude des caractères biochimiques n'est habituellement pas nécessaire pour identifier le BK. La culture ne peut être considérée comme négative qu'à la fin du deuxième mois. L'identification des mycobactéries non-tuberculeuses repose sur l'analyse de leur morphologie, la vitesse de croissance, l'aspect des colonies, la pigmentation, la température de croissance, les propriétés enzymatiques, la sensibilité aux agents chimiques et aux antibiotiques.

La caractérisation des constituants mycobactériens

L'incorporation d'un substrat radio-actif, l'acide palmitique marqué au ^{14}C , par les mycobactéries en développement, libère du $^{14}\text{CO}_2$ (méthode radiométrique); la détection de ce gaz témoigne de la croissance des mycobactéries avant que celles-ci ne soient visibles par les techniques microbiologiques traditionnelles. L'inhibition par le NAP (nitro-alpha-acétylamino-bêta-hydroxypropionophénone) permet de distinguer le bacille tuberculeux des autres mycobactéries. Cette méthode appelée BACTEC (Becton, Dickinson, Towson, MD) a été décrite dès 1977 (Middlebrook). La rapidité d'identification des mycobactéries dépend de la concentration de l'inoculum initial, ce qui peut varier de 3 à 12 jours (Siddiqui, 1984). Il est également possible de tester la sensibilité aux agents antituberculeux par ce système (Siddiqui, 1981). Cependant, en raison de son coût, de la sophistication de la technique et de la nécessité d'utiliser des radio-isotopes, cette technologie n'a sa place que dans peu de centres. La chromatographie détecte les

acides mycoliques et les acides gras des mycobactéries. La chromatographie liquide à haute performance permet ainsi de caractériser le profil des acides gras ou l'acide tuberculostéarique de la paroi des bacilles tuberculeux ou non.

La caractérisation génétique

Les techniques de biologie moléculaire permettent de distinguer les bacilles tuberculeux des mycobactéries non-tuberculeuses et les résistances aux principaux antituberculeux. L'ADN chromosomique et l'ARN ribosomique des mycobactéries est identifiable par des sondes complémentaires de *c*ADN et *c*ARN spécifiques des acides nucléiques des mycobactéries. Si l'acide nucléique est en quantité suffisante dans le prélèvement qui est étudié, le *c*ADN et *c*ARN en se liant avec lui sera à l'origine d'un signal détectable. Un des avantages théoriques de tels systèmes est la grande spécificité ; mais les mycobactéries doivent être en quantité suffisante, puis lysées pour que l'acide nucléique soit accessible aux sondes ; l'ARN ribosomal étant à des concentrations plus grandes que l'ADN chromosomique, les sondes les plus souvent utilisées sont dirigées contre l'ARN ribosomal. Pour obtenir suffisamment d'acide nucléique des mycobactéries, 10^5 bacilles doivent être présents, ce qui justifie souvent que les prélèvements soient mis préalablement en culture pendant quelques jours ou quelques semaines. L'amplification génique (polymerase chain reaction ou PCR) nécessite que l'ADN mycobactérien contenu dans le prélèvement soit isolé, puis les fragments amorces (primers) d'acide nucléique s'attachent aux formes complémentaires d'ADN spécifique d'une mycobactérie (Brisson-Noel, 1989 ; Hance, 1989). En présence d'ADN polymérase et des substrats appropriés, l'ADN identifié par les amorces se multiplie, ce qui permet d'obtenir de grandes quantités d'ADN comparable au brin d'ADN initial. Il est ensuite possible d'identifier la présence

des mycobactéries en 48 heures (Eisenach, 1991). Cette technologie reste néanmoins peu sensible et peu spécifique (Noordhoek, 1993), et ne précise pas si les bacilles sont vivants ou morts.

La résistance aux antituberculeux

Les résistances aux antituberculeux peuvent être classiquement détectées par antibiogramme ; cela est désormais possible et, plus rapidement, par les techniques de génétique moléculaire (Cole, 1993). L'amplification génétique suivie de l'analyse de conformation de l'ADN permet de mettre en évidence une ou plusieurs mutations identifiées comme responsables des résistances à la SM, la RMP, l'INH et l'EMB ; la multi-résistance est due à la présence d'autant de mutations. Une souche est considérée comme multi-résistante dès lors qu'elle est résistante à l'INH et à la RMP. La résistance primaire est celle des souches isolées de malades n'ayant pas été traités auparavant ou qui ont été traités pendant moins de 15 jours ; la résistance secondaire est celle des souches isolées de malades ayant été traités au moins 15 jours. La résistance primaire diminue régulièrement en France ; elle est passée de 9-10 % des souches dans les années 1960, à 5-7 % dans les années 1980 ; il en est de même de la résistance secondaire qui a diminué durant les mêmes périodes de 50 % à 20 % des souches (David, 1966 ; Grosset, 1988 ; Truffot-Pernot, 1982). Les études nord-américaines ont rapporté une augmentation des bacilles tuberculeux multi-résistants aux antituberculeux dans les hôpitaux et en milieu carcéral (Edlin, 1992 ; Frieden, 1993). Ces multi-résistances résultent le plus souvent de traitements anarchiques, de monothérapies et de la prise de doses insuffisantes d'antituberculeux. Ces multi-résistances ne sont pas toujours reconnues rapidement, surtout si la prise en charge n'est pas tout à fait satisfaisante ; aussi sont-elles à l'origine de nombreuses contaminations liées à la

promiscuité, dans les asiles et foyers, le milieu carcéral, et parmi le personnel soignant. Le taux de résistance à un ou plusieurs médicaments à New York est passé par exemple de 10 % en 1982-1984 à 23 % en 1991, alors qu'il avait régulièrement décliné aux États-Unis d'Amérique de 1975 à 1982. Ces multi-résistances s'accompagnent d'une mortalité inquiétante qu'illustrent quelques chiffres : à New York en 9 mois, la mortalité par tuberculose atteint 27 % chez les sujets infectés par des bacilles multi-résistants ; aux États-Unis d'Amérique, 90 % des cas de résistances surviennent chez des sujets infectés par le VIH avec une mortalité de 70 à 90 %, 4 à 16 semaines après le diagnostic. En France, les multi-résistances au bacille tuberculeux bien qu'en légère augmentation n'ont pas les dimensions observées à New York. Le **tableau 1** est une estimation des modifications des résistances primaires aux antituberculeux usuels (Grosset, 1993) ; il y apparaît que la multi-résistance est plus volontiers observée chez les malades infectés par le VIH.

Tableau 1 : Évolution de 1984 à 1991 de la fréquence de la résistance primaire aux antibiotiques (ATB) antituberculeux à New York et à Paris

Année	Malades	Ville	Pourcentage de souches résistantes à au moins		
			1 ATB	INH	INH+RMP
1984	— —	New York	10,0	9,0	3,0
		Paris	5,2	2,9	0,1
1991	VIH- VIH-	New York	18,0	10,0	3,0
		Paris	8,6	3,3	0,0
1991	VIH+ VIH+	New York	30,0	24,0	16,0
		Paris	13,2	9,2	3,0

D'après Grosset (1993).

Physiopathologie

Les populations bacillaires

Trois populations bacillaires tuberculeuses, pouvant chacune provenir de la précédente, sont identifiables au sein des foyers tuberculeux (Grosset, 1979 ; Mitchison, 1978) : (1) les bacilles extracellulaires (jusqu'à 10^8 bacilles par foyer) se multiplient en pH neutre toutes les 20 heures dans les parois ramollies des lésions caséuses excavées (cavernes) ; (2) les bacilles intracellulaires (10^4 à 10^5 bacilles par foyer) sont dans les macrophages où le pH est acide, soumis à l'action des enzymes lysosomiaux, et se multiplient très lentement ; (3) les bacilles extracellulaires des foyers caséux solides (10^4 à 10^5 bacilles par foyer) ont une multiplication lente, voire intermittente, en raison notamment d'une mauvaise oxygénation en pH neutre.

La transmission du bacille tuberculeux

La tuberculose est due aux bacilles tuberculeux dont la transmission est inter-humaine. Les bacilles extracellulaires des foyers caséux et des cavernes sont éliminés dans l'air par les malades bacillifères toussant ou parlant. Ils restent en suspension dans l'air et peuvent donc être inhalés par tout sujet dans cet environnement. L'inhalation par un sujet de bacille tuberculeux l'expose à la survenue de l'infection tuberculeuse, et de la maladie tuberculeuse ou tuberculose. Depuis la quasi-éradication du bacille tuberculeux bovin, la transmission du bacille tuberculeux se produit essentiellement par voie aérienne et le bacille tuberculeux infecte donc d'abord les poumons. Les différents facteurs qui conditionnent après une inhalation de bacille tuberculeux la survenue d'une infection sont liés à l'intensité, c'est-à-dire à la richesse bacillaire de l'aérosol

infectant, à la durée, à la répétition des expositions, et aux moyens de défense de l'organisme, dont l'immunité cellulaire. Il est donc compréhensible que les mauvaises conditions de vie, la promiscuité en maison de retraite, dans les foyers ou en milieu carcéral, l'exposition professionnelle dans les établissements de soins, l'infection par le VIH soient des facteurs de risque pour la survenue de l'infection tuberculeuse.

L'infection et la maladie tuberculeuses

L'infection tuberculeuse résulte de la première pénétration du bacille tuberculeux dans un organisme indemne de tout contact antérieur ; elle expose au risque ultérieur de tuberculose. Le diagnostic d'infection tuberculeuse repose sur la conversion de la réaction cutanée à la tuberculine (RCT), témoin de l'allergie tuberculinique, l'infection tuberculeuse étant le plus souvent latente. Soit d'emblée — à l'occasion d'une inhalation massive à partir d'un sujet très contagieux ou chez un sujet aux moyens de défense diminués (par vieillissement, infection intercurrente, infection par le VIH) —, soit ultérieurement — par réinfection endogène lors d'une diminution de l'immunité à partir de bacilles tuberculeux persistant après une infection tuberculeuse passée — la multiplication du bacille tuberculeux mènera à la maladie tuberculeuse. Puisque l'évacuation par voie aérienne du contenu des cavernes tuberculeuses est à l'origine de la dispersion dans l'air des bacilles tuberculeux, il s'ensuit que le diagnostic précoce, l'isolement à la phase initiale du traitement et le traitement de la tuberculose sont des éléments essentiels du contrôle de la transmission de la maladie tuberculeuse.

Épidémiologie

Généralités

La tuberculose est une maladie contagieuse et la contamination inter-humaine s'effectue donc par voie aérienne. L'infection tuberculeuse survient chez les sujets qui ont inhalés des bacilles tuberculeux, une fraction seulement des sujets infectés développant une maladie tuberculeuse (tuberculose). Aux indicateurs épidémiologiques usuels (incidence, morbidité, mortalité), l'épidémiologie de la tuberculose fait appel au risque annuel d'infection. La probabilité d'avoir été infecté avec un des trois bacilles tuberculeux est évaluée par le test de Mantoux, s'il n'y a pas eu de vaccination pour le BCG antérieurement et/ou d'infection par une mycobactérie non-tuberculeuse ayant généré une allergie à la tuberculine. Dans les pays en voie de développement où 95 % des cas de tous les cas de tuberculose sont observés, la situation reste dramatique ; et les effets de l'infection par le VIH sur l'incidence de la maladie tuberculeuse se font progressivement jour. Dans les pays développés, il existait une diminution régulière de la tuberculose jusqu'en 1985. Depuis cette date, dans les grandes métropoles, la pauvreté, le déficit médico-social et l'infection par le VIH se conjuguent pour accroître la place de la tuberculose. C'est le cas à New York mais aussi dans la région parisienne. Plane de plus le risque de tuberculoses dues à des bacilles multi-résistants. La tuberculose tue encore chaque année presque 1 000 personnes en France et environ 3 millions dans le monde. Sa fréquence diminuait d'environ 8 à 10 % par an dans les pays développés dont la France, jusqu'au début des années 1980, date du développement de l'infection par le VIH ; aux États-Unis d'Amérique, l'incidence de la tuberculose a cessé de diminuer depuis 1984, ce

qui est attribué aux effets de l'infection par le VIH (Murray, 1989). Le **tableau 2** fournit quelques indications sur l'épidémiologie de la tuberculose en France et dans le monde de 1945 à 1990.

Tableau 2 : Épidémiologie de la tuberculose en France et dans le monde (pour 100000 habitants)

	France		Monde	
	Incidence	Mortalité	Incidence	Mortalité
1945	300	100	—	—
1980	30	3	170	—
1990	16	1,7	151	55

Épidémiologie moléculaire

Les organismes qui appartiennent à l'espèce des mycobactéries tuberculeuses ont des séquences nucléotidiques dont le polymorphisme de position est caractéristique d'une souche et reste stable pour une même souche ; après purification, l'étude de leur ADN permet de déterminer à partir de différents prélèvements provenant de malades différents si les souches ont la même origine ou si elles ont une origine différentes (Clark-Curtiss, 1990 ; Gicquel, 1993). Cette technique des empreintes génomiques (Finger printing) a ouvert l'ère de l'épidémiologie moléculaire et permet d'étudier en détail les modalités de transmission du bacille tuberculeux.

Épidémiologie descriptive dans les pays en voie de développement

Le **tableau 3** résume les résultats d'une enquête de l'Organisation Mondiale de la Santé sur la tuberculose réalisée en 1990 et rapporte dans différentes régions du monde, la prévalence de l'infection tuberculeuse, et l'incidence et la mortalité dues à la tuberculose (Kochi, 1991). Le tiers environ de la population mondiale est infecté. En 1990, il y eut environ 8 millions de nouveaux cas de tuberculose dont 95 % (7,6 millions) sont survenus dans les pays en voie de développement et 5 % (400 000) dans les pays développés. C'est en Afrique où l'incidence de la maladie tuberculeuse reste la plus élevée avec 272 cas pour 100 000 habitants. Dans les pays en voie de développement, 80 % des cas de tuberculose surviennent chez des sujets âgés de 15 à 60 ans, et la tuberculose y est responsable d'environ 25 % des causes de mort qui pourraient être évitées. Le haut risque annuel d'infection tuberculeuse dans ces pays est lié au bas niveau de revenu, à la faible efficacité des systèmes de soins — ce qui inclut la disponibilité des médicaments antituberculeux, mais aussi de moyens de contrôle de l'observance thérapeutique — et enfin à l'infection par le VIH. Le risque annuel d'infection atteint 2,5 % dans l'Afrique sud-saharienne où se cumulent un niveau de ressources bas, un système de soins notablement insuffisant et la maladie VIH. La mortalité annuelle mondiale par tuberculose a été estimée en 1992 de 3 à 5 millions ; actuellement, elle est de l'ordre de 3 millions. Même si l'on prend en considération l'augmentation de la population, la tuberculose reste donc un fléau préoccupant pour une maladie dans la grande majorité des cas médicalement curable, alors même que les effets de l'infection par le VIH ne se sont pas encore faits pleinement sentir.

Tableau 3 : Épidémiologie mondiale de la tuberculose en 1990 (Kochi, 1991)

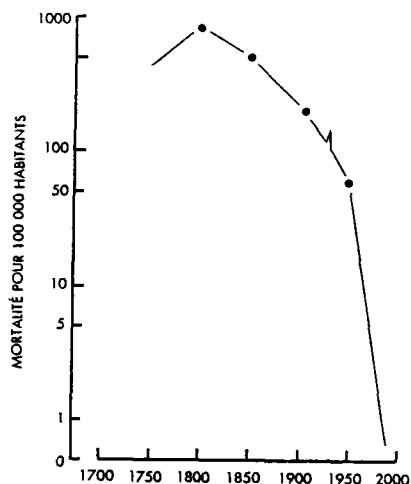
Région	Personnes infectées (millions)	Nouveaux cas de tuberculose	Morts
Afrique	171	1 400 000	660 000
Amérique*	117	560 000	220 000
Moyen-Orient	52	594 000	160 000
Asie du Sud-Est	426	2 480 000	940 000
Pacifique de l'Ouest+	574	2 560 000	890 000
Europe et autres pays industrialisés ^x	382	410 000	40 000
Total	1 722	8 004 000	2 910 000

* Sauf États-Unis d'Amérique et Canada.

+ sauf Japon, Australie et Nouvelle Zélande.

x États-Unis d'Amérique, Japon, Australie, Nouvelle-Zélande.

Figure 1 : Estimation de la mortalité par tuberculose dans les pays développés de 1740 à 1984 (Murray J.F., 1989)



Épidémiologie descriptive dans les pays développés

La **figure 1** est une estimation des modifications de la mortalité par tuberculose dans les pays développés de 1740 à 1984 (Murray, 1989). Les différentes phases des modifications de mortalité par tuberculose ont été analysées en détail. Jusqu'au début des années 1800, l'augmentation de la mortalité était probablement due aux mauvaises conditions socio-économiques qui ont prévalu au début de la révolution industrielle. Entre 1800 et la première guerre mondiale, la mortalité de la tuberculose a diminué de façon substantielle pour trois raisons : de meilleures conditions de vie liées à une amélioration des conditions socio-économiques, l'application de mesures de santé publique élémentaire, et la prise de conscience bien avant la découverte du bacille tuberculeux, que la tuberculose était une maladie infectieuse qui justifiait l'isolement des malades. Entre 1920 et 1940, la tuberculose a encore décliné. A la période moderne qui a suivi la seconde guerre mondiale et jusqu'en 1984, la mortalité par tuberculose a diminué encore plus rapidement en raison de l'introduction de méthodes modernes de contrôle de la tuberculose et de la polychimiothérapie antituberculeuse. Dans les pays industrialisés, le risque annuel d'infection est maintenant inférieur à 0,1 % ; aux Pays-Bas par exemple, il était de 0,5 % en 1950 et seulement de 0,02 % en 1971.

En France, le risque annuel d'infection est estimé à 0,03 % ; l'incidence de la tuberculose a décliné jusqu'en 1991 à 8 646 cas (14,9 p. 100 000) mais a augmenté de 6,6 % en 1992 à 9 220 cas (15,9 p. 100 000). En 1992, la mortalité a continué à décroître, mais il y a encore eu 805 décès (14,1 p. 100 000) ; 106 méningites ont été rapportées (2 % de l'ensemble des tuberculoses), dont 7 chez des enfants de moins de 15 ans et 4 chez des enfants de moins de 5 ans. L'incidence de la tuberculose en France chez les étrangers est 4 fois plus fréquente que chez les Français, et 25 %

des tuberculoses surviennent chez les étrangers (Anonyme, 1992 ; Huret, 1993).

Les sujets à risque pour la tuberculose dans les pays développés sont (1) socio-professionnellement défavorisés, (2) migrants, (3) professionnellement exposés, (4) vivant en collectivité (milieu carcéral, maisons de retraite), (5) âgés, (6) immuno-déprimés, (7) anciens tuberculeux, (8) diabétiques, (9) gastrectomisés, (10) dénutris, (11) insuffisants rénaux terminaux, (12) malades hématologiques, (13) cancéreux, (14) silicotiques. Certains sujets de ces groupes peuvent cumuler les facteurs de risque : séjour antérieur dans une zone de grande endémie tuberculeuse, haute probabilité d'un contact avec des tuberculeux, promiscuité, inhalation massive et/ou prolongée de bacilles, immunodépression...

Tuberculose, VIH et misère dans les grandes métropoles

Alors que la mortalité et morbidité par maladie tuberculeuse diminuaient d'environ 5 à 10 % par an dans les pays développés, en 1985, aux États-unis d'Amérique, l'incidence de la tuberculose cessa de diminuer et même augmenta dans les années qui suivirent ; un phénomène comparable fut observé dans d'autres pays développés, notamment au Japon et en France en 1992, après une relative stabilité du nombre de cas de tuberculose. Une analyse détaillée montre une grande disparité dans la distribution des cas de tuberculoses dans les pays développés : l'incidence de la tuberculose continue à y décroître dans la majorité des régions, sauf dans quelques zones urbanisées où se cumulent différents facteurs de risques partagés avec les pays en voie de développement, de mauvaises conditions socio-économiques, l'absence de dépistage systématique de la tuberculose, une mauvaise prise en charge par les systèmes de santé, et l'épidémie VIH. C'est le cas par

exemple aux États-Unis d'Amérique où un tel phénomène est observé à New York, et en France, particulièrement, dans la région Ile-de-France et la Seine Saint-Denis. L'incidence augmente en Ile-de-France (de 33 à 38 p 100 000 de 1988 à 1992), dans le Nord-Pas-de-Calais (de 12 à 14 p. 100 000 de 1990 à 1992), les régions Poitou-Charentes (de 7,6 à 13,) et outre-mer (de 11,8 à 14,4) ; elle diminue ailleurs en Picardie (de 15,7 à 8,6 p. 100 000 de 1990 à 1992), dans la région Rhône-Alpes (de 10,1 à 8) et l'Aquitaine (de 9,3 à 7,4) (Anonyme, 1992 ; Quenum, 1989 ; Huret, 1993). La **figure 2** représente l'incidence régionale des cas de tuberculose déclarés en France en 1991 (Anonyme, 1992). Si la mortalité continue à décroître globalement, cette tendance s'est inversée pour les hommes de 25 à 44 ans, essentiellement des sujets atteints de tuberculose et de SIDA (Jougla, 1993). Le **tableau 4** rapporte des estimations sur la morbidité en France de l'infection et de la maladie tuberculeuse en France, et le rôle de l'infection par le VIH, estimations effectuées à partir des cas de tuberculose déclarés en 1992 (Huret, 1993) et d'estimations sur l'incidence de l'infection par le VIH. Il peut être constaté que chez les sujets non-infectés par le VIH, 0,14 % seulement sont tuberculeux, tandis que chez sujets infectés par le VIH 9,5 % sont tuberculeux !

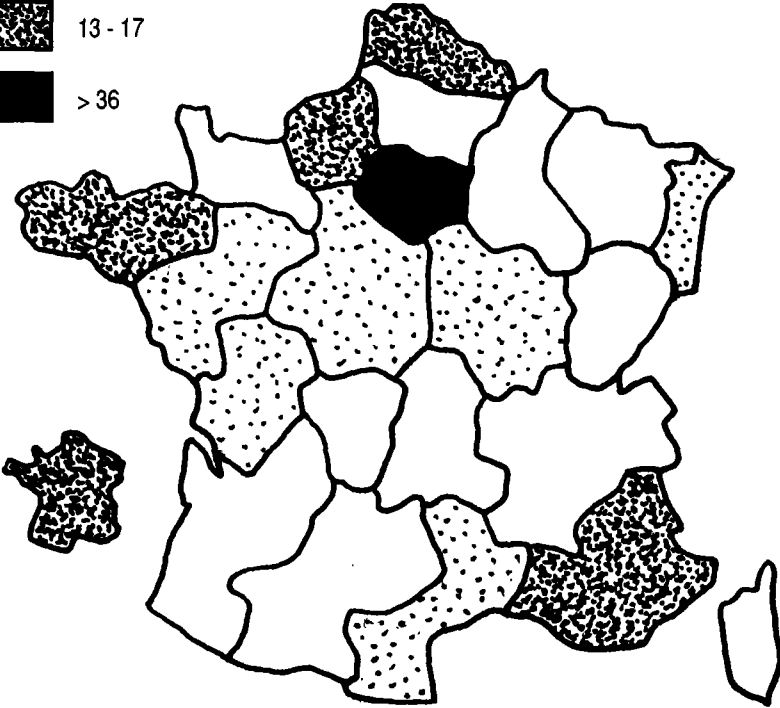
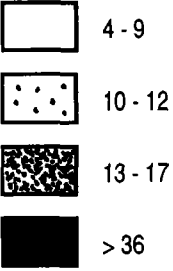
Tableau 4 : Prévalences estimées de l'infection et de la maladie tuberculeuse en France en 1992. RÔle de l'infection par le VIH.

	Tous sujets (100 %)	Infection tuberculeuse (10 %)	Maladie tuberculeuse (15,9 p. 100 000)
VIH négatifs	57 890 000	5 789 000	8 170
VIH positifs	100 000	10 000	1 050
Total	57 990 000	5 799 000	9 220

Le nombre de sujets infectés par le VIH a été estimé à 100 000, la prévalence de l'infection tuberculeuse à 10 % et l'incidence de la tuberculose chez le sujet infecté par le VIH à 1 050 p. 100 000 (moyenne des estimations basse 600 et haute 1 500 p. 100 000).

Figure 2 : Incidence régionale de la tuberculose en France en 1991 (Anonyme, 1992)

Taux pour 100000 habitants



Diagnostic de la tuberculose

Les signes cliniques et radiologiques ne sont pas spécifiques et n'ont qu'une valeur d'orientation. La latence symptomatique n'est souvent qu'apparente et la tuberculose doit être évoquée devant tout signe clinique et/ou radiologique respiratoire persistant, tout particulièrement chez le sujet immunodéprimé. Les examens biologiques sont par ailleurs de peu de valeur diagnostique ; mais ils sont nécessaires à la mise en œuvre du traitement. La RCT est en règle positive, mais peut être faussement négative (miliaire, sujet âgé, immunodépression, infection virale, vaccination par virus vivant, insuffisance rénale, dénutrition).

Le diagnostic est bactériologique, par la mise en évidence de BAAR à l'examen direct et l'identification de bacilles tuberculeux après mise en culture sur milieux spécifiques, ce qui implique d'optimiser la qualité des prélèvements bactériologiques dont la nature variera avec les localisations supposées de la maladie : expectorations, tubages gastriques avant toute vidange gastrique le matin au réveil, prélèvements endobronchiques par endoscopie bronchique, recueil de liquide pleural, de liquide céphalorachidien, des urines, du sang, du produit de ponction d'une adénopathie. L'amplification de l'ADN des mycobactéries présentes dans les prélèvements permettra peut-être ultérieurement un diagnostic fiable et rapide de la tuberculose (Noordhock, 1993).

Quant au sérodiagnostic de la tuberculose, il n'est actuellement pas suffisamment fiable pour être utilisé (Grosset, 1991). Le premier sérodiagnostic a été réalisé dès 1898 par Arloing et

Courmont (1904) qui avaient agglutiné le bacille tuberculeux par du sérum de malades tuberculeux ; mais l'agglutination était absente chez 10 % des malades et était observée chez 10 % des sujets non tuberculeux. Depuis, de nombreuses tentatives ont été faites pour améliorer la technologie, sans succès notable, puisque la sensibilité de ces tests varie de 60 à 80 % (Daniel, 1987). Il n'existe actuellement pas d'antigène suffisamment sensible et spécifique vis-à-vis du bacille tuberculeux (Chan, 1990 ; Charpin, 1990).

L'anatomopathologie peut contribuer au diagnostic. Le follicule tuberculoïde (association de lymphocytes, de cellules épithélioïdes, de cellules géantes, de nécrose caséuse) n'est pas spécifique mais reste un argument diagnostique majeur en faveur de la tuberculose, notamment dans les pleurésies. Les principales circonstances diagnostiques de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose seront vues plus loin.

Chez un malade dont le tableau radio-clinique est compatible avec une tuberculose, ce diagnostic peut être écarté par des examens microbiologiques et anatomopathologiques négatifs. Si le médecin en charge du malade est convaincu du diagnostic, le traitement doit être débuté et habituellement poursuivi jusqu'à son terme. La réponse au traitement antituberculeux peut être un élément important du diagnostic final de tuberculose.

Primo-infection tuberculeuse

C'est le résultat à la suite d'un contage avec un tuberculeux de la première pénétration du bacille tuberculeux par les voies aériennes dans un organisme indemne de tout contact antérieur et donc anergique au bacille et à la tuberculine ; elle expose au risque de développement ultérieur de la maladie tuberculeuse.

Le diagnostic repose sur la conversion de la RCT, témoin de l'apparition de l'allergie tuberculinique. La RCT ou test de Mantoux est une réaction d'hypersensibilité de type retardé ; la lecture s'effectue 72 heures après l'injection intradermique de 10 unités de tuberculine purifiée, injection qui doit être réalisée dans le derme de l'avant-bras, au tiers moyen de sa ligne médiane, avec une aiguille courte et fine à biseau très court. La pointe de l'aiguille, biseau vers le haut, est enfoncée presque parallèlement à la peau, pour ne faire pénétrer que le biseau de l'aiguille, tout en étirant fermement la peau entre le pouce et l'index, dans l'axe du bras, de manière à immobiliser la peau. L'injection crée une papule où la distension des pores provoque le phénomène de « peau d'orange » qui témoigne que l'injection a bien été intra-dermique.

Le contrôle de la RCT après vaccination par le BCG ne peut être effectué valablement que 6 à 12 mois après celle-ci. Le BCG induit une induration supérieure ou égale à 4 mm de diamètre. L'infection tuberculeuse est responsable d'une induration de diamètre supérieur à 8 mm en absence de vaccination par le BCG ou une augmentation d'au moins 12 mm de l'induration après vaccination par le BCG, ce qui suppose un contrôle régulier de la RCT pour être caractérisée. La RCT peut être

faussetment positive en raison de réactions croisées avec des mycobactéries non-tuberculeuses (dont le BCG) mais qui sont responsables d'une induration habituellement de taille inférieure à 8 mm. La RCT peut être faussetment négative en raison d'une pratique fautive ou de facteurs liés à l'individu et vus précédemment (diagnostic de la tuberculose). Une RCT de rappel pratiquée de 1 semaine à 1 an après la précédente peut mettre en évidence une induration plus importante que la précédente (« boosted reaction ») ; ceci est à prendre en considération dans l'interprétation d'une RCT négative ou d'une RCT se positivant.

La primo-infection est le plus souvent latente (tout se résume à une conversion de la RCT), mais elle peut être patente, responsable de signes généraux, de symptômes respiratoires, et/ou d'anomalies radiologiques. Une primo-infection patente correspond à une maladie tuberculeuse évoluant d'emblée en raison d'une inhalation massive et/ou prolongée de BK et/ou d'une immunodépression. L'expression clinique la plus fréquente est un syndrome infectieux avec ou sans splénomégalie. Le tableau clinique peut être réduit à l'association d'une asthénie, d'une anorexie et d'un amaigrissement sans cause bien précise identifiée, voire à une simple asthénie isolée. D'autres manifestations sont l'érythème noueux, la kérato-conjonctivite phlycténulaire et les adénopathies externes. L'érythème noueux est fait de nodosités de 1 à 4 cm de diamètre, enchâssées dans le derme et l'hypoderme, saillantes sous la peau, douloureuses, siégeant à la face antéro-interne des jambes, s'étendant aux cuisses et au bord cubital des avant-bras ; l'éruption fait suite à des arthralgies, voire à un énanthème, et évolue par poussées successives en trois à cinq semaines. La kérato-conjonctivite est caractérisée par une rougeur conjonctivale et de petites phlyctènes de la taille d'une tête d'épingle. Les adénopathies peuvent être cervicales,

sous-maxillaires, axillaires ; sans traitement, elles évoluent vers la caséification, le ramollissement et la fistulisation. Les anomalies radiologiques peuvent être des adénopathies médiastinales, un chancre pulmonaire d'inoculation, un trouble de la ventilation, une pleurésie, des opacités nodulaires.

La primo-infection nécessite la recherche du ou des malades à l'origine de la contamination, une évaluation clinique, radiologique et bactériologique, voire un traitement dont les modalités dépendront de la symptomatologie clinique et radiologique.

Tuberculoses thoraciques

Tuberculose primaire

La tuberculose pulmonaire est le résultat : (1) soit d'une réinfection endogène à partir de bacilles persistants après une infection tuberculeuse, primo-infection tuberculeuse (PIT) ou tuberculose pulmonaire insuffisamment ou non traitée ayant laissé en place des bacilles vivants, (2) soit d'une surinfection exogène à partir d'un sujet très contagieux.

Généralement, il n'existe aucun parallélisme entre les lésions anatomiques et la symptomatologie clinique. Dans certains cas le tableau clinique est celui d'une maladie respiratoire aiguë : hémoptysie, épanchement pleural, pneumothorax, infection broncho-pulmonaire aiguë ne régressant pas de façon satisfaisante sous antibiothérapie usuelle, syndrome pseudo-grippal, bronchites récidivantes. Mais le plus souvent, les symptômes s'installent progressivement et persistent. La toux d'abord sèche devient productive, l'expectoration, d'abord muqueuse, devient purulente. L'asthénie ne cède pas au repos, l'amaigrissement peut être très rapide, la fièvre bien tolérée passe souvent inaperçue, accompagnée de sueurs à prédominance nocturne. Tout symptôme respiratoire et toute anomalie radiologique qui persistent doivent faire suspecter la tuberculose. La fréquence des signes généraux et fonctionnels de la tuberculose selon le mode de dépistage radiologique ou symptomatique dans la région Ile-de-France est rapportée au **tableau 5** (Herer, 1989). Dans les pays en voie de développement, la présentation clinique est le plus souvent caricaturale et la confirmation bactériologique le plus souvent immédiate ; toutes les formes cliniques peuvent être vues, mais les tuberculoses pulmonaires prédominent (Auregan, 1993).

Tableau 5 : Fréquence des symptômes (%) de la tuberculose selon le mode de dépistage de la maladie

Symptôme	Mode de dépistage	
	Radiologique	Symptomatique
Asthénie	16	85
Anorexie	7	44
Amaigrissement	23	68
Fièvre	11	59
Sueurs	11	24
Toux	31	76
Expectoration	19	53
Hémoptysie	3	22
Douleur thoracique	8	26
Dyspnée	12	31
Pleurésie	8	16

D'après Herer (1989).

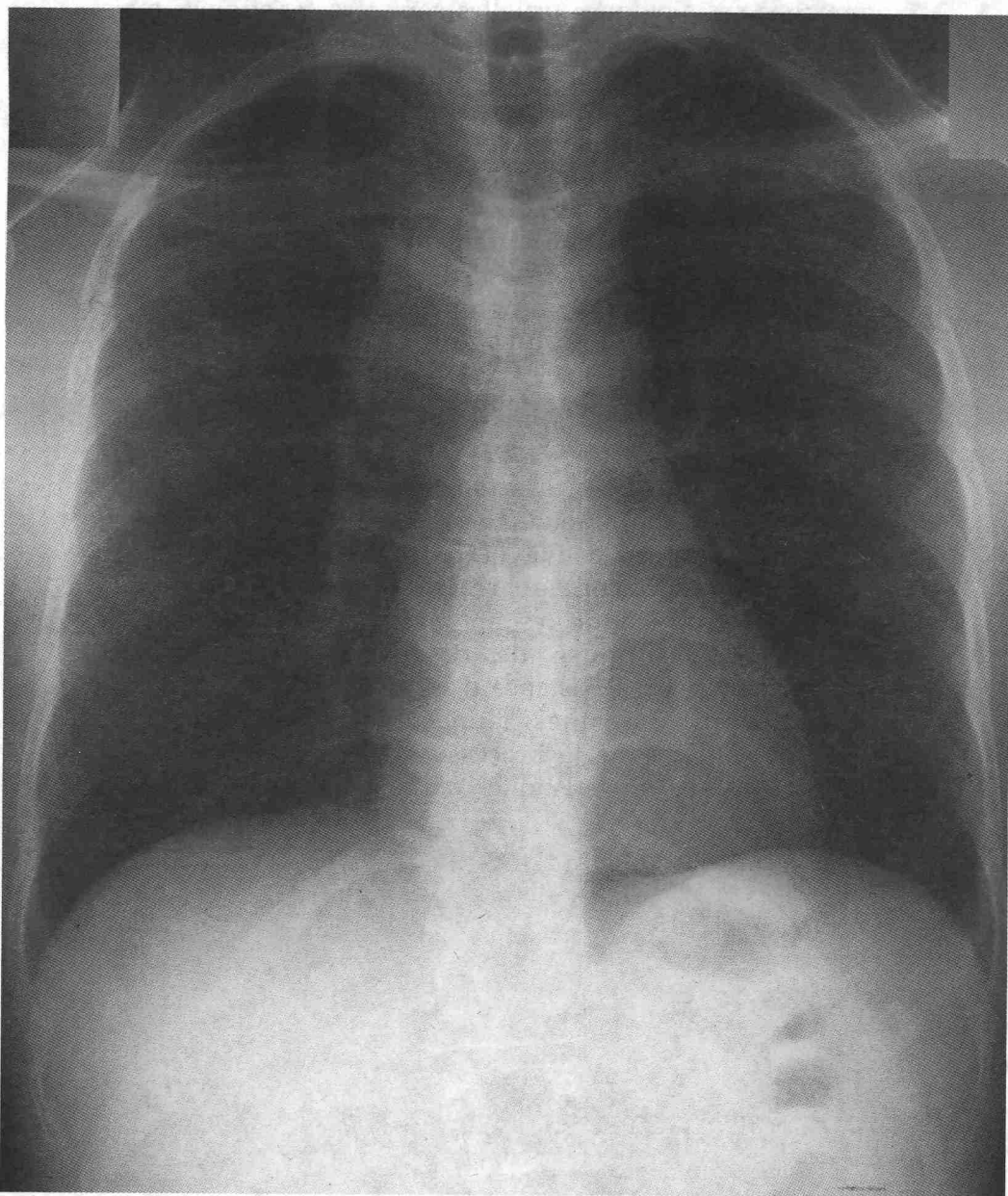
La radiographie systématique du thorax reste un mode numériquement important de détection de la tuberculose, mode de détection qui décroît avec la diminution progressive du dépistage radiologique systématique. La radiographie thoracique est justifiée et/ou nécessaire dans les circonstances suivantes : (1) signes cliniques compatibles avec une tuberculose, (2) bilan d'une tuberculose extra-thoracique, (3) recherche d'un tuberculeux dans l'entourage d'un sujet atteint de tuberculose quels que soient la forme et le siège, (4) sujets à risque de développer une tuberculose. Les examens radiologiques peuvent être légaux : (1) médecine du travail parmi le personnel hospitalier, (2) examen du personnel des crèches et collectivités

d'enfants, (3) examen médical d'un sujet immigré en vue de sa naturalisation.

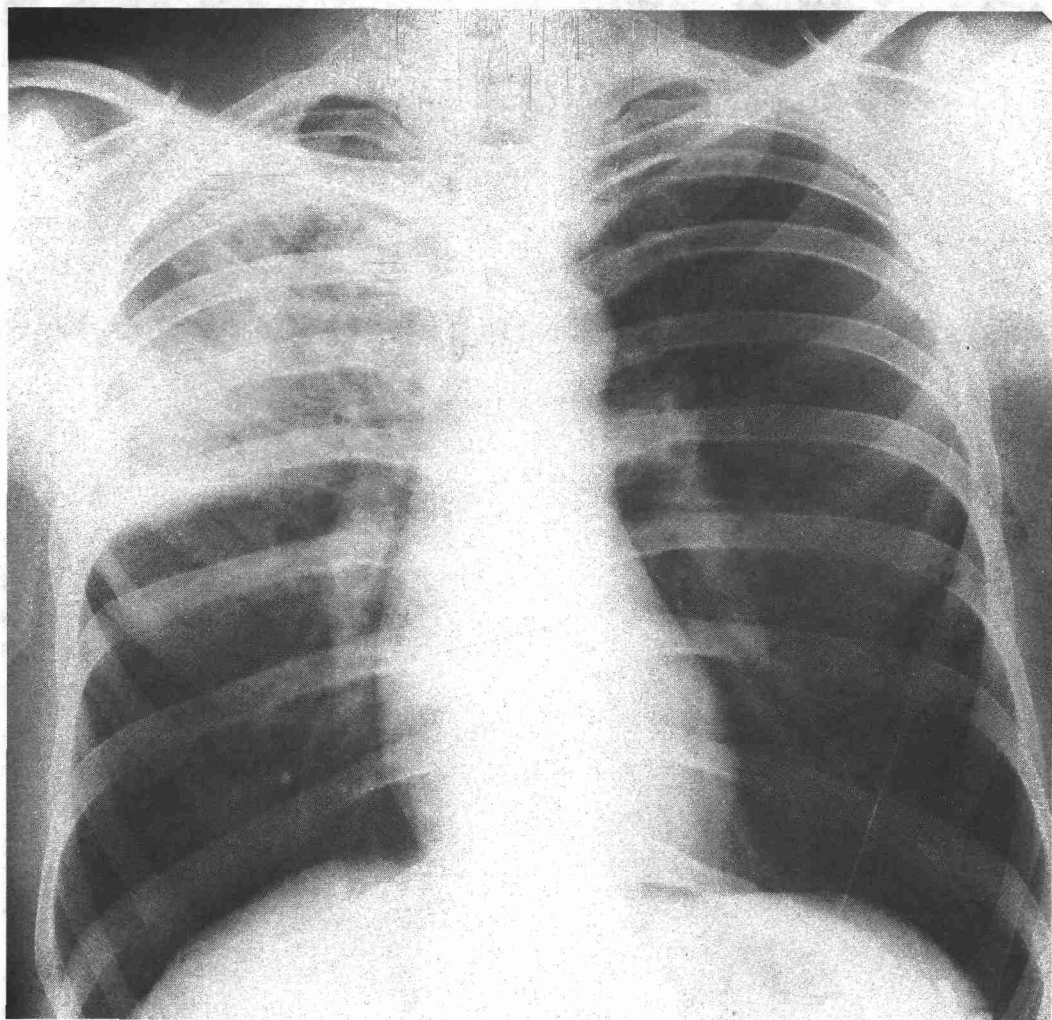
Les anomalies radiologiques usuelles sont caractéristiques, mais non pathognomoniques, par leur localisation et leur aspect : (1) elles siègent dans les segments apicaux et postérieurs des lobes supérieurs ou segments supérieurs des lobes inférieurs ; (2) les anomalies suivantes peuvent être isolées ou associées, souvent bilatérales, accompagner une pleurésie : nodules de taille variable, isolés, confluents, localisés ou dispersés ; opacités en plages homogènes ou non, rarement systématisées ; cavités solitaires ou multiples. Ces caractéristiques sont observées quelle que soit la technique radiologique utilisée (radiographie conventionnelle, tomographies plus rarement utilisées maintenant, tomodensitométrie). La **figure 3** montre quelques aspects radiologiques typiques de tuberculose pulmonaire.

La radiographie ne précise pas la nature des lésions et il est nécessaire de documenter bactériologiquement la tuberculose. Quand les résultats sont attendus ou négatifs, les arguments en faveur d'une tuberculose active, outre un tableau radio-clinique compatible, sont : un contage récent, l'existence de signes généraux, la certitude que les anomalies radiologiques sont récentes, ce qui suppose de disposer d'un document radiologique antérieur, l'existence d'antécédents de tuberculose ou de signes radiologiques d'une infection tuberculeuse ancienne, surtout lorsque le processus nouveau siège dans le même territoire, les caractéristiques radiologiques.

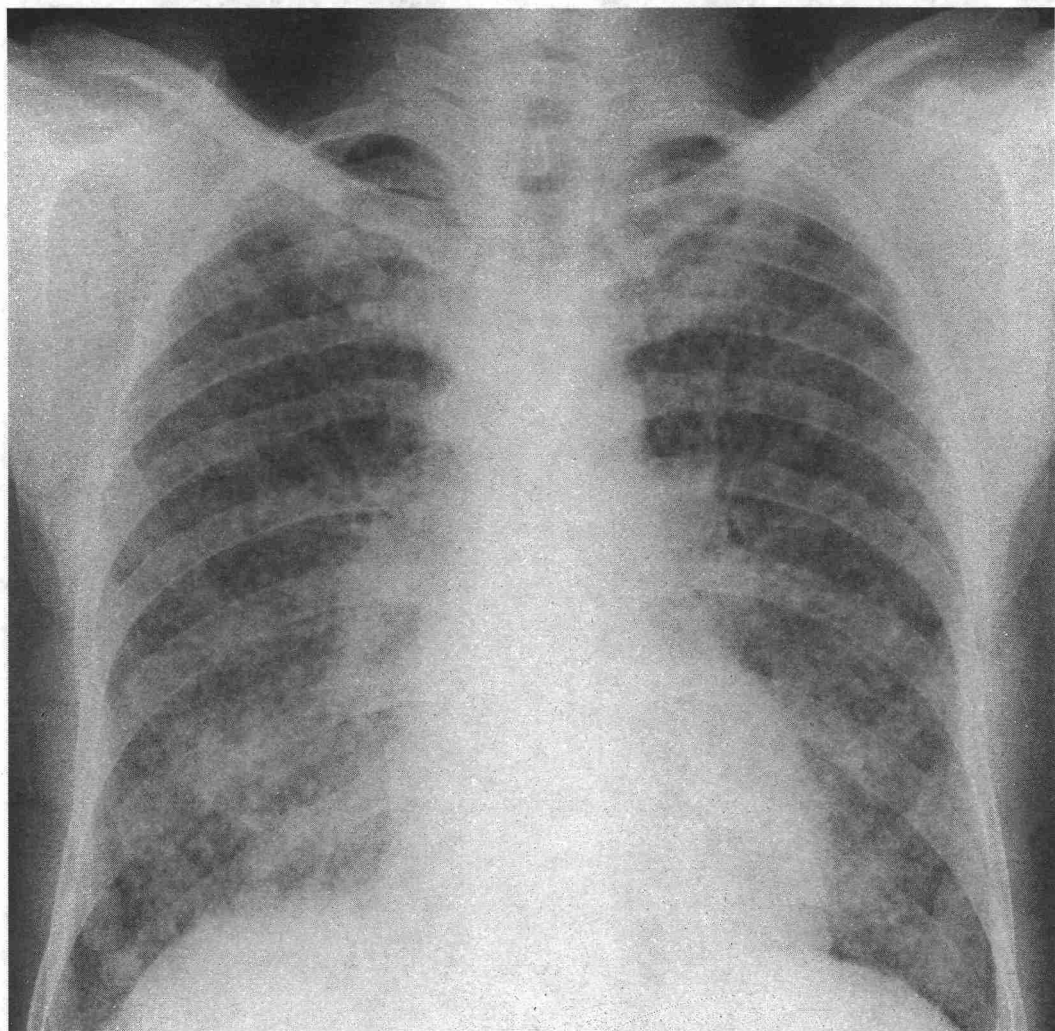
Figure 3 : Aspects radiographiques de la tuberculose thoracique
3-1 : Tuberculose ganglionnaire



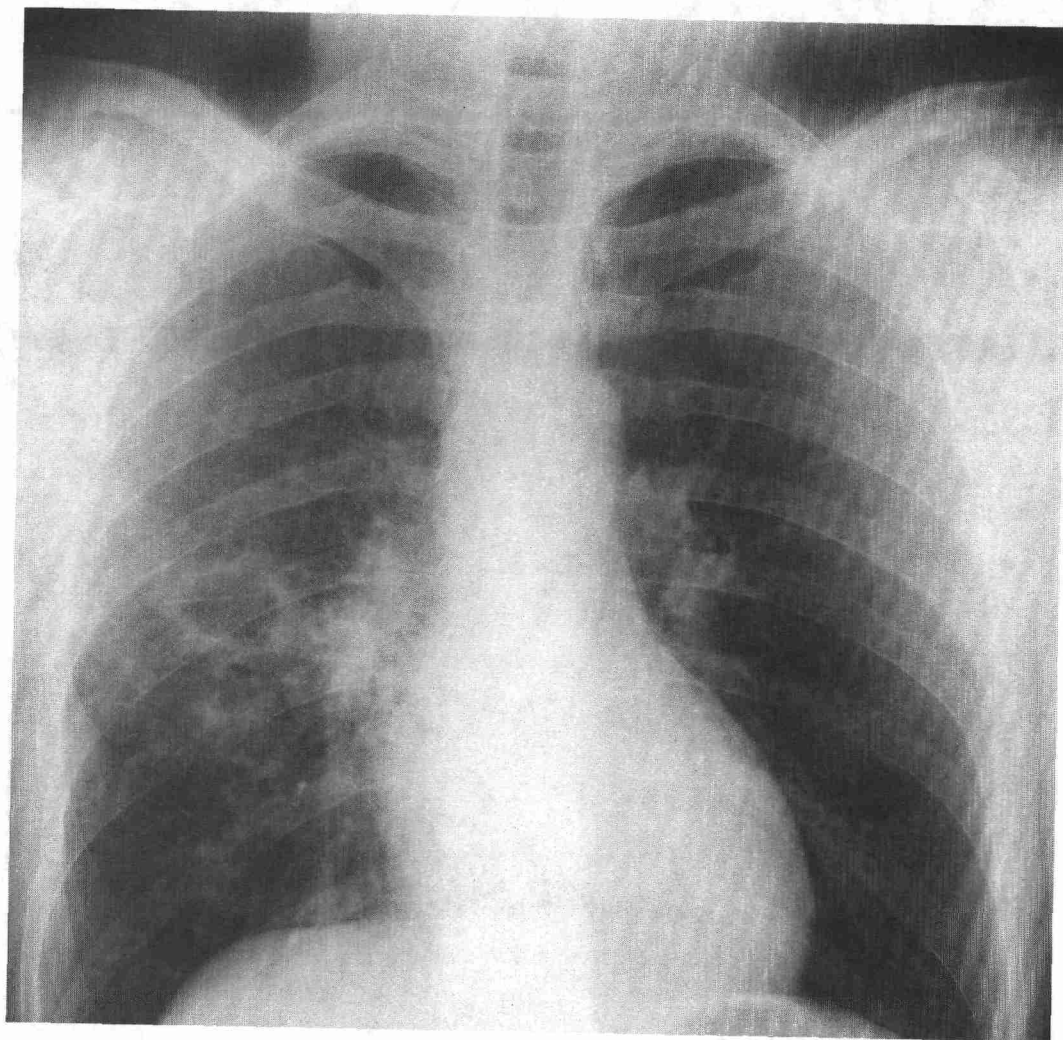
3-2 : Infiltrat dense du lobe supérieur droit



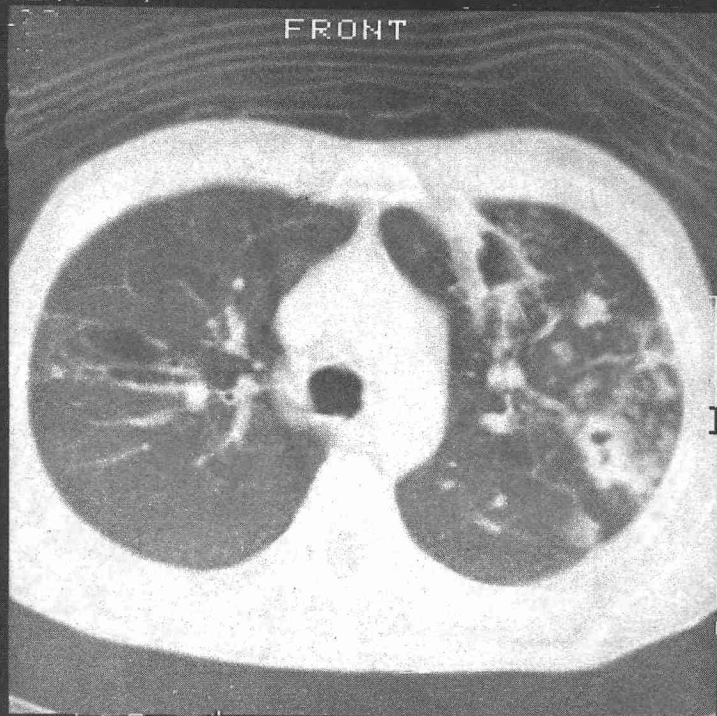
3-3 : Tuberculose bilatérale extensive



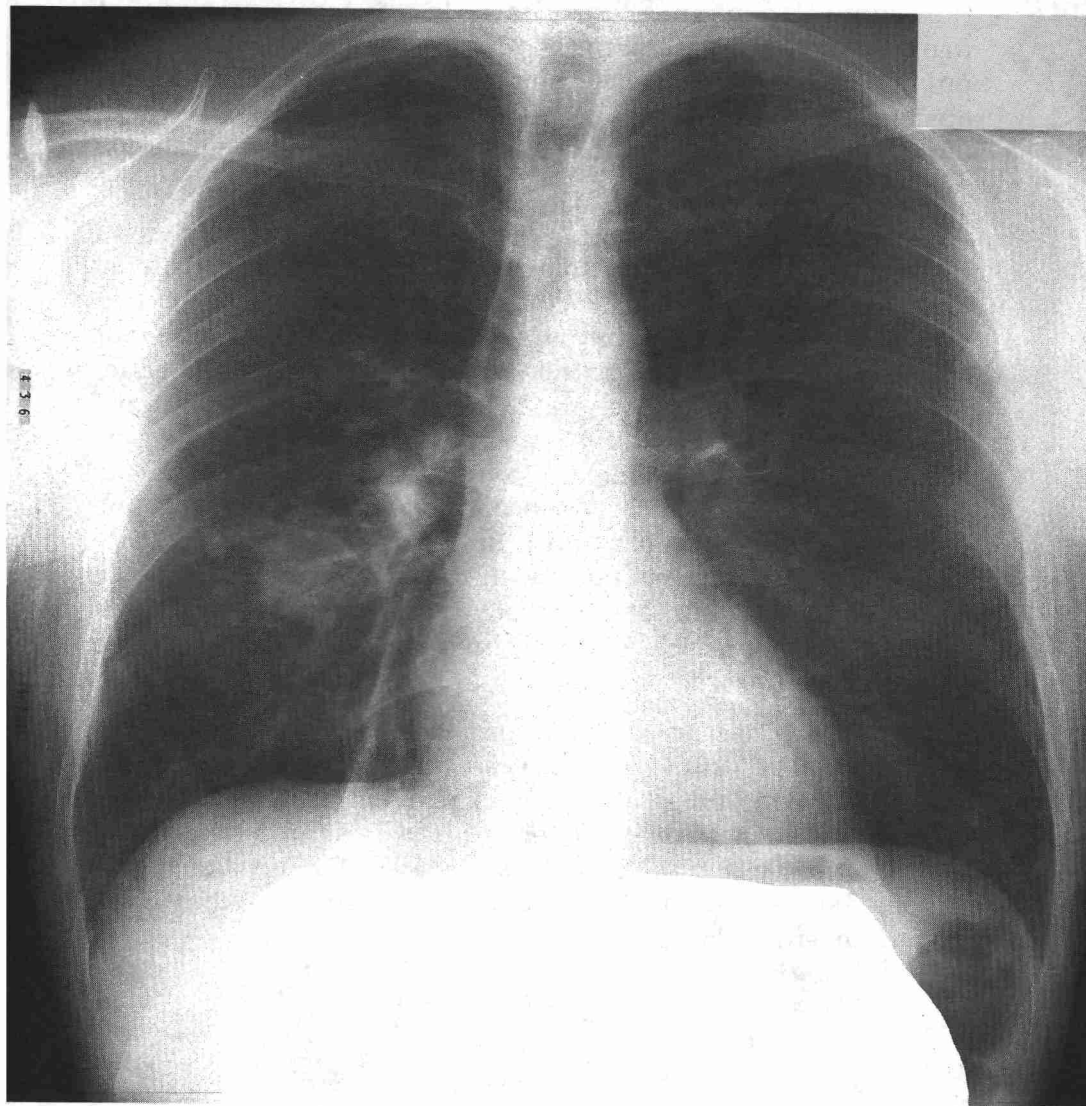
3-4 : Caverne tuberculeuse



3-5 : Aspect tomodensitométrique d'une tuberculose pulmonaire



3-6 : Tuberculome



Tuberculose médiastinale

La tuberculose reste une cause fréquente d'adénopathies médiastinales ; elles peuvent être observées dans le cadre de la PIT et de la maladie tuberculeuse. Les adénopathies intrathoraciques peuvent comprimer les voies aériennes et provoquer des atélectasies responsables d'infections pulmonaires et de bronchectasies ; elles peuvent également par obstruction des ganglions rétro-péritonéaux ou du canal thoracique être à l'origine d'épanchements chyleux pleuraux ou péritonéaux.

Au cours d'une PIT du grand enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune, la symptomatologie est le plus souvent fruste ou absente ; les adénopathies médiastinales constituent l'anomalie radiologique prédominante, le chancre d'inoculation étant rarement visible ; l'adénopathie est habituellement unilatérale, ou à prédominance unilatérale, interbronchique, de volume modéré. Les formes pseudo-tumorales du nourrisson et du jeune enfant s'accompagnent volontiers de signes cliniques de compression veineuse et trachéales et correspondent à une opacité étendue en hauteur qui peut déborder de chaque côté de la trachée et s'étendre dans le médiastin antérieur. Dans ce contexte peuvent survenir une atélectasie ou une fistulisation ganglio-bronchique à l'origine d'une dissémination tuberculeuse bronchogène.

Dans 20 % environ des tuberculoses, des adénopathies médiastinales sont observées dans le cadre d'une polyadénopathie tuberculeuse. Elles peuvent aussi se présenter comme des adénopathies totalement isolées dont la nature doit être déterminée. Enfin, dans de rares cas, l'atteinte tuberculeuse du médiastin est à l'origine d'une fibrose médiastinale (Schowengerdt, 1969).

La tuberculose ostéo-articulaire du rachis à localisation thoracique avec ou sans abcès paravertébraux est le résultat soit d'une dissémination hémotogène, soit d'une propagation à partir des ganglions paravertébraux ; des abcès paravertébraux peuvent se former. La plainte habituelle est la douleur, ce qui amène à la pratique d'une radiographie. Tomodensitométrie et résonance magnétique permettent une analyse plus précise des lésions. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de bacilles tuberculeux et/ou la présence de granulomes tuberculoïdes.

Pleurésies tuberculeuses

Les atteintes pleurales tuberculeuses sont à l'origine soit d'une pleurésie sérofibrineuse, soit d'un empyème (Hirsch, 1979 ; Brewer, 1966). La pleurésie sérofibrineuse n'a que peu de particularités cliniquement et radiologiquement. L'histoire clinique, l'examen physique, l'aspect radiologique, sans autre anomalie évocatrice de tuberculose, sont peu spécifiques. La ponction pleurale ramène un liquide citrin exsudatif (30-50 g/l de protéine, densité supérieure à 1,018, coagulation spontanée). La cytologie est pauvre en cellules mésothéliales et en éosinophiles, riche en lymphocytes. Le diagnostic repose sur la microbiologie et l'anatomopathologie. Le BK n'est qu'exceptionnellement retrouvé à l'examen direct du liquide, et les cultures sont ultérieurement positives dans moins de 25 % des cas. L'atteinte pulmonaire associée étant fréquente, il est nécessaire quoi qu'il en soit, de pratiquer des tubages gastriques. L'examen indispensable et qui peut être répété est la ponction-biopsie de plèvre avec les aiguilles d'Abrams ou de Castelain. La rentabilité de l'examen est excellente puisque 75 % environ des pleurésies sérofibrineuses tuberculeuses peuvent être diagnostiquées par la mise en évidence de granulomes tuberculoïdes. Le recours à la pleuroscopie diagnostique est rare.

L'empyème tuberculeux, rare aujourd'hui, est un abcès tuberculeux pleural. Il se développe habituellement dans le tissu fibreux résultant d'une pleurésie tuberculeuse, d'un pneumothorax thérapeutique ou d'une thoracoplastie, ceci dans le contexte d'un traitement antituberculeux non satisfaisant. Les signes cliniques sont peu spécifiques (asthénie, fébricule, douleur thoracique). Radiologiquement, l'épaississement pleural témoigne de l'accumulation de pus. Une ostéite, une fistulisation avec pyopneumothorax peuvent survenir.

Séquelles tuberculeuses

Si les traitements actuels de la tuberculose permettent la guérison, ce résultat n'est pas toujours obtenu sans séquelles. S'il existe de plus des incertitudes sur le traitement médical, se pose le problème de la nature tuberculeuse ou non de certaines anomalies cliniques (toux, expectoration, hémoptysie, dyspnée, fièvre, altération de l'état général) et/ou radiologiques (opacité pleurale, foyers pneumoniques, nodule). Le cas du tuberculome est, à ce titre, exemplaire, car ne régressant pas ou peu avec un traitement médical ; il faut dans ce contexte savoir évoquer d'autres diagnostics, notamment une tumeur chez un tabagique. Les séquelles peuvent être des dystrophies bronchiques, des surinfections par *aspergillus* ou mycobactéries non tuberculeuses, des insuffisances ventilatoires et respiratoires.

La péricardite tuberculeuse

Bien que peu fréquente, elle est potentiellement fatale et doit être reconnue. Elle tend à survenir chez les sujets âgés, puisque 50 % des malades ont plus de 55 ans. L'épanchement péricardique avec un épaississement péricardique ou une atteinte épicaudique est la forme la plus fréquente. Les symptômes observés résultent de l'infection ou de l'atteinte péricardique : fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes ;

tardivement peuvent être observées toux, dyspnée, orthopnée, douleur thoracique pouvant mimer une douleur angineuse. Le péricarde peut contenir jusqu'à 2 à 4 l, et l'épanchement être hémorragique avec des monocytes, mais aussi des polynucléaires. Le bacille tuberculeux est retrouvé dans 25 à 30 %, examen direct et culture combinés. La biopsie du péricarde pour examen microbiologique et histologique permet le plus souvent le diagnostic, bien que des aspects non spécifiques puissent faire exclure à tort une tuberculose. A cause de l'inflammation persistante, un épaississement progressif du péricarde et de l'épicarde survient chez 90 % des sujets, s'accompagnant d'une constriction cardiaque chronique. Les sujets dont les symptômes persistent plus de 6 mois justifient une péricardectomie.

Tuberculoses extra-thoraciques

Les tuberculoses extra-thoraciques (Hopewell, 1988 ; Weir, 1985) tendent à devenir un problème diagnostique et thérapeutique en raison de leur faible fréquence et de l'inaccessibilité des bacilles tuberculeux ; ce qui explique que le diagnostic soit souvent chirurgical. La fréquence relative des localisations tuberculeuses est représentée sur la **figure 4**. L'incidence des localisations extra-pulmonaires augmente avec l'âge, excepté pour les atteintes ganglionnaires et méningées qui sont observées chez le sujet jeune. Car la tuberculose extra-pulmonaire fait suite à une dissémination bacillaire à point de départ pulmonaire, une atteinte pulmonaire doit être recherchée.

Tuberculose ganglionnaire

Elle représente environ 20 % des cas de tuberculose extra-pulmonaire ; elle est souvent observée chez les enfants et moins fréquemment chez les sujets de race blanche. L'atteinte ganglionnaire tuberculeuse est à l'origine d'une tuméfaction douloureuse d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques. Le plus souvent, l'atteinte est localisée aux chaînes cervicales antérieures ou postérieures, voire sus-claviculaires ; elle est souvent bilatérale et des ganglions non contigus peuvent être atteints. La peau en regard est d'abord normale, mais progressivement elle se modifie avant fistulisation à la peau, fistulisation qui cicatrise difficilement. Le diagnostic d'atteinte tuberculeuse ganglionnaire est établi par biopsie ou ponction avec étude microbiologique directe et culture du matériel obtenu, et examen histo-cytologique. Si le bacille tuberculeux

n'est pas retrouvé, un granulome avec nécrose caséuse peut être mis en évidence chez les sujets immuno-compétents.

Tuberculose génito-urinaire

Elle survient également chez l'homme et la femme. Après ensemencement par voie hématogène, le bacille tuberculeux est présent le plus souvent dans les deux reins, même si dans la majorité des cas, la maladie n'est cliniquement qu'unilatérale. L'atteinte du système génito-urinaire résulte d'une propagation bacillaire à partir des reins, bien qu'une dissémination hématogène soit possible. Les symptômes locaux prédominent sur les symptômes généraux ; la dysurie, l'hématurie, la pollakiurie et les douleurs sont habituellement discrètes, ce qui explique des lésions très importantes au moment du diagnostic. L'atteinte génitale sans atteinte rénale chez la femme est beaucoup plus fréquente que chez l'homme ; elle est à l'origine de douleurs pelviennes, d'irrégularités menstruelles, d'une infertilité. Chez l'homme, une masse scrotale plus ou moins douloureuse révèle le plus souvent l'atteinte génitale, mais une prostatite, une orchite ou une épididymite sont éventuellement observées. Un grand nombre de malades asymptomatiques atteints de tuberculose génito-urinaire sont identifiés en raison d'une analyse d'urine qui est anormale dans plus de 90 % des tuberculoses uro-génitales. L'anomalie principale est une pyurie et une hématurie. La découverte d'une pyurie aseptique évoque une tuberculose. La suspicion d'une tuberculose génito-urinaire est renforcée par la présence d'anomalies radiographiques retrouvées chez 75 % des sujets atteints de tuberculose génito-urinaires. L'urographie intra-veineuse précise l'atteinte rénale. La tuberculose perturbe généralement peu la fonction rénale ; mais cela peut survenir en raison d'une hydronéphrose, de lithiases ou d'infections bactériennes récidivantes sur un appareil urinaire endommagés par une tuberculose.

Tuberculose ostéo-articulaire

Elle s'observe plus fréquemment chez les sujets âgés et de façon à peu près égale chez l'homme et la femme ; elle représente 9 % des cas de tuberculose extra-pulmonaire. La tuberculose ostéo-articulaire résulte d'une réactivation endogène de foyers bacillaires liés à l'infection initiale, bien que des localisations vertébrales aient été imputées à une atteinte ganglionnaire para-vertébrale. L'infection, après avoir débuté dans les zones osseuses sous-chondrales s'étend vers le cartilage, la synoviale et l'espace articulaire. Cela produit un aspect caractéristique d'érosion métaphysaire avec une perte du cartilage et un rétrécissement de l'espace articulaire. Typiquement, l'atteinte rachidienne concerne deux vertèbres adjacentes et le disque intervertébral adjacent. Les abcès para-vertébraux et para-articulaires se développent à partir de cette atteinte, se fistulisent éventuellement à distance de leur localisation initiale. Les grosses articulations et le rachis sont le plus souvent atteints, mais tout le reste du squelette aussi. Le symptôme habituel est la douleur. Une tuméfaction de l'articulation atteinte peut être notée ainsi qu'une limitation de la mobilité, voire une fistulisation. La discrétion des symptômes fait que le diagnostic n'est pas précoce, ce qui peut avoir des conséquences catastrophiques, notamment en cas de localisation rachidienne. La radiographie de la région suspecte n'est pas très spécifique de la tuberculose ; à la phase initiale, la seule constatation peut être une tuméfaction des parties molles, ultérieurement une ostéoporose sous-chondrale, des lésions destructrices, avant un rétrécissement de l'espace articulaire. Le diagnostic est facilité par l'examen tomodensitométrique et la résonance magnétique. L'aspiration du liquide articulaire ou d'un abcès péri-articulaire ou la biopsie d'os ou de synoviale avec un examen microscopique et histologique confirment le diagnostic. Dans 20 à 21 % des cas le bacille tuberculeux est identifié à l'examen

direct et dans 60 à 80 % des cas les cultures sont positives.

Tuberculose du système nerveux central

La méningite est beaucoup plus fréquente que les tuberculomes solitaires ou multiples. L'atteinte du système nerveux central représente environ 5 % de tous les cas de tuberculose extra-pulmonaire et ceci aussi bien chez l'homme que la femme. La méningite tuberculeuse survient classiquement surtout chez l'enfant de moins de 5 ans ; elle est le résultat soit d'un ensemencement méningé et de la prolifération du bacille tuberculeux soit d'une rupture d'un vieux foyer tuberculeux. Dans les méningites le processus est limité à la base du cerveau et les symptômes sont des céphalées, une diminution de la vigilance, une raideur de la nuque et des signes d'atteintes des paires crâniennes. La ponction lombaire est l'étape essentielle du diagnostic, précédée au moindre doute sur une hyperpression intra-crânienne, d'un examen tomodensitométrique du crâne qui peut montrer un œdème diffus ou une hydrocéphalie obstructive ; les tuberculomes peuvent être également mis en évidence par un syndrome de masse. La ponction lombaire ramène un liquide sous pression, qui contient 100 à 1 000 éléments/ μ l. Chez 2/3 à 3/4 des malades le liquide est lymphocytaire, les polynucléaires prédominent chez les autres à la phase précoce de la méningite. La protéinorrhachie est élevée chez tous les malades. La glycorrachie peut être basse et les bacilles vus à l'examen direct chez 10 à 20 % des malades, les cultures étant positives chez 55 à 80 % d'entre eux. Les tuberculomes ont une présentation clinique plus discrète que les méningites. Il s'agit habituellement d'une lésion focale augmentant progressivement de volume et responsable de signes en foyer, bien qu'une hypertension intra-crânienne sans atteinte focale soit possible. Le liquide céphalorachidien est habituellement normal et le diagnostic peut être établi par

l'examen tomodensitométrique et la biopsie ou aspiration d'une lésion. La résection chirurgicale est exceptionnellement nécessaire.

Tuberculose abdominale

Les manifestations cliniques de la tuberculose abdominale dépendent de l'organe atteint. Les plus communément atteints sont le cæcum et l'iléon terminal, les autres parties du côlon et le rectum l'étant moins fréquemment. Les manifestations cliniques sont des douleurs. Une masse palpable peut, même après exploration complémentaire, être confondue avec un carcinome. Les lésions rectales se présentent habituellement comme des abcès ou des fistules. La tuberculose péritonéale est généralement douloureuse, et s'accompagne souvent d'une augmentation du volume abdominal. La fièvre, un amaigrissement et une anorexie sont assez fréquents. La péritonite tuberculeuse peut coexister avec une cirrhose et une ascite ; une tension abdominale chez un malade ascitique doit évoquer une infection abdominale et faire pratiquer une ponction d'ascite. Le liquide exsudatif contient entre 50 et 10 000 leucocytes/ μ l, des lymphocytes, mais aussi des polynucléaires neutrophiles. L'examen direct retrouve exceptionnellement des bacilles tuberculeux et les cultures ne sont positives que dans 50 % des cas. L'atteinte microscopique du foie est très fréquente dans toutes les formes de tuberculose, mais les conséquences fonctionnelles sont rares. Les anomalies histologiques sont peu souvent spécifiques de la tuberculose, sauf si le bacille tuberculeux peut être isolé. Pour cette raison, toutes les biopsies du foie pratiquées doivent être cultivées pour recherche de mycobactérie. Un tableau bien particulier est celui de la tuberculose hépatique, splénique et hématopoïétique associée habituellement à une tuberculose diffuse. Elle est observée dans 80 % des cas de miliaire tuberculeuse. Elle se traduit par une

pancytopénie fébrile. Le diagnostic est confirmé par la biopsie de moelle osseuse et la biopsie hépatique suivies de culture à la recherche de BK.

Miliaire tuberculeuse

La tuberculose miliaire est le résultat de la dissémination hématogène de BK soit à partir d'une infection tuberculeuse récente, soit à partir d'une réactivation d'un foyer tuberculeux ancien. Le terme de miliaire provient de la similarité des lésions miliaires tuberculeuses (granulomes de 1-2 mm de diamètre) avec des grains de mil vues sur la radiographie du thorax dans 85 % des cas sous la forme de micronodules diffus aux deux champs ; d'autres anomalies radiologiques dues à la tuberculose sont observées. Le diagnostic de la miliaire tuberculeuse est clinique. En raison de la dissémination du BK, les manifestations cliniques sont diverses et peu spécifiques, mais réalisent un tableau infectieux sévère avec insuffisance respiratoire se majorant progressivement : fièvre, amaigrissement, anorexie, asthénie, toux, dyspnée, plus rarement céphalée et confusion liées à une méningite tuberculeuse, hépatomégalie, adénopathies et splénomégalie. Le seul signe spécifique de la miliaire tuberculeuse est le tubercule de Bouchut qui est une tache blanche à bords flous, peu saillante, siégeant sur la rétine près d'un vaisseau. Il convient de rechercher d'autres localisations de la tuberculose : méningite, péricardite, péritonite, atteinte hépto-spléno-ganglionnaire...

Les examens complémentaires sont peu contributifs : leucopénie ou leucocytose, anémie, hyponatrémie, augmentation de la concentration sérique des phosphatases alcalines, de la bilirubine et des transaminases. La RCT n'est positive que dans 50 à 75 % des cas. Le BK (expectoration, tubage gastrique, sang, lavage bronchoalvéolaire, urine) ne sont habituellement pas retrouvés à l'examen direct et les lésions granulomateuses

(biopsies hépatique et médullaire) ne peuvent pas être mises en évidence dans les délais qu'impose l'urgence thérapeutique.

