



UNIVERSITÉS
FRANCOPHONES

Tuberculose

Gérard HUCHON



ESTEM

AUPELF-UREF

Tuberculose

Gérard Huchon

Professeur des Universités
Université René Descartes
Hôpital Ambroise Paré - Boulogne

Editions ESTEM

Editions Scientifiques, Techniques et Médicales

5, rue Rousselet, 75007 Paris

Tél. : 33 (1) 42 19 05 11 - Fax : 33 (1) 42 19 05 24

ISBN 2-909455-25-4

©1994 Editions ESTEM

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur, ou de ses ayants-droit ou ayants-cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivant du Code Pénal.

Avant-propos

La diffusion de l'information scientifique et technique est un facteur essentiel du développement. L'AUPELF-UREF, Agence francophone pour l'enseignement supérieur et la recherche, mandatée par les Sommets francophones pour produire et diffuser des revues et des livres scientifiques, a créé la collection *Universités francophones*.

Lieu d'expression de la communauté scientifique de langue française, *Universités francophones* vise à instaurer une collaboration entre enseignants et chercheurs francophones, en publiant des ouvrages, coédités avec des éditeurs francophones, et largement diffusés dans les pays Sud, grâce à une politique tarifaire préférentielle.

Quatre séries composent la collection :

. *Les manuels* : ces ouvrages didactiques sont le coeur de la collection. Ils s'adressent à un public de deuxième et troisième cycles et visent à constituer une bibliothèque de références couvrant les principales disciplines enseignées à l'université.

. *Sciences en marche* : cette série se compose de monographies qui font la synthèse des travaux de recherche en cours.

. *Actualité scientifique* : dans cette série sont publiés les actes de colloques organisés par les réseaux thématiques de de recherche de l'UREF.

. *Prospectives francophones* : s'inscrivent dans cette série des ouvrages de réflexion donnant l'éclairage de la Francophonie sur les grandes questions contemporaines.

Notre collection, en proposant une approche plurielle et singulière de la science, adaptée aux réalités multiples de la Francophonie, contribue efficacement à promouvoir la recherche dans l'espace francophone et le plurilinguisme dans la recherche internationale.

Professeur Michel Guillou
Directeur général de l'AUPELF
Recteur de l'UREF

Table des matières

Introduction	1
Historique	3
Bactériologie	9
Physiopathologie	15
Épidémiologie	17
Diagnostic de la tuberculose	25
Primo-infection tuberculeuse	27
Tuberculoses thoraciques	31
Tuberculoses extra-thoraciques	45
Tuberculoses de l'immunodéprimé	53
Pharmacologie des antituberculeux	57
Principes de la chimiothérapie antituberculeuse	69
Pratique du traitement	75
Prise en charge du tuberculeux	89
Prévention de la tuberculose	93
Conclusion	103
Références bibliographiques	107

Introduction

La tuberculose, maladie infectieuse due aux bacilles tuberculeux, est toujours responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes, particulièrement dans les pays en voie de développement. Considérée comme une maladie en voie de disparition dans les pays développés, elle est l'objet d'une attention renouvelée en raison d'une part d'un regain dans les zones où l'infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) sévit et dans les grandes métropoles où les conditions socio-économiques ne sont pas satisfaisantes ; et d'autre part de l'apparition des souches multi-résistantes de bacilles tuberculeux, ce qui ramène pour la prise en charge de ces tuberculeux à l'époque qui a précédé l'apparition de la chimiothérapie antituberculeuse. Mais si un traitement correctement conduit chez des sujets présentant une tuberculose à bacilles sensibles et accessibles aux antituberculeux assure la guérison chez 100 % des sujets par ailleurs sains, les chances d'un succès thérapeutique diminuent avec une prescription fautive, avec une mauvaise observance thérapeutique, *a fortiori* un abandon prématuré du traitement.

Une abondante littérature traite des multiples facettes de cette maladie qui semble être apparue avec l'humanité. Le lecteur peut se référer à Amberson (1966), Bariéty (1953), Barnes (1993), Glassroth (1980), Hopewell (1988), Huchon (1982, 1993a, 1993b), Laënnec (1927), Pitchenik (1988), Reichman (1993), Renault (1954), Rist (1939, 1943), Roberts (1991), Schossberg (1993).

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 ⁻	New York	18,0	10,0	3,0
	VIH ⁻	Paris	8,6	3,3	0,0
1991	VIH ⁺	New York	30,0	24,0	16,0
	VIH ⁺	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 1952 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)

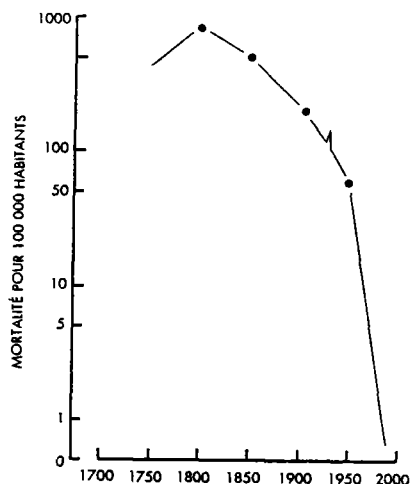
Région	Personnes infectées (millions)	Nouveaux cas de tuberculose	Morts
Afrique	171	1 400 000	660 000
Amérique*	117	560 000	220 000
Moyen-Orient	52	594 000	160 000
Asie du Sud-Est	426	2 480 000	940 000
Pacifique de l'Ouest+	574	2 560 000	890 000
Europe et autres pays industrialisés ^x	382	410 000	40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

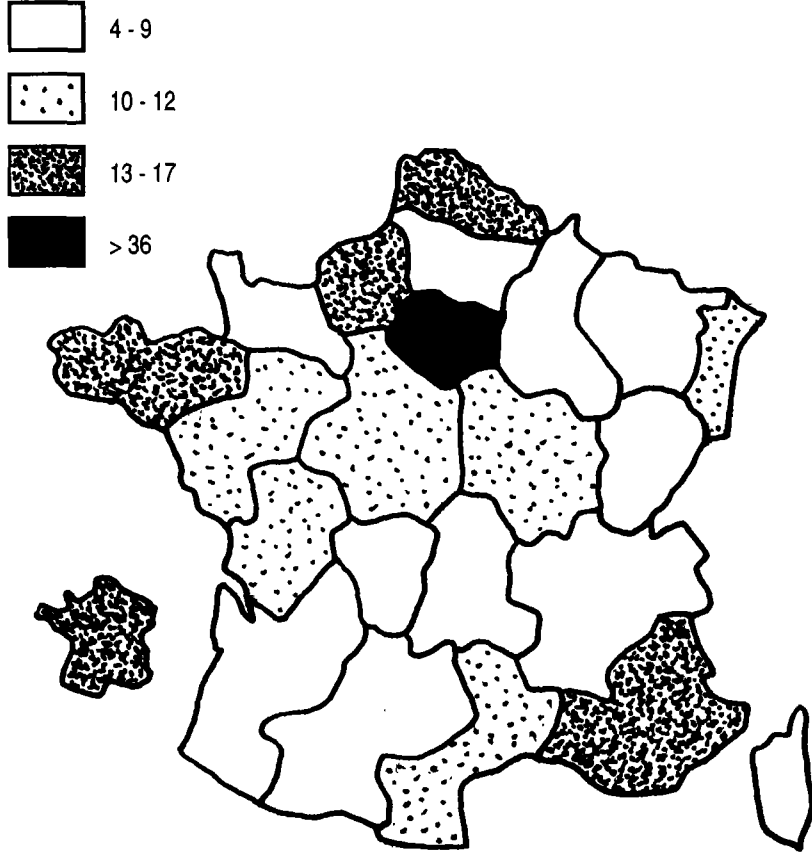
Tableau 4 : Prévalences estimées de l'infection et de la maladie tuberculeuse en France en 1992. RÔle de l'infection par le VIH.

	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).

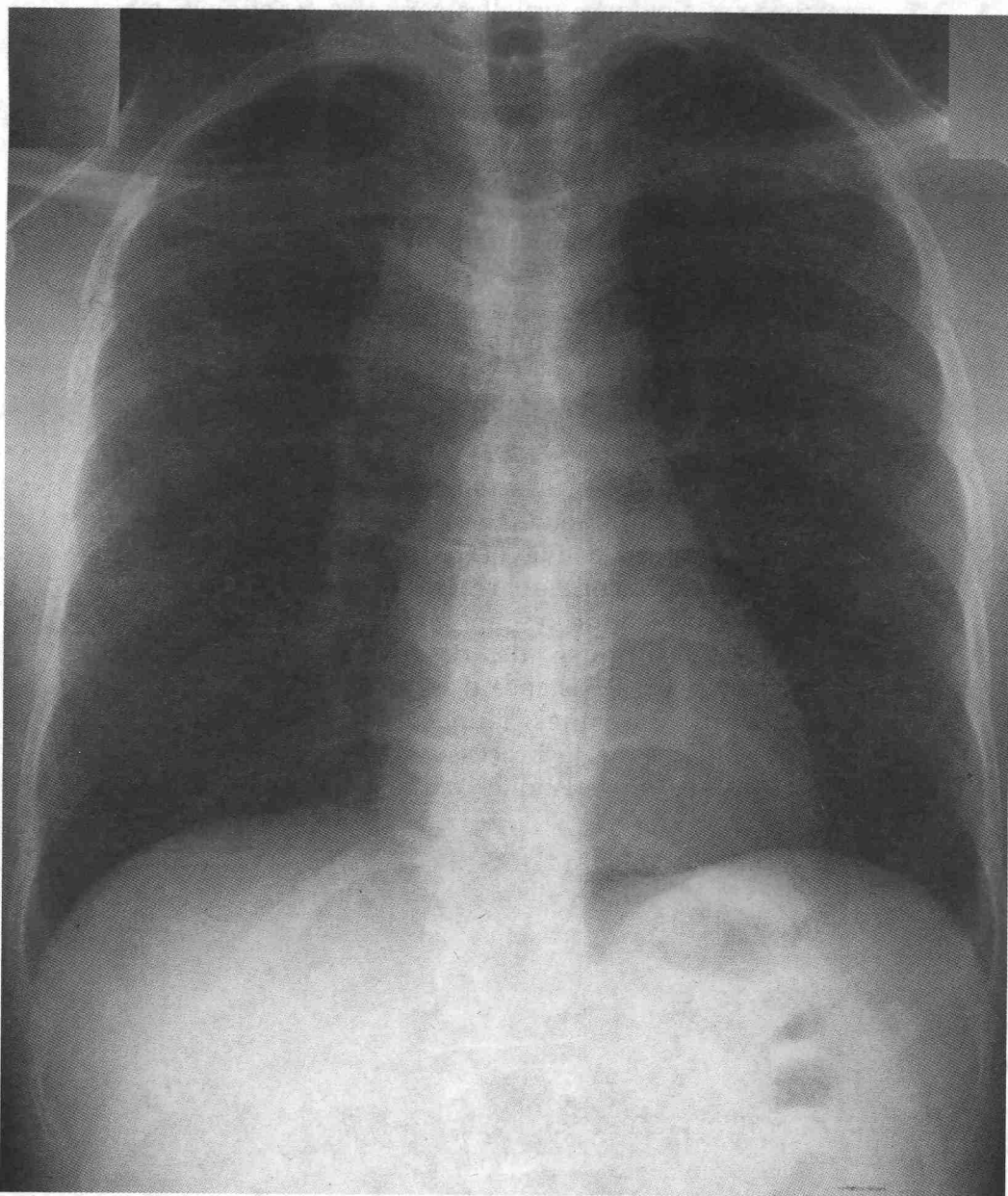
La radiographie systématique du thorax reste un mode numériquement important de détection de la tuberculose, mode de détection qui décroît avec la diminution progressive du dépistage radiologique systématique. La radiographie thoracique est justifiée et/ou nécessaire dans les circonstances suivantes : (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.

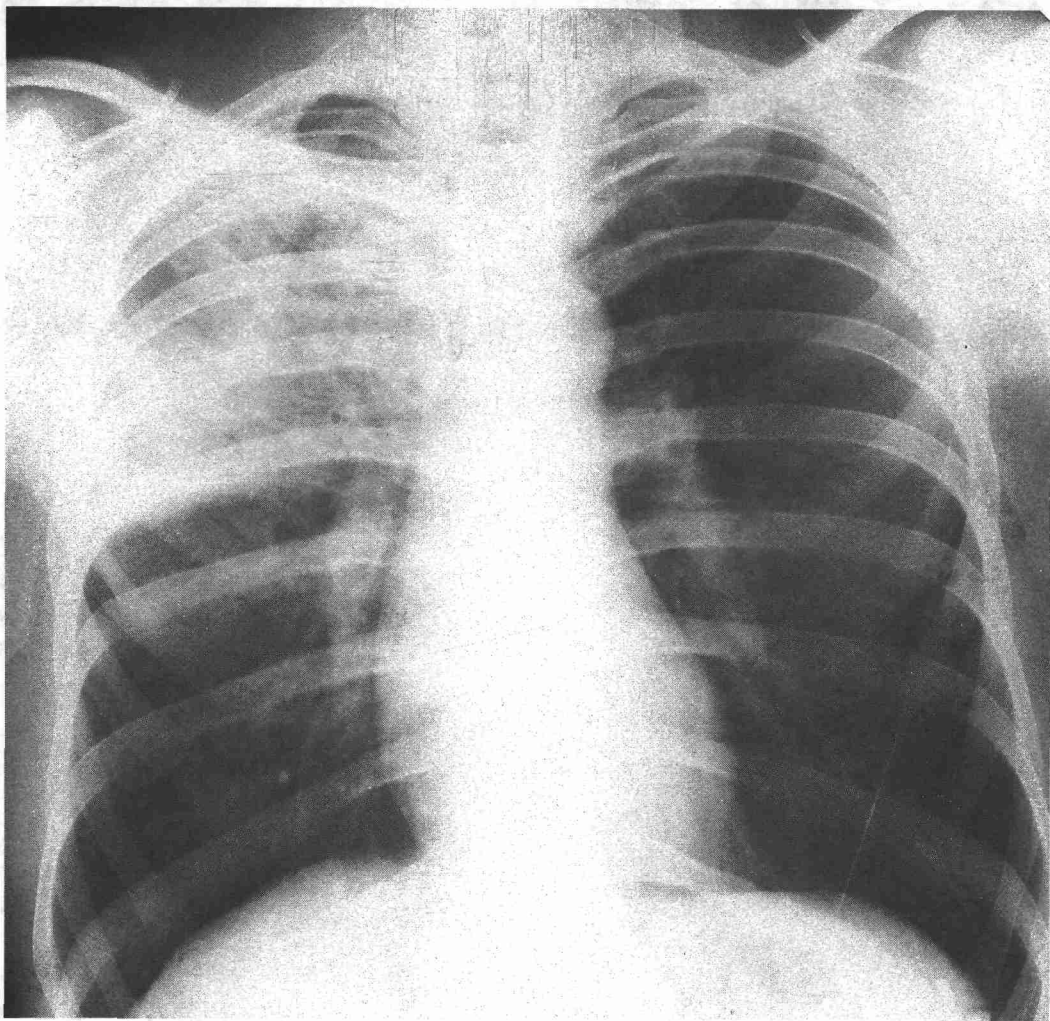
Les anomalies radiologiques usuelles sont caractéristiques, mais non pathognomoniques, par leur localisation et leur aspect : (1) elles siègent dans les segments apicaux et postérieurs des lobes supérieurs ou segments supérieurs des lobes inférieurs ; (2) les anomalies suivantes peuvent être isolées 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.

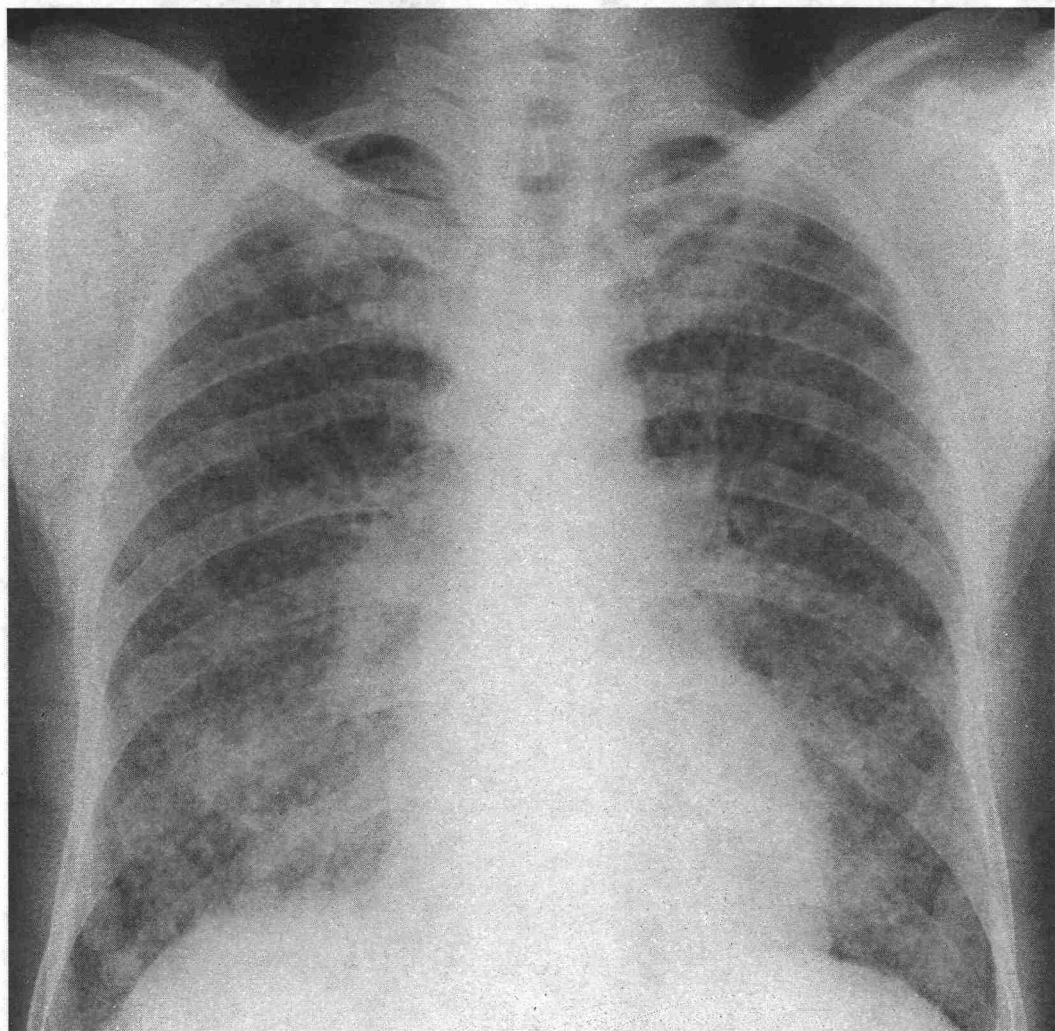
Figure 3 : Aspects radiographiques de la tuberculose thoracique
3-1 : Tuberculose ganglionnaire



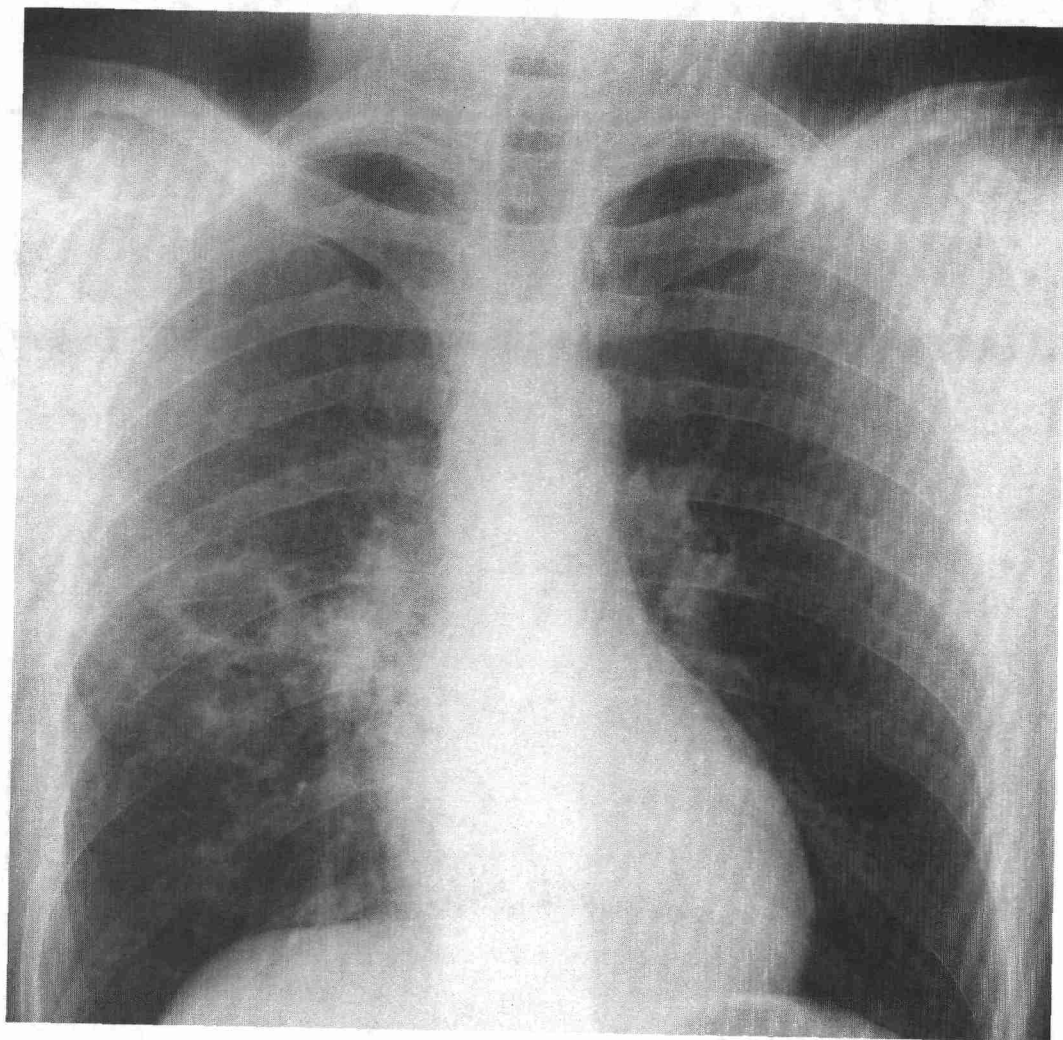
3-2 : Infiltrat dense du lobe supérieur droit



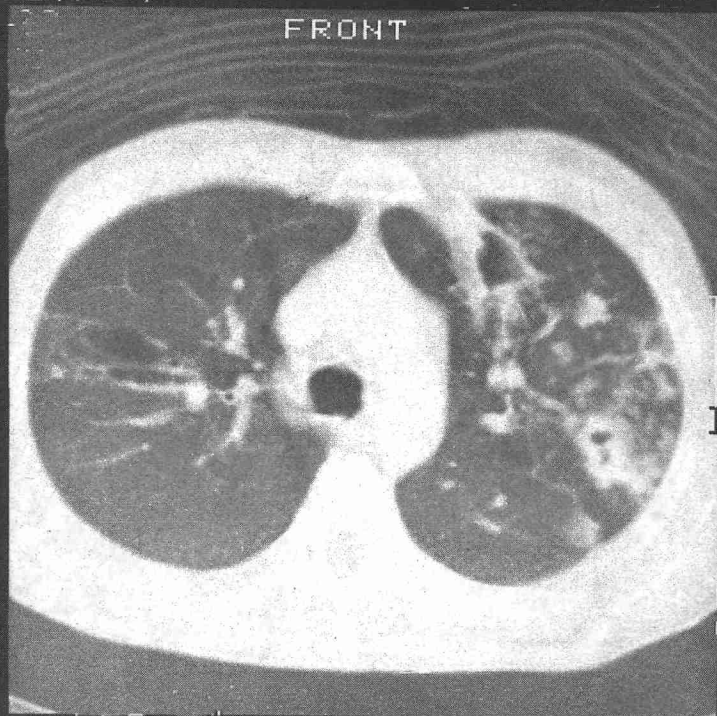
3-3 : Tuberculose bilatérale extensive



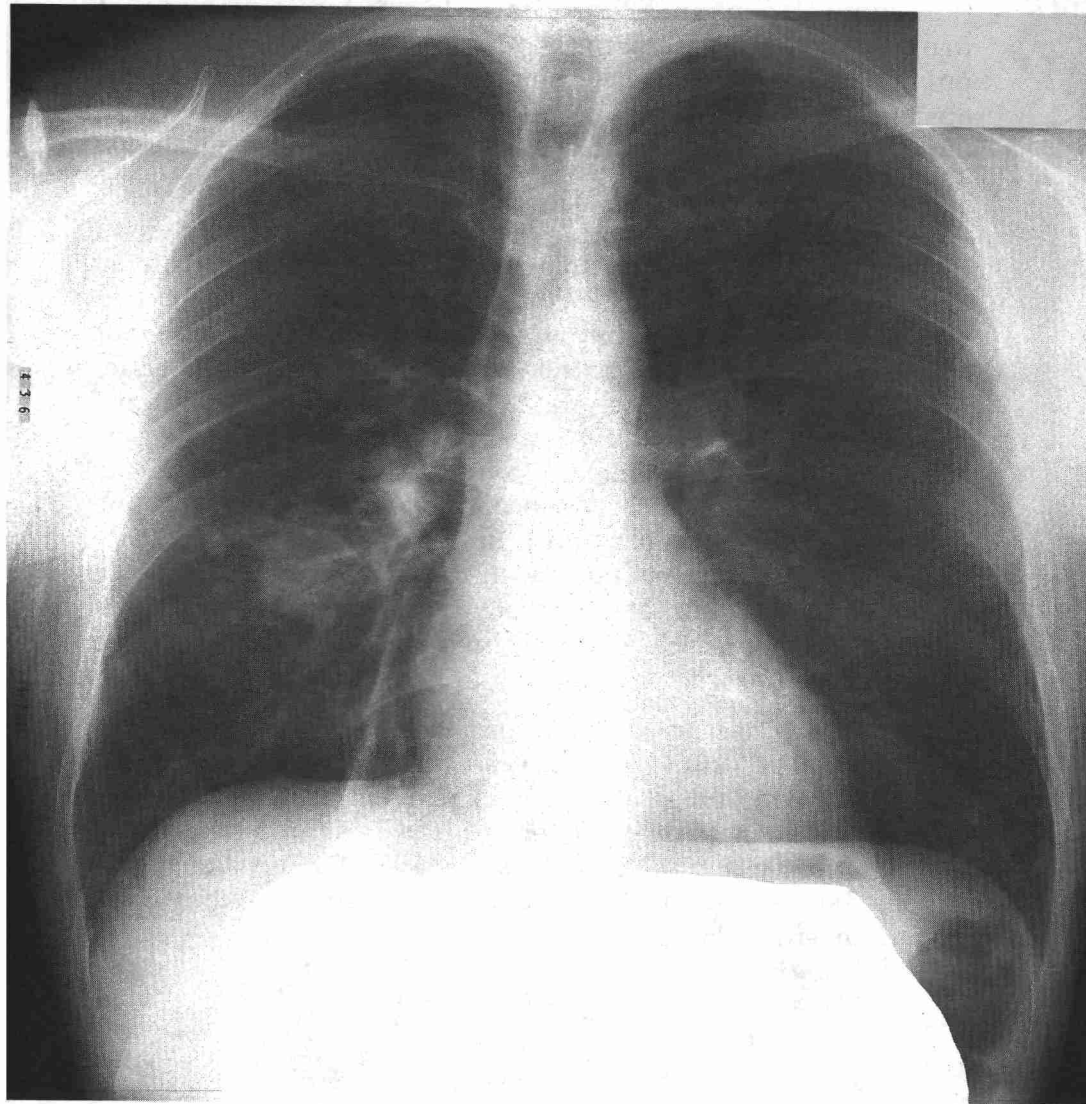
3-4 : Caverne tuberculeuse



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 hématogène, 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 hémotogène 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.

Tuberculoses de l'immunodéprimé

Les principales étiologies sont la corticothérapie (Sahn, 1976), les traitements avec médicaments cytotoxiques, les néoplasies (Gopalakrishnan, 1975 ; Kaplan, 1974), les transplantations (Lichtenstein, 1983), l'insuffisance rénale terminale avec hémodialyse (Andrew, 1980) et l'infection par le VIH.

Malades non-infectés par le VIH

La symptomatologie de la tuberculose de l'immunodéprimé dépend de l'importance et de la nature de l'immunodépression. La fièvre est fréquente, mais peut être masquée par la corticothérapie. Si l'immunodépression est sévère, les lésions granulomateuses et nécrotiques ne se forment pas et ne sont donc pas retrouvées par l'étude anatomopathologique ; et radiologiquement les lésions nécrotiques responsables d'infiltrats excavés ne sont pas vues. Le diagnostic est difficile en raison d'atypies qui sont la non spécificité des symptômes en présence d'une maladie préexistante, la rapidité de l'évolution, la négativité de la RCT, l'aspect atypique de la radiographie pulmonaire, et la grande fréquence des formes extra-pulmonaires. Ceci explique que le diagnostic est volontiers tardif et le pronostic peu favorable.

Malades infectés par le VIH

La tuberculose chez le sujet VIH positif a des aspects différents selon le stade de l'infection, selon la sévérité de l'immunodéficience induite par le VIH (Jones, 1993). Aussi longtemps que les lymphocytes T4 sanguins restent en nombre suffisant (supérieur à $200/\text{mm}^3$), l'expression clinique et

radiologique de la tuberculose reste comparable à celle qui est observée chez les sujets VIH négatifs ; mais l'immunodéficience cellulaire, même discrète, favorise probablement chez les sujets infectés par le bacille tuberculeux et non traités de façon satisfaisante, la survenue d'une maladie tuberculeuse (Tableau 4, p. 23).

Au stade de l'immunodépression sévère due au VIH, la tuberculose a des particularités (Barnes, 1991 ; Chaisson, 1987 ; Chrétien, 1990 ; Jones, 1993 ; Murray J.F., 1987 ; Murray, 1990 ; Pitchenik, 1985 ; Snider, 1987). Les symptômes généraux en règle sévères (asthénie, amaigrissement, fièvre) et/ou les signes respiratoires sont présents dans la quasi-totalité des cas et le diagnostic n'est qu'exceptionnellement le résultat d'un dépistage systématique. Les malades dont les lymphocytes T4 sanguins sont inférieurs à $200/\text{mm}^3$ ont volontiers une atteinte extra-pulmonaire. Les anomalies radiologiques ne facilitent pas le diagnostic de la tuberculose, car ce qui est observé ne ressemble que rarement à ce qui peut être constaté chez les sujets tuberculeux VIH négatifs. Les adénopathies médiastinales sont fréquentes. Les images cavitaires, les opacités apicales sont rares ; les images miliaires sont observées dans 15 % des cas ; le plus souvent les anomalies sont frustes, avec des opacités nodulaires disséminées ou groupées, des infiltrats siégeant volontiers dans les zones déclives. L'évolution suggère une infection bactérienne non tuberculeuse ou une pneumopathie d'hypersensibilité, les anomalies radiologiques pouvant se modifier d'un jour à l'autre. Les RCT ne sont d'aucune utilité, car négatives en raison de l'immunodépression. La biopsie de matériel tuberculeux ne retrouve pas le granulome tuberculoïde avec nécrose caséeuse, en raison encore de l'immunodépression. A l'inverse les recherches de bacille tuberculeux seront très souvent richement positives : les BK sont retrouvés dans 50 % des cas par l'examen direct, et dans quasi 100 % des cas

par la culture ; dans 10 % des cas les hémocultures son positives pour le BK. Ces BK peuvent être résistants aux antituberculeux usuels. Enfin la tuberculose chez ces malades est souvent intriquée avec d'autres infections opportunistes. Le **tableau 6** schématise les différences des tableaux cliniques de la tuberculose aux stades précoces et tardifs de l'infection par le VIH (Murray, 1989).

Tableau 6 : Caractéristiques de la tuberculose aux stades précoces et tardifs de l'infection par le VIH.

	Stade	
	Précoce	Tardif
Allergie à la tuberculine	Présente	Absente
Adénopathies	Rares	Fréquentes
Localisations lobaires	Supérieures	Inférieures
Cavemes	Présentes	Absentes
Atteintes extra-pulmonaires	10-15 %	> 50 %
Bactériémie (BK)	Rare	> 10 %

D'après Murray J.F. (1989).

Pharmacologie des antituberculeux

Pyrimidiques

L'INH est l'hydrazide de l'acide isonicotinique (Robitzek, 1952). Certaines de ses propriétés antituberculeuses sont partagées par les thioamides, autres dérivés pyrimidiques. C'est un antituberculeux majeur, bactéricide pour les mycobactéries intra- et extracellulaires, actif par voie orale. Il agit sur *Mycobacterium tuberculosis*, *bovis* et *africanum*, faiblement sur *Mycobacterium kansasii*, et est sans action sur la plupart des autres mycobactéries non-tuberculeuses. L'INH agit sur la paroi du bacille par inhibition de la synthèse des acides mycoliques, modifie l'activité peroxydasique, inhibe la glycolyse et la biosynthèse des acides nucléiques. L'absorption digestive est quasi-complète, et le pic sérique est atteint en une à deux heures. Une prise unique quotidienne de 5 mg/kg assure des taux plasmatiques 40 à 60 fois supérieurs à la concentration minimale inhibitrice (CMI) (0,04 à 0,075 µg/ml). La liaison aux protéines plasmatiques est faible (15 %). La diffusion dans l'organisme est large, y compris dans les espaces pleuraux, péritonéaux et rachidiens. Le métabolisme de l'INH est hépatique, essentiellement par acétylation (acétyl-INH), puis par formation de métabolites secondaires (acéty-hydrazines et ses dérivés) dont un au moins serait hépatotoxique. L'élimination de ces métabolites est rénale, mais 10 % de la dose d'INH administrée est retrouvé intact dans les urines. L'élimination sous forme native ou dégradée de l'INH dans les urines correspond à 75 % de la dose absorbée quotidiennement. La vitesse d'acétylation de l'INH est génétiquement déterminée. Ainsi distingue-t-on (par

analyse de la décroissance des concentrations sériques d'INH après une prise unique) les acétyleurs rapides (40 à 45 % des sujets de race blanche) et les acétyleurs lents (Weber, 1979). L'acétylation rapide se transmet sur le mode autosomique dominant. L'étude de la cinétique plasmatique de l'INH a été proposée dans le but de définir pour chaque individu une dose adaptée d'INH évitant des taux plasmatiques trop élevés. Mais l'incidence de la vitesse d'acétylation sur l'efficacité thérapeutique et la survenue des effets secondaires reste difficile à évaluer. En pratique, c'est une dose de 3 à 5 mg/kg/jour qui doit être utilisée.

Les effets secondaires sont hépatique et neurologique. Les complications hépatiques dues à l'INH seul sont rares, inférieures à 1 %, initialement surestimées. Elles comportent une élévation des transaminases aboutissant exceptionnellement à une cytolyse très sévère avec nécrose multilobulaire focale (Kopanof, 1978 ; Scharer, 1969). Les facteurs de risque sont une insuffisance hépatique, l'éthylisme, un âge supérieur à cinquante ans, et la poursuite prolongée du traitement après l'apparition des premiers signes de cytolyse hépatique. Mitchell a fait l'hypothèse que cette cytolyse, plus fréquemment observée par cet auteur chez les acétyleurs rapides, serait en rapport avec un métabolite hépatotoxique de l'acétylhydrazine (Mitchell, 1975). Ces données sont à rapprocher de l'existence d'une plus grande fréquence des ictères, en cas d'association INH-RMP (Gronhagen-Riska, 1978). La RMP est en effet un puissant inducteur enzymatique qui accélérerait la formation des métabolites de l'INH ; mais, le rôle de l'acétylhydrazine dans cette séquence d'événements n'a pas été démontré. Les relations entre toxicité hépatique de l'INH et phénotype d'acétylation apparaissent donc complexes et contradictoires, surtout en cas d'association à la RMP. Les complications neurologiques et neuropsychiques sont

proportionnellement plus rares. Elles surviennent sur un terrain particulier, alcooliques, sujets âgés, diabétiques, et pour des posologies d'INH supérieures à 5 mg/kg/jour. Ces complications semblent plus fréquentes chez les acétyleurs lents (Devadatta, 1960) et consistent en polynévrites sensitivomotrices des membres inférieurs et en anomalies psychiques variables : excitation ou abattement, accès psychotiques, troubles mnésiques possiblement liés à l'effet inhibiteur sur la monoamine oxydase de l'INH. Les autres complications sont bien plus rares, même si leur liste est impressionnante : réactions d'hypersensibilité (urticaire, fièvre, hyperéosinophilie, choc anaphylactique), lupus induit (régressif à l'arrêt du traitement), syndrome épaule-main, arthralgie, arthrite, anomalies hématologiques (agranulocytose, thrombopénie, anémie microcytaire), gynécomastie, effet antabuse, sécheresse de la bouche. Il existe des interactions médicamenteuses notamment avec la phénytoïne dont l'INH inhibe l'hydroxylation (possibilité d'intoxication).

Les **thioamides** sont deux produits bactériostatiques actuellement peu utilisés : ETH et PTH (Huchon, 1982 ; Molina, 1966 ; Weinstein, 1962). Ce sont des substances de structure chimique très voisine (respectivement éthyl et propyl de la même molécule) présentant des résistances croisées. La prise orale est à l'origine d'un pic plasmatique observé vers la troisième heure. La demi-vie est de 5 heures, la CMI de 0,5 à 2,5 µg/ml. La diffusion tissulaire est excellente, y compris dans le liquide céphalorachidien. L'élimination est rénale sous forme de métabolites.

Les effets secondaires sont avant tout digestifs, avec hypersialorrhée, anorexie, dysphagie, goût métallique dans la bouche, nausées, gastralgies, et sont responsables d'un arrêt prématuré du traitement dans 5 à 15 % des cas. Dans 5 % des cas, survient une élévation des transaminases et un ictère, sans

qu'en soit responsable ni la posologie, ni l'état préalable de la fonction hépatique. Ces perturbations hépatiques semblent plus fréquentes chez le sujet diabétique, tandis que le diabète lui-même devient plus instable sous l'influence des thioamides. Des manifestations neuropsychiques sont possibles, à type de polynévrites comparables à celles provoquées par l'INH, et régressant rapidement à l'arrêt du traitement ; plus rarement surviennent quelques éruptions cutanées allergiques. Les thioamides potentialisent les effets secondaires des autres antituberculeux : hépatiques avec le PZA, neuropsychiques avec l'INH. Leur utilisation est limitée par leur faible tolérance.

Rifamycines

La RMP est un dérivé semi-synthétique de la rifamycine (Grumbach, 1969 ; Mandell, 1980). Elle est active par voie orale sur diverses espèces de mycobactéries dont les bacilles tuberculeux et *Mycobacterium kansasii* et certaines bactéries gram positif et gram négatif. La RMP est le seul antituberculeux actif sur toutes les populations de BK et notamment sur ceux contenus dans le caséum. *In vitro*, un BK sur 10^7 est un mutant résistant à la RMP qui ne doit donc pas être administrée seule. Elle bloque la synthèse protéique au stade initial de la formation de l'ARN messager en inhibant l'ARN polymérase ADN dépendante bactérienne. Après prise orale, la RMP est absorbée en totalité à la condition d'être prise à jeun et suffisamment à distance de toute prise alimentaire. Dans ces conditions, le pic sérique apparaît 2 à 4 heures plus tard. Aux doses utilisées dans la tuberculose (10 mg/kg/jour), les taux plasmatiques sont 50 à 100 fois supérieurs à la CMI (0,15 à 0,30 µg/ml). La diffusion de la RMP dans l'organisme est très large, y compris dans les espaces pleuraux péritonéaux, rachidiens, les cavernes tuberculeuses et le caséum. La RMP est excrétée dans la bile et subit un cycle entéro-hépatique. Lors des passages hépatiques, une fraction est

métabolisées par des enzymes microsomaux inductibles en désacétyl-RMP active sur le BK, éliminée dans la bile, mais non réabsorbée par le tube digestif. L'élimination bilio-intestinale est responsable d'une coloration orangée des selles, et correspond à 70-80 % de la dose de RMP absorbée, ce qui explique que l'obstruction des voies biliaires est une contre-indication à la RMP. La RMP induit la synthèse des enzymes de son propre catabolisme, de sorte qu'après 2 semaines de traitement, la demi-vie de la RMP (1,5 à 5 heures) diminue d'environ 40 % (Mandell, 1980). La RMP non-éliminée par voie biliaire l'est par voie urinaire (20 à 30 % de la dose), sous forme native et désacétylée, et colore les urines en orange (Malegue, 1979 ; Mandell, 1980). D'autres sécrétions présentent également cette coloration, notamment les larmes. L'insuffisance hépatocellulaire diminue l'élimination de la RMP (Mandell, 1980), contrairement à l'insuffisance rénale qui ne la modifie pas.

Par l'induction des enzymes microsomaux hépatiques qu'elle provoque (Miguet, 1977), la RMP expose à de nombreuses interactions médicamenteuses, dont l'augmentation de l'hépatotoxicité de l'INH lors des traitements associant INH et RMP. Sont également concernés par ce mécanisme : les anticoagulants coumariniques, les corticostéroïdes, les œstrogénostatifs dont l'efficacité est diminuée (par augmentation de leur catabolisme hépatique) lors de la prise de RMP (Tillement, 1975). A l'inverse, les barbituriques et certains anesthésiques, également inducteurs enzymatiques hépatiques, augmentent le métabolisme de la RMP, entraînant une baisse de son taux plasmatique ; ils augmentent également le risque d'hépatotoxicité de l'association INH-RMP (Pessayre, 1977). En dehors de ces interactions, la fréquence globale des effets secondaires de la RMP ne dépasse pas 4 %. Il s'agit surtout de complications immuno-allergiques (Bessot, 1977) : fièvre, éruption cutanée prurigineuse (urticaire), anémie hémolytique

aiguë, thrombopénie, néphrite tubulo-interstitielle. Parfois, les anticorps anti-RMP peuvent être mis en évidence dans le sérum. La survenue des accidents immuno-allergiques et l'apparition des anticorps sont favorisées par des prises intermittentes de RMP (American Thoracic Society, 1974b ; Bessot, 1977 ; Verbist, 1972). Les autres effets indésirables sont exceptionnellement une cholestase due à la RMP seule, des troubles digestifs, des céphalées, des vertiges, des paresthésies (langue).

La **rifabutine** ou **ansamycine** (LM) est un autre dérivé de la rifamycine qui a une CMI (0,03 à 0,006 µg/ml) plus basse que la RMP vis-à-vis de la plupart des mycobactéries, et qui peut être active contre certaines souches résistant à la RMP ; ses effets secondaires sont semblables à ceux de la RMP (Heifets, 1985 ; Hong-Kong Chest Service, 1992 ; O'Brien, 1987).

Ethambutol

L'EMB est le dérivé de l'éthylène diamine (Huchon, 1982), bactériostatique sur *Mycobacterium tuberculosis*, *bovis* et *africanum*, mais pas sur la plupart des mycobactéries non-tuberculeuses, sauf *Mycobacterium kansasii* et *terrae*. Il agit sur les germes se multipliant dans la paroi des lésions caséuses et sur les bacilles dans les phagocytes. La CMI est de 1,0 à 2,5 kg/ml (Karlson, 1961). L'EMB pris par voie orale est absorbé à 80 %, et diffuse dans tous les tissus (notamment les poumons où il se fixe en quantité importante en 2 à 5 heures), les liquides pleuraux et synoviaux. Dans le plasma, la fixation aux protéines est partielle (40 %). Le métabolisme hépatique ne concerne que 10 à 15 % de la dose absorbée. Deux métabolites sont formés par oxydation : un aldéhyde intermédiaire, et une forme décarboxylée. L'élimination est urinaire en majorité sous forme native et pour une faible part sous forme de métabolites. La demi-vie plasmatique normalement de 6 à 8 heures est allongée chez l'insuffisant rénal.

Les effets secondaires sont avant tout de type oculaire avec risque de névrite optique rétrobulbaire, de survenue en fait très rare (à craindre surtout chez l'alcoolique, l'alcool-tabagique et les sujets présentant des anomalies de la vision) (Leibold, 1966). Les premières manifestations surviennent 2 à 6 mois après le début du traitement ; le signe le plus précoce est une dyschromatopsie du rouge et du vert. Un scrotome central et une diminution du champ visuel peuvent être également observés. Les modifications du fond d'œil sont tardives, n'apparaissent qu'en cas de poursuite du traitement, et se traduisent par une pâleur papillaire de type atrophique. Avant ce stade ultime, l'arrêt du traitement permet la récupération qui est lente, parfois précédée d'une aggravation transitoire. L'EMB impose donc un contrôle ophtalmologique comportant fond d'œil, vision des couleurs, champ visuel, réalisé initialement (avant traitement afin de connaître l'état initial de la fonction visuelle), puis au deuxième mois, surtout si le traitement doit être prolongé. D'autres effets secondaires sont possibles, notamment des neuropathies périphériques plus fréquentes lors de la prise simultanée d'anti-inflammatoires ou d'antipaludéens de synthèse, des éruptions cutanées maculo-papulaires, des crises de goutte pendant les premiers jours du traitement, en raison d'une baisse transitoire de la clairance de l'acide urique.

Pyrazinamide

Le PZA est l'objet d'un renouveau d'intérêt expliqué par son action élective sur les bacilles intracellulaires en pH acide. C'est l'amide de l'acide pyrazinoïde, analogue synthétique pyraziné du nicotinamide (Huchon, 1982). Le PZA est bactéricide sur le BK chez la souris et chez l'homme (Grunbach, 1975). Pris par voie orale, il est rapidement absorbé, et sa concentration sérique est maximale en une à deux heures. La CMI en milieu acide (pH 5,5) est de 5 à 10 µg/ml. Le catabolisme dépend d'enzymes

inductibles. Le principal métabolite est l'acide pyrazinoïque ultérieurement hydrolysé en acide 5-hydroxypyrazinoïque. La demi-vie sérique de 4 à 10 heures est allongée en cas d'atteinte hépatique. L'élimination est en grande majorité rénale sous forme native et de métabolites.

A la posologie de 35 mg/kg/jour, les effets secondaires sont rares, survenant selon les associations médicamenteuses et l'état de la fonction hépatique dans 0,5 à 10 % des cas (Prétet, 1980). Les atteintes hépatiques, très fréquentes aux posologies égales ou supérieures à 40 mg/kg/jour, sont limitées à une élévation des transaminases hépatiques, avec ou sans hyperbilirubinémie. Diverses anomalies digestives peuvent être observées : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dont l'interprétation doit tenir compte de l'atteinte hépatique éventuelle et de l'association aux autres antituberculeux. Le PZA est responsable d'arthralgies secondaires à une augmentation de l'uricémie par réduction de l'élimination rénale de l'acide urique. Un contrôle de l'uricémie est donc justifié. Cet effet secondaire est contrôlable par les hypo-uricémiants et les anti-inflammatoires, et n'impose pas l'arrêt de la prise de PZA. Particulier au PZA est un rash cutané vasomoteur observé au début du traitement, durant quelques heures, se renouvelant après chaque prise, disparaissant habituellement avec la réduction de la posologie de PZA à demi-dose pendant quelques jours.

Aminosides

La SM est une base ternaire formée de 3 glycosides : la streptidine, le streptose, et la N-méthylglucosamine (Horton, 1982). Elle est bactéricide pour les BK extracellulaires dont elle inhibe la synthèse protéique. La CMI est de 0,5 à 1 µg/ml. Après injection intramusculaire, le pic sérique est obtenu en une heure (Line, 1970 ; Roncoroni, 1981). La SM diffuse bien dans le

poumon, l'espace pleural, les cavités articulaires, mais franchit très mal la barrière neuro-méningée. La SM se fixe peu aux protéines (25 %) et diffuse essentiellement dans les espaces extracellulaires, car comme tous les aminosides, elle franchit mal les parois cellulaires en raison de sa faible lipophilie. Très peu métabolisée, elle est essentiellement éliminée par voie rénale.

Les effets secondaires sont dominés par l'atteinte de la huitième paire crânienne (Deka, 1977) qui dépend de la quantité quotidienne administrée et de la durée du traitement (dose cumulée), toxicité vestibulaire (vertiges, ataxie, nystagmus) et cochléaire (surdité, perte de la perception des aigus). Les facteurs favorisants sont l'âge élevé et l'insuffisance rénale ; la fréquence de l'ototoxicité lors de l'administration intra-rachidienne est particulièrement élevée. Les autres accidents sont plus rares. Il s'agit d'allergies (chez les personnels manipulant la SM) avec fièvres, urticaire, arthralgies, voire anaphylaxie et éosinophilie, de néphropathies (moins fréquentes qu'avec la gentamycine) avec risque de néphropathie tubulo-interstitielle habituellement réversible, plus rarement d'agranulocytose, de neutropénie, de blocage neuro-musculaire. L'utilisation de la SM est limitée par ses effets secondaires, sa voie d'administration intramusculaire et son action exclusive sur les bacilles extracellulaires.

La kanamycine (KM) est utilisée dans le traitement de la tuberculose en cas de résistances aux antituberculeux usuels. Elle diffuse dans les espaces extracellulaires à des concentrations efficaces. dans le sérum, les urines, les liquides pleuraux, péritonéaux et synoviaux (Davidson, 1987). La KM inhibe la synthèse protéique bactérienne et est bactéricide (CMI de 0,5 à 2 µg/ml). Elle est éliminée par le rein. Les effets secondaires sont cochléo-vestibulaires et rénaux.

Acide para-aminosalicylique

Les propriétés bactériostatiques antituberculeuses de l'acide para-aminosalicylique (PAS) furent mises en évidence en 1946. Son activité est très spécifique contre *Mycobacterium tuberculosis* et sa CMI de 0,1 à 1 µg/ml. 4 g de PAS absorbés par voie digestive sont à l'origine 2 heures plus tard d'une concentration plasmatique de PAS de 75 µg/ml ; la demi-vie est d'environ 1 heure. L'élimination est rénale à 80 %. Les effets secondaires sont présents dans 10 % des cas et responsables d'une observance de mauvaise qualité : digestifs (anorexie, nausées, épigastralgies, douleurs abdominales, diarrhées), allergies (fièvre, malaise, éruption), hématologiques, surcharge sodée.

Thiacétazone

La thiacétazone (Tb1) a un effet bactériostatique lorsqu'elle est administrée par voie orale à la dose de 150 mg/jour chez l'adulte ; sa CMI varie de 0,40 à 0,60 µm/ml. Elle est bien absorbée par voie digestive et largement excrétée dans les urines. Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs (anorexie, nausées, vomissements), médullaires (anémie, leucopénie, agranulocytose), hépatiques (hépatites), allergiques (notamment chez les sujets VIH positif).

Cyclosérine

La cyclosérine (CS) qui fut isolé en 1955 inhibe *in vitro* la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* à la concentration de 10 à 15 µg/ml, s'opposant à la synthèse de la paroi bactérienne en interagissant avec la D-alanine. Rapidement absorbée, le pic plasmatique observé 3-4 heures après la prise orale est de 20 à 35 µg/ml pour une dose de 20 mg/kg ; la concentration résiduelle après 12 heures est négligeable, l'élimination étant essentiellement urinaire. Les effets secondaires de la CS concernent essentiellement le système nerveux central, sont

plus fréquents aux concentrations supérieures à 30 µg/ml et apparaissant en règle pendant les 15 premiers jours de traitement : somnolence, céphalées, tremblements, dysarthrie, vertiges, confusion, troubles sévères du comportement, troubles visuels, épilepsie justifiant une prévention.

Polypeptides

La **viomycine** (VM) inhibe la synthèse protéique de *Mycobacterium tuberculosis*, et a une CMI de 3 à 10 µg/ml. Les mycobactéries insensibles à la KM sont également insensibles in vitro à la VM tandis que les mycobactéries insensibles à la VM peuvent être sensibles in vitro à la KM. L'absorption, la distribution et l'excrétion de la VM sont comparables à celles des aminosides. L'injection intramusculaire de 25 à 50 mg/kg induit une concentration plasmatique maximale en 2 heures. Les effets secondaires sont plus fréquents qu'avec les aminosides : allergies, atteintes rénales et de la huitième paire crânienne.

La **capréomycine** (CM) qui peut avoir des résistances croisées avec la KM, doit être administrée par voie intramusculaire à la dose de 20 mg/kg. La CMI varie de 1 à 2 µg/ml. Ses propriétés pharmacologiques sont comparables à celles de la VM. Les effets secondaires sont auditifs, rénaux et allergiques.

Clofazimine

La clofazimine ou Lamprène (CFZ) agit en se liant à l'ADN. Elle est absorbée par voie orale et s'accumule dans les tissus. Les effets secondaires possibles sont gastro-intestinaux (entérite éosinophilique), une pigmentation rouge de la cornée, de la rétine et de la peau, une ichtyose.

Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones (FQL) sont des dérivés fluorés de l'acide nalidixique utilisé dans le traitement des infections urinaires à

bacille à Gram négatif ; elles sont rapidement absorbées par voie digestive, absorption inhibée par les anti-acides, et diffusant largement dans l'organisme, notamment dans les macrophages. Des FQL sont actives in vitro sur *Mycobacterium tuberculosis* (Cynamon, 1989 ; Hooper, 1991 ; Ji, 1991) : la **ciprofloxacine** (CFX), l'**ofloxacine** (OFX) et la **sparfloxacine** (SFX) ont des CMI contre *Mycobacterium tuberculosis* respectivement et approximativement de 1,0, 1,3 et 0,5 µg/ml, et contre *Mycobacterium kansasii* de 1,0, 2,0 et 0,25. L'OFX est active contre *Mycobacterium tuberculosis* chez la souris à la posologie de 300 mg/kg (Truffot-Pernot, 1991) ; elle l'est moins à 150 mg/kg correspondant à la posologie tolérable chez l'homme chez qui l'OFX a une activité indiscutable mais limitée (Hong-Kong Service, 1992 ; Tsukamura, 1985). La SFX prévient la tuberculose expérimentale chez la souris à la posologie de 50 mg/kg (Truffot-Pernot, 1991). L'aire sous la courbe des concentrations sériques selon le temps est moindre pour la CFX que l'OFX, et moindre pour l'OFX que pour la SFX. La CFX et la SFX sont éliminées par voies rénales et non rénale, et l'OFX principalement par voie rénale. Leur usage dans le traitement de la tuberculose n'est pas codifié. Les FQL sont bien tolérés, mais les effets secondaires augmentent avec la posologie et son principalement digestifs dans 3 à 6 % des prescriptions (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), neurologiques dans 1 à 4 % (céphalées, agitation, insomnies, vertiges) et allergiques dans 0,5 à 2 % (éruption, photosensibilisation, anaphylaxie).

Principes de la chimiothérapie antituberculeuse

Si l'on considère que les antituberculeux agissent pendant la croissance bactérienne, pour les bacilles ne se divisant dans la population la plus active que tous les 20 heures, une prise quotidienne d'antituberculeux est nécessaire et suffisante. A l'inverse, les bacilles les moins actifs, qui ne se divisent que rarement et dont la multiplication est donc très lente, justifient la durée prolongée du traitement antituberculeux, durée modulée par les antituberculeux utilisés.

C'est dans la population bacillaire la plus nombreuse et la plus active qu'un bacille résistant à l'un des antituberculeux a le plus de chance d'être apparu ; en effet aucun plasmide de résistance n'a été décrit chez *Mycobacterium tuberculosis* et la résistance acquise est liée à la présence spontanée de mutants résistants à chacun des antibiotiques et à leur sélection par un traitement inadapté, ce qui est une des justifications de l'association de plusieurs antituberculeux pour prévenir l'apparition de résistances secondaires (sélection de bacilles mutants résistants dont le risque est très grand lorsque les malades sont traités par un seul antituberculeux) ou l'expression d'une résistance primaire avant tout traitement (infection par des bacilles déjà résistants). Le développement d'une résistance est d'autant moins probable que le nombre d'antituberculeux associé est grand. Le risque est très faible dès lors que trois antituberculeux ou plus sont associés.

Tableau 7 : Activité des antituberculeux usuels dans les foyers tuberculeux

Antituberculeux	Activité sur les bacilles		
	à multiplication rapide	à multiplication lente	
		pH acide	pH neutre
SM	+++	+	0
INH	++	+	0
RMP	++	+	+
EMB	±	±	0
PZA	0	++	0
ETA	±	±	0

+, ++, +++ : activités bactéricides croissantes, ± : activité bactériostatique, 0 : inactivité.

D'après Grosset (1979).

L'association des antituberculeux a également pour but de stériliser simultanément tous les foyers bacillaires, non seulement les bacilles en multiplication rapide, mais également ceux contenus dans le caséum et les macrophages, ce qui prévient la multiplication ultérieure des mycobactéries jusqu'alors quiescentes mais vivantes, à l'occasion du ramollissement et de l'évacuation du caséum. Les antituberculeux doivent donc distinguer selon leurs activités sur les différentes populations bacillaires (Tableau 7). La SM n'est active que sur les bacilles à multiplication rapide, le PZA essentiellement sur les bacilles intracellulaire et en pH acide. L'INH, la RMP et l'EMB agissent à la fois sur les bacilles à multiplication rapide et les bacilles intracellulaires. Les antituberculeux bactéricides dont le rapport concentration sérique sur CMI est supérieur à 20, tels l'INH et la RMP seront plus volontiers utilisés que les antituberculeux bactériostatiques

comme l'EMB, le PTH, l'ETH (Prétet, 1982). C'est l'application de ces principes qui a permis de diminuer la durée du traitement antituberculeux.

La diffusion des antituberculeux dans les lésions tuberculeuses est un facteur essentiel du contrôle de l'infection tuberculeuse. D'une part, la concentration tissulaire pulmonaire peut différer de la concentration plasmatique, l'EMB par exemple a des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations plasmatiques ; d'autre part les antituberculeux peuvent diffuser de façon non satisfaisante dans les foyers tuberculeux. Il existe en effet des circonstances dans lesquelles la réalisation d'un traitement antituberculeux correctement mené n'assure pas dans 100 % des cas une guérison d'une tuberculose due à des bacilles sensibles aux antituberculeux. Cela peut être observé, rarement il est vrai, lorsqu'existent des adénopathies tuberculeuses, un abcès tuberculeux, un empyème tuberculeux ou un tuberculome, c'est-à-dire lorsqu'existe du pus tuberculeux. Dans ces circonstances la prolongation du traitement antituberculeux et surtout le drainage de la collection purulente ou de son équivalent peuvent être considérés.

Le traitement antituberculeux étant prolongé, ses modalités pratiques doivent être expliquées, dans la perspective d'une observance thérapeutique de qualité et du respect d'exigences pharmacologiques. Les médicaments doivent être prescrits en une prise unique quotidienne, habituellement par voie orale, à distance de tous repas ou prise médicamenteuse qui pourrait interférer avec l'absorption digestive des antituberculeux (soit 1/4 d'heure à 1/2 heure avant le début du petit-déjeuner), en utilisant le plus petit nombre possible de comprimés. Toute mesure (éducation, prise en charge financière du coût du traitement, régime thérapeutique court par exemple) pouvant accroître la probabilité d'une observance thérapeutique

satisfaisante et indiquée. Le **tableau 8** fournit quelques informations sur les agents antituberculeux utiles à la prescription : posologies chez l'adulte et l'enfant, rapport des concentrations sériques maximales et de la CMI, présentations galéniques et noms de spécialité en cas de commercialisation en France.

Tableau 8 : Posologies usuelles, rapports concentration sérique maximale/CMI, et galénique des antituberculeux

Agent	Posologie mg/kg/j	Concentrations sérums/CMI	Présentation galénique
INH	adulte : 3-5 enfant : 10-20	60	cp : 150, 50 mg (Rimifon®) si : 500 mg (Rimifon®)
ETH	7-15	8	cp : 250 mg (Trecator®) si : 500 mg (Trecator®)
PTH	7-15	8	cp : 125 mg, 250 mg (Trevintix®) si : 500 mg (Treventix®)
RMP	adulte : 10 enfant : 10-20	30	gl : 300 mg (Rifadine®, Rimactan®) sb : 100 mg/5 ml (Rifadine®, Rimactan®) si : 600 mg (Rifadine®)
LM	5-7	8	gl : 150 mg
EMB	15-25	2	cp : 100, 400 mg (Myambutol®) dg : 250, 500 mg (Dexambutol®) sb : 2,5 g/100 ml (Myambutol®) si : 1,2 g (Ethambutol Lederlé®)
PZA	adulte : 30-35 enfant : 15-30	4	cp : 500 mg (Pirilène®)
SM	adulte : 15 enfant : 20-40	40	si : 1 g (Streptomycine Diamant®)
KM	15-30	15	si : 1 g (Kamycine injectable®)
PAS	150	75	cp : 500 mg, 1 g

Agent	Posologie mg/kg/j	Concentrations sérum/CMI	Présentation galénique
Tb1	2-3	10	cp : 25 mg
CS	15-20	3	gl : 250 mg
VM	15	4	si : 1 g
CM	15-30	8	si : 1 g
CFX	8	2	cp : 250, 500, 700 mg (Ciflox [®]) si : 200 mg (Ciflox [®])
OFX	5-7	3	cp : 200 mg (Oflocet [®]) si : 200 mg (Oflocet [®])
SFX	3-4	2	cp : 100 mg (Zagam [®])
CFZ	adulte : 15 enfant : 20-40	—	cp : 100 mg (Lamprène [®])

cp : comprimé ; gl : gélule ; dg : dragée ; sb : soluté ou suspension buvable ; si : soluté injectable.

Pratique du traitement

Différents aspects du traitement et de la prévention de la tuberculose thoracique revus ici sont également traités dans d'autres articles auxquels il est possible de se référer (American Thoracic Society, 1974a, 1974b, 1986 ; Centers for Disease Control, 1989, 1991 ; Hopewell, 1988 ; Huchon, 1982 ; Mandell, 1980 ; Murray C.J.L., 1990 ; Prétet, 1980 ; Sandron, 1985).

Tuberculose non antérieurement traitée

Les associations RMP-INH-EMB et RMP-INH-EMB-PZA sont désormais classiques. Le traitement triple associe deux antituberculeux bactéricides (RMP-INH) et l'EMB, bactériostatique, qui protégerait mieux d'une résistance vis-à-vis de la RMP que le PZA (Hong-Kong Chest Services, 1978). La durée du traitement doit être de 9 mois, l'EMB n'étant prescrit que pendant les 2 premiers mois puis arrêté. Un traitement de durée supérieure à 9 mois n'est pas justifié car ce traitement de 9 mois est suivi d'un taux de rechute quasi-nul (0,1 à 1 %) (British Thoracic and Tuberculosis Association, 1975, 1976 ; British Thoracic Association, 1980, 1982 ; Brouet, 1977) ; cependant la même association prescrite pendant 6 mois expose à 1 à 10 % de rechutes et est donc inacceptable (British Thoracic and Tuberculosis Association, 1976 ; Brouet, 1977). L'utilisation de quatre antituberculeux permet de diminuer la durée et le coût du traitement. Un traitement d'une durée de six mois est possible (British Thoracic and Tuberculosis Association, 1975, 1976 ; Hong-Kong Chest Services, 1978 ; Snider, 1982) si quatre antituberculeux sont prescrits : INH-RMP-EMB-PZA (British Thoracic Association, 1982) ou INH-RMP-SM-PZA (Snider, 1982). Les quatre antituberculeux sont administrés pendant deux mois, puis l'INH et la RMP sont prescrits seuls pendant 4 mois.

Le taux de succès est très satisfaisant (British Thoracic Association, 1982 ; Snider, 1982) (**Tableau 9**), la stérilisation de l'expectoration plus rapidement obtenue (British Thoracic Association, 1981) qu'avec le traitement trithérapique de 9 mois, et les rechutes à distance très rares. Dans ces régimes quadrithérapiques, la SM peut être préférée à l'EMB, en raison de ses propriétés bactéricides, ou être imposée par l'existence d'une contre-indication visuelle à l'utilisation de l'EMB. Cependant, l'EMB présente l'avantage d'une voie d'administration plus aisée. Toute modification de ces modalités classiques de traitement, et quelle qu'en soit la nature (antituberculeux, dosage) doit faire réviser les modalités thérapeutiques et la durée du traitement. La surveillance de ces traitements nécessite des examens ophtalmologiques et biologiques (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines, créatininémie) dans les premiers jours du traitement, puis vers la deuxième semaine et le deuxième mois.

Tableau 9: Rechutes après traitement en fonction du régime thérapeutique et de la durée d'administration des antituberculeux

Régime thérapeutique	Durée du traitement (mois)	Rechutes (%) après arrêt du traitement
INH + SM + PZA	9	5
INH + RMP + (EMB ou SM)	9	0,2 à 1
INH + RMP + (EMB ou SM)	6	2 à 10
INH + RMP + PZA + (EMB ou SM)	6	< 2,5

D'après Sandron (1985).

Dans les tuberculoses traitées pour la première fois, l'antibiogramme n'est pas indispensable, mais il présente un intérêt d'ordre épidémiologique dans l'étude des résistances primaires. Chez le malade bacillaire, l'efficacité du traitement est

attestée par la diminution progressive de nombre de bacilles expectorées, puis par leur disparition. Dans le cas où l'expectoration (et les tubages) était initialement abacillaire, la surveillance est uniquement radiologique ; l'amélioration des images est toujours lente, en pratique il n'y a pas d'amélioration significative avant 2 mois de traitement.

Tuberculose antérieurement traitée

Si le traitement antérieur a été parfaitement réalisé, la rechute est le résultat d'une réinfection exogène par des bacilles soit sensibles aux antituberculeux, soit résistants. Dans la majorité des cas, la rechute est due à une réinfection par des bacilles endogènes non détruits par un traitement mal conduit ou précocement abandonné. Ces rechutes justifient un antibiogramme destiné à tester la sensibilité aux différents antituberculeux des bacilles tuberculeux isolés aux différents antituberculeux. Si l'association d'antituberculeux finalement prescrite ne comprend pas d'INH mais de la RMP, la durée minimale de traitement doit être de 12 à 18 mois, si l'association ne comprend pas de RMP, de 18 à 24 mois.

Plusieurs situations sont possibles (Prétet, 1982) :

– L'interrogatoire démontre qu'une association convenable d'antituberculeux a été l'objet d'une prise régulière, à posologie convenable, sans phase de monothérapie ; cela suggère que les bacilles sont probablement sensibles aux antituberculeux. Dans ces cas, il est licite d'instaurer une trithérapie (INH, RMP, EMB) ou une quadrithérapie (INH, RMP, EMB, PZA), c'est-à-dire un traitement semblable au traitement d'une tuberculose non antérieurement traitée, et cela jusqu'au résultat de l'antibiogramme.

– Une résistance à un ou plusieurs antituberculeux est probable en raison d'un traitement précédemment mal réalisé. Il est

possible soit d'associer des antituberculeux jamais reçus par le malade (si l'association est raisonnable), soit d'attendre les résultats de l'antibiogramme si l'état du malade le permet.

– Aucune information valable ne peut être obtenue sur la nature ou la durée du traitement antituberculeux, ce qui impose la pratique d'un antibiogramme dont il est souhaitable d'attendre le résultat pour débiter le traitement. Dans ce cas, un antibiogramme direct sera réalisé d'emblée avec les bacilles mis en culture à partir de ceux qui ont été recueillis dans l'expectoration, si les bacilles sont suffisamment nombreux.

Malades VIH positifs

Chez un malade connu ou soupçonné d'être infecté par le VIH, la mise en évidence de BAAR justifie la mise en œuvre immédiate d'un traitement antituberculeux (American Thoracic Society, 1986 ; Centers for Disease Control, 1989 ; Davidson, 1987 ; Small, 1991). La quadrithérapie usuelle (INH+RMP+EMB+PZA) doit être préférentiellement prescrite, mais la durée du traitement doit être prolongé après négativation des cultures, de 6 à 9 mois en cas d'utilisation de l'INH et de la RMP, de 12 à 18 mois en cas de non utilisation, de 18 à 24 mois en cas de non utilisation de la RMP. Le traitement poursuivi au-delà du deuxième mois doit comprendre idéalement l'INH et la RMP, mais cela doit être décidé sur les données de l'antibiogramme. La raison de cette prolongation du traitement antituberculeux tient à l'ignorance de son efficacité réelle sur l'infection tuberculeuse chez le malade infecté par le VIH et donc immunodéficient, l'immunologie cellulaire ayant un rôle évident dans le contrôle de l'infection tuberculeuse. Néanmoins, certaines études suggèrent que les échecs du traitement antituberculeux sont davantage en rapport avec l'inobservance thérapeutique qu'avec l'efficacité des antituberculeux (Barnes, 1991).

Globalement, le traitement antituberculeux est bien toléré par les malades VIH positifs, même si certains ont rapporté que les effets secondaires étaient plus fréquents, particulièrement ceux dus à la RMP (Small, 1991). Rien ne suggère des interactions médicamenteuses entre les antituberculeux et l'azidothymidine (Kavesh, 1989), contrairement aux agents antifongiques comme le kétoconazole et le fluconazole, ce qui peut avoir comme conséquence un échec des traitements antifongiques et antituberculeux (Barnes, 1991).

Tuberculose dans les pays à bas revenu

Si la maîtrise de l'infection tuberculeuse est possible à l'échelon individuel dans les pays développés, il n'en est pas de même dans les pays à bas revenu, pour des raisons qui sont tout autant politiques que sociales et économiques. L'organisation du dépistage des tuberculeux et la chimiothérapie antituberculeuse y sont les deux facteurs essentiels de la prise en charge des malades tuberculeux.

Les antituberculeux sont prescrits avant tout chez les malades dont les bacilloscopies sont positives, traitement qui diminue le risque d'infection tuberculeuse dans la population. La détection de la tuberculose est passive, réservée aux sujets qui présentent une symptomatologie clinique qui suggère une tuberculose évolutive. Les techniques utilisées sont avant tout l'examen microscopique direct des expectorations, plus rarement la radiographie ; les cultures ne sont que rarement utilisées.

Les six antituberculeux recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé et l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, et les plus utilisés dans les pays en voie de développement pour le traitement de la tuberculose, sont l'INH, la SM, la Tb1, l'EMB, la RMP et le PZA. Ces médicaments doivent être prescrits pour des durées

Tableau 10 : Polychimiothérapies antituberculeuses utilisées dans les pays en développement

Régimes (mois et médicaments)	Durée (mois)
Bacilloscopes positives	
<i>Durée standard</i>	
2 (SM+INH) +10 (Tb1+INH)	12
2 (SM+INH) +10 (EMB+INH)	12
2 (SM+INH) +10 (<SM+INH> 2 fois par semaine)	12
<i>Courte durée</i>	
2 (SM+INH+RMP+PZA) +6 (Tb1+INH)	8
2 (SM+INH+RMP+PZA) +4 (INH+RMP)	6
2 (EMB+INH+RMP+PZA) +4 (INH+RMP)	6
2 (INH+RMP+PZA) +4 (INH+RMP)	6
2 (INH+RMP+PZA) +4 (<INH+RMP> 3 fois par semaine)	6
Bacilloscopes négatives	
<i>Durée standard</i>	
2 (SM+Tb1+INH) +10 (Tb1+INH)	12
2(SM+INH+RMP+PZA) +6 (Tb1+INH)	8
<i>Retraitement</i>	
2 (SM+INH+RMP+PZA+EMB) +1 (INH+RMP+PZA+EMB) +5 (Tb1+INH)	8
2(SM+INH+RMP+PZA+EMB) +1 (INH+RMP+PZA+EMB) +5 (<Tb1+INH+EMB> 3 fois par semaine)	8

D'après Murray C.J.L. (1990).

variables qui dépendent de la nature des associations, comme cela est représenté sur le **tableau 10** (Murray, 1990). L'efficacité des traitements augmente avec l'efficacité biologique et la brièveté du régime thérapeutique utilisé (en négativant plus rapidement les bacilloscopes, en augmentant l'observance thérapeutique). L'observance dépend étroitement de

l'organisation des soins et de la surveillance de l'administration du traitement qui peut revêtir des aspects très différents avec les pays. Le coût du traitement antituberculeux comporte les médicaments (20 à 40 % du coût total), les personnels, les transports, la formation des personnels, les frais d'hospitalisation. Le choix d'un régime thérapeutique et les mesures prises pour le superviser conditionnent le coût total. Ainsi, en Tanzanie en 1988, le coût de la prise en charge d'un tuberculeux traité par chimiothérapie standard de 12 mois a été estimé à 720 FF, et celui de la prise en charge d'un tuberculeux traité par chimiothérapie de courte durée de 6 mois a été estimé à 1020 FF. Ces données chiffrées expliquent le choix de certains pays en voie de développement pour les chimiothérapies classiques, même si les chimiothérapies de courte durée sont plus efficaces dans la lutte antituberculeuse, et même si l'analyse des coûts reste très approximative (Cohn, 1990 ; Hong-Kong Tuberculosis Treatment Services, 1975 ; Murray, 1990).

Pleurésie sérofibrineuse tuberculeuse

La prise en charge des malades atteints de pleurésie tuberculeuse impose un traitement antituberculeux selon les mêmes modalités que pour la tuberculose pulmonaire, mais également certains gestes spécifiques (Choffel, 1972) : les ponctions évacuatrices, justifiées en cas d'épanchement abondant, épanchements qui peuvent s'accroître transitoirement initialement, même en cas de chimiothérapie efficace (Matthay, 1975) ; la kinésithérapie pleurale, commencée très tôt, car favorisant la résorption liquidienne, et longtemps poursuivie car prévenant les séquelles, bien au-delà de la régression radiologique de l'épanchement ; quant à la corticothérapie par voie générale, elle reste d'indication discutée et est rarement nécessaire, accélérant la régression de l'épanchement mais ne prévenant pas les séquelles pleurales de la tuberculose (Choffel,

1972 ; Tani, 1964). Quoi qu'il en soit, elle ne dispense ni des ponctions évacuatrices, ni de la kinésithérapie.

Adénopathies tuberculeuses

Différentes études démontrent que 9 mois de chimiothérapie antituberculeuse usuelle sont aussi efficaces que 18 mois de chimiothérapie antituberculeuse (British Thoracic Society Research Committee, 1985 ; Dutt, 1986). La réponse au traitement est néanmoins imprévisible, les adénopathies, pendant le traitement, pouvant augmenter de volume, se fistuliser, de nouvelles adénopathies apparaître, et cela malgré un traitement bactériologiquement adapté et finalement efficace, les récurrences bactériologiquement documentées restant rares (Malik, 1985). La corticothérapie, particulièrement chez l'enfant, a un effet favorable en diminuant le volume des adénopathies et les effets compressifs qui en résultent (Nemir, 1967). La chirurgie peut être nécessaire, en dehors même de toute procédure diagnostique, pour prévenir un drainage spontané et la fistulisation qui peuvent survenir.

Miliaire tuberculeuse

La miliaire tuberculeuse reste une affection grave malgré les progrès de la chimiothérapie antituberculeuse, la mortalité variant entre un et deux tiers des malades selon l'association ou non d'une méningite (Chapman, 1946). Le traitement antituberculeux usuel doit être débuté aussi rapidement que possible. La corticothérapie peut être utile en cas d'insuffisances respiratoires, en addition à l'assistance respiratoire éventuellement nécessaire.

Malades âgés

Même en l'absence d'atteinte viscérale évidente, hépatique ou rénale, les sujets âgés ont des fonctions d'élimination

diminuées qui imposent des précautions particulières lors du début du traitement. Le traitement antituberculeux peut être débuté à demi-dose pendant les 10 à 15 premiers jours et sous stricte surveillance des fonctions hépatiques et rénales.

Insuffisants hépatiques

C'est une situation observée chez les malades éthyliques, les sujets atteints de cirrhose hépatique ou d'hépatite chronique. Les problèmes posés sont liés à la prise de l'association INH-RMP. Les posologies peuvent être abaissées en s'aidant éventuellement de dosages plasmatiques (isoniazidémie, rifampicinémie) (Acocella, 1972). Sous réserve de ces précautions, l'insuffisance hépatique ne contre-indique pas l'usage des antituberculeux majeurs. Le PZA est par contre contre-indiqué par l'insuffisance hépatique, de même que l'ETH et le PTH, tandis que SM, KM et EMB (dont le dosage plasmatique est néanmoins conseillé dans ce cas) peuvent être prescrits sans modification de posologie.

Insuffisants rénaux

Le PZA est à éviter, même en cas d'insuffisance rénale modérée. La RMP (Bennett, 1974), dont le métabolisme en grande majorité hépatique est peu modifié par les perturbations de la fonction rénale, les thioamides (Huchon, 1982), ainsi que l'INH (Bennett, 1974) peuvent être prescrits de façon usuelle (pour l'INH, lorsque la clairance de la créatinine est égale ou supérieure à 10 ml/mn, le dosage du taux plasmatique est conseillé). Pour la SM, la KM et l'EMB (Bennett, 1974), l'intervalle entre les prises dépend de la valeur de la clairance de la créatinine (doublée pour une clairance comprise entre 50 et 10 ml/mn, triplée au-dessous de 10 ml/mn (Huchon, 1982). En cas d'hémodialyse chronique (Andrew, 1980), il est souvent nécessaire (sauf pour la RMP) de pratiquer des dosages plasmatiques pour adapter la

posologie et son rythme à la fréquence des séances d'hémodialyse. L'élimination de l'INH est partielle et concerne 75 % de la dose administrée, après 5 heures d'hémodialyse (Anderson, 1976). L'EMB est éliminé partiellement et une posologie de 9 mg/kg/jour a été proposée car elle assurerait des taux sériques suffisants (Andrew, 1980). La SM et la KM sont également épurées par l'hémodialyse (Bennett, 1974). Quant au PZA et aux thioamides, leur dialysance est mal connue. En cas de dialyse péritonéale, les règles d'administration des antituberculeux sont identiques à celles qui sont observée en cas d'hémodialyse (Bennett, 1974). Le **tableau 11** résume les règles de l'utilisation des antituberculeux chez les insuffisants hépatiques et rénaux.

Tableau 11 : Posologie chez le sujet normal, l'insuffisant fonctionnel hépatique et l'insuffisant rénal selon la clairance de la créatinine de chacun des agents antituberculeux ; chez l'insuffisant rénal, les posologies usuelles sont utilisées mais plus ou moins espacées selon la sévérité de l'insuffisance rénale.

Antituberculeux	Sujet normal (mg/kg/24 h)	Insuffisant hépatique	Insuffisant rénal intervalle entre chaque injection clairance créatinine (ml/min)			Dialysance
			>50	10-50	<10	
Streptomycine	15	SC	24 h	48-72 h	72-96 h	+ (25 %)
Isoniazide	3-5	**	SC	SC*	SC*	+ (70 %)
Pyrazinamide	30	**	**	**	**	+ (60 %)
Ethambutol	20	SC*	24 h	48-72 h	72-96 h	+ (40 %)
Rifampicine	10	**	SC	SC	SC	+

SC : sans changement ; * : s'aider de dosages plasmatiques ; ** : à éviter, ou si cela est impossible, à prescrire avec une posologie abaissée en s'aidant de dosages plasmatiques.

Grossesse, allaitement, contraception

La tuberculose chez la femme enceinte peut être traitée par l'association INH, RMP, EMB. Bien que traversant la barrière placentaire, ces médicaments sont dépourvus d'action tératogène, aux doses habituelles (Bobrowitz, 1974 ; Schaefer, 1975 ; Scheinhorn, 1977). Par contre, la SM et la KM, en passant la barrière placentaire, sont une menace otovestibulaire pour l'enfant et ne doivent pas être utilisées. Un effet tératogène des thioamides a également été démontré chez l'animal et est possible chez l'homme (Potworoska, 1966). Il faut également s'abstenir de prescrire lors de la grossesse la Tb1, le PZA et les FQL. L'INH, la RMP passent largement dans le lait maternel, sans conséquences pour l'enfant, semble-t-il, mais il est justifié de recommander l'allaitement artificiel (O'Brien, 1974). L'EMB, par contre, n'est pas sécrété dans le lait, mais la SM y est retrouvée. L'allaitement artificiel est impératif en cas de prise de PZA et de thioamides.

Le problème de la contraception se pose en cas de prise de RMP (Bolt, 1974 ; Tillement, 1975). En effet, ce médicament expose au risque d'inefficacité des œstroprogestatifs dont le catabolisme hépatique est augmentée par l'induction enzymatique microsomiale due à la RMP. Un autre mode de contraception doit alors être proposé.

Chirurgie

Elle garde une place dans la thérapeutique de la tuberculose pleuro-pulmonaire (Hertzog, 1981 ; Noble, 1981). Elle doit être envisagée sous deux rubriques.

– Les séquelles pleuro-parenchymateuse constituent la raison la plus fréquente au recours chirurgical : existence d'une poche pleurale liquidienne (pyothorax tuberculeux) parfois surinfectée, avec fistule broncho-pleurale (pyopneumothorax tuberculeux),

d'une caverne à parois détergées, ou de systèmes cavitaires complexes (auxquels participent des bulles paracatricielles, des foyers de dilatation des bronches paracatricielles sources de rétention purulente), d'hémoptysies parfois très graves en rapport avec une hypervascularisation artérielle systémique bronchique ou la présence d'une greffe aspergillaire. Il s'agit d'une chirurgie difficile effectuée chez des malades présentant des séquelles fonctionnelles respiratoires sévères. Lorsque la stérilisation par les traitements antérieurs est douteuse ou s'il s'agit de malades n'ayant pas reçu d'antituberculeux, un traitement antituberculeux doit être institué avant toute chirurgie.

– La chirurgie d'un foyer tuberculeux récent est plus rarement envisagée ; elle apparaît cependant justifiée (Neptune, 1970) :

. s'il s'agit d'un tuberculome qui n'est que probable, la résection chirurgicale permettra d'éliminer une autre affection (carcinome). Le tuberculome peut également être découvert lors de l'exploration chirurgicale d'une opacité ronde intraparenchymateuse dont l'étiologie était restée méconnue ;

. s'il s'agit d'un foyer localisé nodulaire ou ulcéro-caséeux lié à des bacilles polyrésistants (notamment après monothérapie itérative), dont l'exérèse peut prétendre réduire le nombre des bacilles dans le but d'accroître l'efficacité des antituberculeux encore utilisables et qui ne sont que rarement des antituberculeux bactéricides.

Guérison et surveillance

Les critères de guérison consistent en un traitement à doses adaptées, poursuivi de façon satisfaisante, mené avec des antituberculeux actifs sur des BK sensibles, antituberculeux pris en une fois à jeun, ce traitement aboutissant en une disparition des BK dans les cultures. La normalisation des anomalies radiologiques n'est pas nécessaire, des séquelles étant possibles.

La surveillance après traitement dépend de la façon dont le traitement a été mené. Si le traitement a été bien réalisé, la surveillance radiologique doit être annuelle pendant 2 ans, puis tous les 2 ans ; s'il existe des séquelles radiographiques, des recherches bactériologiques peuvent être effectuées 6 et 12 mois après la fin du traitement. Si le traitement a été irrégulier ou son arrêt a été prématuré, il faut craindre une récurrence et savoir répéter régulièrement les recherches bactériologiques.

Prise en charge du malade tuberculeux

Observance thérapeutique

La majorité des échecs thérapeutiques observés dans la maladie tuberculeuse, est liée à une interruption des prises médicamenteuses par mauvaise observance du traitement. La durée du traitement paraît notamment injustifiée à certains, car les signes initiaux lorsqu'ils ont existé, régressent en quelques semaines. Exposer au malade les raisons d'un traitement prolongé, les dangers de son interruption, ou de prises monothérapeutiques inconsidérées, est de bonne pratique. En accord avec le malade, le rythme des consultations doit être défini et fixé dès le diagnostic établi. Il est déconseillé, sauf cas particulier, de changer le thérapeute au cours du traitement, en raison du risque de détériorations de la relation médecin-malade et de l'observance thérapeutique. Néanmoins, dans la majorité des cas, la prise en charge thérapeutique est répartie entre deux médecins, le spécialiste et le généraliste. Le succès dépend alors de la qualité de la transmission des informations. Le contrôle de la prise médicamenteuse, outre l'interrogatoire qui suffit souvent, comporte la vérification de la couleur orangée des urines (qui cependant n'affirme que la prise de RMP) et lorsqu'un doute persiste, les dosages plasmatiques impromptus d'INH. Il n'existe pas d'obligation légale pour le malade à accepter le traitement antituberculeux. Certaines contraintes sont néanmoins possibles, tel le signalement du malade au médecin du travail. Lorsqu'un malade échappe à la surveillance, une enquête peut être menée par la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale (DASS). Si les difficultés sont

inévitables ou risquent de se renouveler, si le contexte social est par trop défavorable, il faut plus certainement recourir au traitement quadrithérapeutique de 6 mois (INH, RMP, PZA, EMB) et envisager un séjour sanatorial prolongé.

Séjour sanatorial

Le séjour sanatorial s'impose dans les cas très sévères, avec retentissement important sur l'état général compromettant la réinsertion sociale immédiate, en cas de malade massivement bacillaire, ou porteur de germes polyrésistants dont il faut éviter la propagation à tout prix ou lorsqu'il s'agit de sujets socialement mal insérés, sans domicile fixe, indisciplinés, éthyliques, risquant d'échapper rapidement à tout traitement et à toute surveillance. L'intérêt de ces établissements tient à la surveillance de la prise médicamenteuse (médicaments pris sous le contrôle de l'infirmière). Il faut néanmoins être conscient de certains aspects du séjour sanatorial : désinsertion familiale et sociale, perte d'emploi. Quelques établissements offrent d'ailleurs la contrepartie de formations professionnelles. En pratique, en dehors des cas énoncés plus haut, l'isolement prolongé, initialement en secteur hospitalier puis dans une structure sanatoriale, n'est actuellement plus justifié (McDonald, 1982). En effet, les malades bacillaires cessent rapidement d'être contagieux, sous l'influence du traitement (Gunnels, 1974 ; Hobby, 1973). La tuberculose doit donc être traitée en ambulatoire, ce qui a pour autre effet de diminuer de 5 à 10 fois le coût global du traitement. Le traitement ambulatoire doit rester la règle, même en cas de rechute. Il est compatible (après disparition des BK de l'expectoration) avec la reprise du travail (ce qui est parfois difficile, dans certains contextes bureaucratiques), mais préserve l'équilibre psychologique et social. Les arrêts de travail prolongés, qui exposent au risque de sinistrose, ne sont justifiés que dans les cas graves

s'accompagnant d'un retentissement sévère et prolongé sur l'état général.

Prise en charge sociale et législation

Il existe peu d'obstacles économiques en France au traitement de la tuberculose. La prise en charge de la maladie tuberculeuse (examens, traitement) par la Sécurité Sociale est de 100 % ; si le malade n'en bénéficie pas, les soins et la surveillance médicale peuvent être assurés gratuitement par les dispensaires de la DASS et le coût de l'achat des médicaments pris en charge par l'Aide Médicale. La déclaration de la tuberculose est obligatoire depuis 1964 (n° 27). Elle comporte une déclaration anonyme à but épidémiologique, et une déclaration nominale cachetée destinée à la DASS, utile au dépistage des sujets éventuellement contaminés et donc à la prévention de la tuberculose. L'intérêt de telles déclarations justifie qu'elles soient scrupuleusement effectuées.

Prévention de la tuberculose

Généralités

Les sujets en contact avec un tuberculeux risquent de développer une infection et/ou une maladie tuberculeuse. Le risque est lié à l'infectiosité du tuberculeux, à l'environnement que partagent tuberculeux et sujets exposés, et aux facteurs d'hôte des sujets exposés à l'aérosol infectant. La prévention de la tuberculose passe par le diagnostic et le traitement précoces de l'infection et de la maladie tuberculeuse, l'éviction des malades contagieux, la protection éventuelle des sujets sains par le BCG, et l'identification et l'exploration des sujets exposés au risque tuberculeux ou des sujets récemment infectés, dans la perspective d'une chimioprophylaxie antituberculeuse. La lutte la plus efficace contre la tuberculose est l'identification et le traitement des sujets contagieux ou de ceux qui peuvent le devenir. La mise en œuvre des mesures nécessaires dépend largement de considérations économiques et épidémiologiques, c'est-à-dire des moyens financiers disponibles et du risque d'infection tuberculeuse. En effet si dans les pays de grande endémie tuberculeuse, l'objectif est l'identification et le traitement des malades tuberculeux et tout particulièrement ceux dont les bacilloscopies sont positives, dans les pays développés et/ou dans les pays où la prévalence de la tuberculose est basse, l'objectif est l'éradication de la tuberculose, ce qui passe par l'identification et le traitement non seulement des malades tuberculeux mais aussi des sujets infectés par le bacille tuberculeux (Bass, 1990 ; Centers for Disease Control, 1988) ; seront vues ici essentiellement les mesures à mettre en

œuvre dans les pays développés. Les sujets atteints d'une maladie tuberculeuse recevront un traitement antituberculeux approprié, ce qui inclut les sujets dont la primo-infection tuberculeuse est patente, c'est-à-dire dont la RCT s'est positivée et qui présentent des signes cliniques et/ou radiographiques. Les personnes avec des anomalies radiographiques pulmonaires cicatricelles, séquelles tuberculeuses probables avec ou sans traitement préventif, doivent également recevoir une chimiothérapie antituberculeuse conventionnelle. Si le contrôle de la transmission de la maladie tuberculeuse est indiqué, les rôles respectifs de la vaccination par le BCG et de la chimioprophylaxie restent discutés (American Thoracic Society, 1974a ; Bass, 1990 ; Centers for Disease Control, 1988 ; Chrétien, 1992 ; Glassroth, 1990 ; Murray, 1990).

Prévention de la transmission, dépistage des sujets infectés

Le risque d'infection croît avec la concentration des particules infectantes générées par le malade. La concentration des particules en suspension dans l'air dépend du volume partagé par le malade tuberculeux et les sujets contacts, du renouvellement de l'air, de la recirculation d'air qui peut aboutir à une resuspension des particules infectantes, d'une éventuelle lumière ultra-violette qui tue les bacilles tuberculeux ou d'un filtre à air capable de supprimer les particules infectantes. Le risque d'infection est également lié à la durée du contact avec le tuberculeux, à la promiscuité entre le malade et le sujet contact, à l'existence d'un traitement préventif contre la tuberculose pris par le sujet contact au moment de l'exposition ou l'existence antérieure d'une infection tuberculeuse chez le sujet contact, et enfin à des facteurs d'hôte comme l'âge, la race et le statut immunologique qui influenceront la probabilité de développement de l'infection et/ou de la maladie tuberculeuse.

Aussi, quand une tuberculose est diagnostiquée, toutes les mesures nécessaires pour s'opposer à la transmission doivent être prises, dont le traitement antituberculeux, tout particulièrement durant les deux ou trois premières semaines de chimiothérapie antituberculeuse (Gunnels, 1974 ; Noble, 1981). La diminution de la toux, de l'expectoration, l'amélioration de la symptomatologie sont de bons indicateurs de moindre infection. Trois recherches négatives à l'examen direct des expectorations obtenues des jours différents chez un malade sous antibiothérapie antituberculeuse sont l'indication d'un risque extrêmement bas de transmission de la maladie ; des cultures négatives sont l'assurance que le risque de transmission est nul.

Dès le diagnostic de tuberculose effectué, une enquête sur les sujets contacts doit être débutée. Elle nécessite une coordination assez étroite entre les différentes institutions concernées ; il n'est pas nécessaire lorsque le tableau clinique est très évocateur de tuberculose d'attendre la constatation de bacilloscopies positives. L'enquête peut être difficile, notamment dans les groupes à haut risque que constituent les marginaux, les drogués, les migrants par exemple. La détection des sujets contacts doit être la plus rapide possible avec pour objectif d'identifier les sujets infectés ou malades.

S'il ne saurait être question d'un dépistage indiscriminé dans une population asymptomatique, la détection des personnes infectées par le bacille tuberculeux reste indiquée, qu'un contage tuberculeux soit ou non identifié, chez les sujets à risque pour le développement d'une maladie tuberculeuse. Elle repose sur la RCT qui est l'expression d'une allergie à la tuberculine, témoin d'une infection par le BK ou le BCG, et dont l'interprétation est compliquée par la pratique de la vaccination par le BCG. La RCT doit être évaluée chez tout sujet, symptomatique ou présentant

des anomalies biologiques et/ou radiologiques suggérant une maladie tuberculeuse ; en contact avec un sujet connu ou suspecté d'avoir une maladie tuberculeuse active ; avec des anomalies radiographiques compatibles avec une tuberculose ancienne connue ou non, surtout insuffisamment traitée ; à risque pour la tuberculose ; ayant récemment migré d'une zone de haute endémie tuberculeuse ; peu médicalisé ; exposé professionnellement (personnel médical et non médical des établissements de soins, retraite, des asiles et des lieux de détention).

Bacille de Calmette et Guérin

Le BCG est une souche vivante avirulente de bacille tuberculeux bovin qui existe sous formes fraîches (validité 8-15 jours) et lyophilisée (validité 12 mois) qui doit être conservée à 4° C et à l'abri de la lumière (Centers for Disease Control, 1988 ; Chrétien, 1992). La vaccination se fait préférentiellement par voie intra-dermique après vérification de l'anergie tuberculinique par intra-dermo réaction. Chez les enfants de plus de 3 ans et les adultes, 0,1 ml très exactement d'une solution faite d'une ampoule de solvant et d'une ampoule de BCG lyophilisé est injectée rigoureusement en intra-dermique au 1/3 moyen de la face postéro-interne du bras. Chez le nourrissons et les enfants de moins de 3 ans, 0,1 ml sont également injectés, mais d'une solution faite de deux ampoules de solvant et d'une BCG. Entre les quizièmes et vingt-cinquièmes jours après la vaccination apparaît une induration érythémateuse creusée en son centre d'une petite ulcération suintante qui évolue vers la cicatrisation en deux à quelques mois et qui ne justifie d'aucune mesure. Le contrôle de la réaction cutanée tuberculinique après vaccination ne peut être effectué valablement que 6 à 12 mois après celle-ci ; l'allergie post-vaccinale dure de 10 à 15 ans. Ce n'est qu'à l'issue de ce délai, et après une primo-vaccination réussie, que la

revaccination est indiquée si la RCT est négative. Si après vaccination, la RCT reste réellement négative 12 mois après la vaccination, elle peut être répétée. Après deux vaccinations effectuées par voie intradermique, et même si la RCT effectuée 12 mois après la deuxième vaccination reste négative ou très faiblement positive, le sujet est considéré comme vacciné. Les contre-indications à la vaccination par le BCG sont rares, limitées aux maladies infectieuses évolutives, aux états d'immunodépression, à l'eczéma en poussée, aux maladies auto-immunes, à la grossesse. Le BCG est donc contre-indiqué en cas de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), et la vaccination, même effectuée au stade de pré-SIDA, ne prémuniera pas contre la tuberculose au stade de SIDA.

Les complications dues au BCG sont avant tout l'adénite loco-régionale (0,1 % des vaccinations), éventuellement à ponctionner à son pôle supérieur en cas de risque de fistulisation, tout à fait exceptionnellement une bécégite, surtout en cas d'immunodéficience. Le BCG protège environ 15 ans contre l'infection et toutes les formes de tuberculose, particulièrement les formes diffuses, les miliaires, les méningites (Mande, 1967). L'efficacité varie selon les essais de 0 à 80 % (Grosset, 1990 ; Hopewell, 1988). Les raisons avancées pour expliquer la variabilité des résultats obtenus avec le BCG sont méthodologiques et écologiques. La méthodologie fut probablement en cause quand les groupes comparés étaient situés dans des lieux différents où les moyens mis en œuvre pour le diagnostic de la tuberculose variaient ; l'écologie était possiblement responsable dans les zones tropicales où les mycobactéries non-tuberculeuses en prémunisant naturellement contre la tuberculose empêchaient le BCG de démontrer son efficacité.

Une estimation du rapport coût/efficacité du BCG en France en 1990 suggère, compte tenu de l'incidence de la tuberculose et de la fréquence des effets secondaires du BCG, sous l'hypothèse d'une efficacité maximale (contestée) de 80 % du BCG, que la vaccination de chaque tranche d'âge a prévenu 1320 tuberculoses et 8 méningites chez les enfants de moins de 5 ans ; le coût en a été de 7 000 000 FF et 700 adénites (Grosset, 1990). Cela explique que la vaccination par le BCG — bien qu'obligatoire en France (**Tableau 12**) — soit parfois contestée dans les populations à risque tuberculeux bas. Cela n'est pas encore le cas en France où le risque annuel d'infection est de 0,03 % ; et il ne saurait être question de supprimer la vaccination par le BCG tant que le risque annuel d'infection reste supérieur à 0,01 %. Il reste certainement recommandé chez les enfants dont les RCT sont négatives et qui ont un risque élevé d'exposition au bacille tuberculeux ; chez les sujets ne pouvant pas recevoir de façon prolongée une chimioprophylaxie antituberculeuse et qui sont en contact de façon continue avec des malades atteints de tuberculose due à des bacilles résistants ; chez des sujets ayant des RCT négatives et chez qui le risque annuel d'infection tuberculeuse est supérieur à 1 % par an et qui n'ont pas un accès satisfaisant à un système de santé.

Tableau 12 : Réglementation française concernant la vaccination par le BCG

La vaccination est obligatoire chez tous les sujets de 25 ans ou moins, antérieurement vaccinés ou non, dont la réaction cutanée tuberculinique est négative et qui appartiennent à une des catégories suivantes

- les enfants du premier et deuxième âge placés en maison maternelle, crèche, pouponnière, en nourrice ;
- les enfants de tous âges, vivant, dans leur foyer, en contact avec un tuberculeux bénéficiaire de prestations de sécurité sociale ou d'aide médicale ;
- les enfants des personnes gardant des enfants à domicile ;
- tous les enfants d'âge scolaire dès le cours préparatoire ;
- les étudiants des professions médicales et para-médicales ;
- les personnels des établissements hospitaliers ;
- les personnels des établissements de l'enseignement public et privé ;
- les militaires de toutes les armes ;
- les personnels des entreprises industrielles et commerciales de l'alimentation ;
- les personnels des entreprises de transport ;
- les mineurs et travailleurs des chantiers souterrains exposés au risque de pneumoconiose.

Chimioprophylaxie antituberculeuse

La chimioprophylaxie antituberculeuse peut être prescrite pour prévenir une infection tuberculeuse ou prévenir la progression d'une infection tuberculeuse vers une maladie tuberculeuse. Elle n'est concevable que s'il n'existe aucun signe clinique et/ou radiologique de maladie tuberculeuse. La chimiothérapie primaire est prescrite pour protéger contre l'infection les sujets non infectés par le BK et dont la RCT est négative ; elle est poursuivie pendant 3 mois après l'arrêt du contact avec le sujet contagieux. Cette chimioprophylaxie est justifiée par le risque d'infection tuberculeuse dans l'entourage et concerne avant tout les enfants et les sujets âgés, mais aussi les immunodéprimés. La

chimiothérapie secondaire est prescrite sans tenir compte d'une éventuelle vaccination antérieure par le BCG chez des sujets déjà infectés par le BK, ce dont témoigne la RCT positive, pour prévenir la dissémination des bacilles, stériliser les lésions secondaires et ainsi prévenir la progression vers une maladie tuberculeuse : personnes de tout âge connues ou suspectées de présenter une infection par VIH, ayant été en étroit contact avec un malade tuberculeux, ayant eu une conversion récente de leur RCT, ayant un exercice professionnel augmentant le risque de contag tuberculeux ; voire personne de moins de 35 ans sans risque particulier, en dehors de leur émigration d'un pays à haute endémie tuberculeuse, de leur bas revenu, de leur travail dans des institutions où le risque de contag tuberculeux est élevé.

La chimioprophylaxie consiste habituellement en une prescription d'INH. Une monothérapie est justifiée par le faible nombre de BK susceptibles d'être présents dans l'organisme infecté, et s'il n'existe pas de BK résistants primaires à l'INH (intérêt de l'antibiogramme des bacilles du sujet source du risque de contamination). Douze mois de traitement par l'INH diminuent l'incidence de la maladie tuberculeuse chez les malades infectés (Ferebee, 1970 ; Snider, 1986). Ferebee a revu les résultats d'études réalisées par l'U.S. Public Health Service et ayant pour objectif de déterminer l'utilité de l'INH dans la prévention de la maladie tuberculeuse chez le sujet infecté et dont la RCT est donc positive (Ferebee, 1970) ; les données obtenues chez 70 000 participants montrent une réduction de 88 % de l'incidence de la tuberculose dans le groupe traité durant l'année et de 54 % 10 ans plus tard. Les raisons des échecs de cette prévention sont dues à la quantité d'INH effectivement reçue : l'efficacité, globalement de 75 %, atteignait 93 % chez les malades chez qui l'observance thérapeutique était satisfaisante. Un traitement de six mois par l'INH permet 69 % de prévention

chez les sujets observants. Le principal risque lié à la prescription d'INH est l'hépatite, risque qui croît avec l'âge et la consommation d'alcool (Kopanoff, 1978) ; ce qui a permis à Comstock et Edward d'estimer que jusqu'à 35 ans les bénéfices de l'INH dépassent ses effets secondaires (1975) et a été la base des recommandations de l'American Thoracic Society (1986) : chimioprophylaxie chez les sujets infectés de moins de 35 ans sans facteur augmentant le risque de tuberculose, mais chimioprophylaxie quel que soit l'âge s'il existe une augmentation du risque. La posologie d'INH est de 10 mg/kg/jour chez les enfants sans dépasser 300 mg/jour, et de 300 mg/jour chez les adultes. La durée du traitement varie de six à douze mois ; douze mois sont recommandés pour les personnes immunodéprimées et/ou infectées par le VIH ou ayant des anomalies radiologiques pulmonaires. Les autres adultes peuvent recevoir six mois de traitement, et les enfants 9 mois de traitement.

D'autres traitement préventifs sont possibles. L'INH peut être prescrits bihebdomadairement à la posologie de 15 mg/kg/jour. Les malades doivent être très sérieusement informés des signes de toxicité de l'INH ; si des signes d'intolérance apparaissent, l'INH doit être aussitôt arrêté. D'autres régimes thérapeutiques sont actuellement en cours d'évaluation, avec l'objectif d'un traitement court, bien toléré et peu coûteux (Lecoeur, 1989).

Sujet contact

Chez les sujets contacts, la reconstitution du passé médical et une étude des RCT doivent être effectués, voire une radiographie thoracique et une recherche de BK

Si la RCT est positive chez un sujet non vacciné, ou si la RCT est significativement élevée par rapport à une RCT antérieure, une évaluation radio-clinique est réalisée : si des anomalies sont

retrouvées, des recherches bactériologiques doivent être effectuées avant qu'un traitement antituberculeux classique soit entrepris ; si aucune anomalie n'est notée, une chimioprophylaxie peut être entreprise, notamment si la conversion est récente (moins de deux ans), si le sujet est jeune, s'il est VIH positif.

Si la RCT est négative, ou est positive mais comparable à ce qu'elle était auparavant chez un sujet antérieurement vacciné par le BCG, et que l'évaluation radio-clinique est normale, une chimioprophylaxie peut être nécessaire quand (1) les circonstances suggèrent une grande probabilité d'infection tuberculeuse, (2) l'évaluation d'autres sujets contacts dont l'exposition était semblable a montré une fréquence élevée d'infection tuberculeuse, (3) le sujet contact est un enfant, un adolescent ou un sujet immunodéprimé. Une nouvelle RCT doit être effectuée six à douze semaines après la RCT initiale. Si la deuxième RCT n'est pas modifiée et que le contact avec le malade tuberculeux a été interrompu, la chimioprophylaxie peut être arrêtée, et aucun autre examen n'est nécessaire chez les sujets ayant une immunité normale ; la vaccination par le BCG peut être effectuée ou renouvelée chez ceux qui peuvent en justifier.

Si la deuxième RCT est devenue positive, une radiographie thoracique éliminera une maladie tuberculeuse, puis la chimioprophylaxie sera poursuivie jusqu'à son terme.

Conclusion

Dans le monde occidental l'épidémie de tuberculose a décliné très régulièrement depuis le début du XIX^e siècle, en raison de l'amélioration des conditions de vie, puis de l'efficacité de la lutte antituberculeuse et des traitements antituberculeux. Néanmoins, depuis quelques années, dans certaines zones urbaines caractérisées par de mauvaises conditions économiques, une prise en charge médicale non satisfaisante et l'infection par le VIH, le déclin de la tuberculose a pris fin, et la maladie est en recrudescence. Dans ces métropoles apparaissent des tuberculoses dues à des germes multi-résistants qui posent de redoutables problèmes thérapeutiques et ramènent à la période qui a précédé l'apparition de la chimiothérapie antituberculeuse. Dans les pays en voie de développement, la situation reste préoccupante, la tuberculose étant une des premières causes de morbidité et de mortalité par un agent infectieux potentiellement curable. Mais la lutte antituberculeuse dans ces pays est un véritable déficit vis-à-vis de la pauvreté et de l'infection par le VIH.

Le diagnostic de tuberculose suspecté sur les données cliniques et radiologiques reste fondé sur les observations bactériologiques que l'on souhaiterait obtenir plus rapidement. La détection et l'identification peuvent être accélérées par de nouvelles techniques qui font appel à la biologie moléculaire, à la chromatographie, à la radiométrie. La valeur de ces méthodes doit être évaluée dans la pratique médicale courante. Les mutations du matériel génétique responsables de la résistance aux principaux antituberculeux sont chaque jour mieux inventoriées, et dans un avenir proche il sera probablement possible de détecter précocement les souches résistantes aux

antituberculeux, ce qui représentera un progrès manifeste dans la prise en charge des tuberculeux.

Le contrôle de la tuberculose passe par une identification précoce des sujets tuberculeux bacillifères, leur isolement et leur traitement. Ceci suppose que les moyens de lutte contre la tuberculose soient maintenus voire renforcés dans les régions où l'incidence tuberculeuse est stable ou s'accroît. Les malades tuberculeux doivent pouvoir être traités quelle que soit leur couverture sociale grâce à des antituberculeux efficaces et bien tolérés qui assurent 100 % de guérison lorsque la tuberculose est due à des bacilles sensibles. Les régimes thérapeutiques associant les antituberculeux sont parfaitement codifiés ; des traitements courts qui ne peuvent cependant pas être inférieurs à 6 mois, et une prise en charge médicale de qualité, améliorent l'observance, facteur clé du succès thérapeutique.

La prévention de la tuberculose nécessite d'une part la prévention de la transmission du bacille tuberculeux à des sujets non infectés, et d'autre part le dépistage des sujets infectés avec l'objectif de prévenir l'apparition d'une maladie tuberculeuse. Si la prévention de la transmission est universellement applicable, la prévention de la tuberculose chez les sujets infectés n'est envisageable que dans les pays développés où le risque annuel d'infection est bas. Les mesures d'hygiène adaptées à la prévention de la transmission du bacille tuberculeux, la vaccination par le BCG et la chimioprophylaxie sont des éléments essentiels à la réalisation de cet objectif. L'efficacité du BCG varie de 0 à 80 % selon les régions ; et sa capacité à prévenir les formes disséminées de tuberculose et notamment les formes neuro-méningées n'est pas contestée. La protection semble pouvoir durer au moins 15 ans. La vaccination par le BCG est indiscutablement bénéfique tant que le risque annuel d'infection est supérieure ou égale à 1 % et il ne

aurait être question de la supprimer tant que le risque restera supérieur à 0,01 %. Dès maintenant, et après l'arrêt éventuel de la vaccination obligatoire par le BCG, il faut continuer à mieux définir les sous-groupes qui peuvent bénéficier de la vaccination par le BCG et de la chimioprophylaxie antituberculeuse primaire ou secondaire.

Ainsi, si l'éradication de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose a pu être envisagée, et reste envisageable dans certains pays développés, ce double objectif reste dans la plupart des pays du monde très lointain, surtout depuis l'apparition de l'infection par le VIH et de ses conséquences sur le développement de l'infection tuberculeuse.

Références

- ACOCCELLA G, BONOLLO L, GARIMOLDI M, MAINARDI M, TENCONI L, NICOLIS F. Kinetics of rifampicine and isoniazid administered alone and in combination to normal subjects and patients with liver diseases. *Gut*, 1972;13:47-53.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY, Preventive therapy of tuberculous infection. *Am Rev Respir Dis*, 1974a;110: 371-4.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Intermittent chemotherapy for adults with tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 1974b;110: 374-6.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis*, 1986;134:355-63.
- AMBERSON JB. A retrospect of tuberculosis: 1865-1965. *Am Rev Respir Dis*, 1966;93:343-50.
- ANDERSON RJ, GAMBERTOGLIO JG, SCHRIER RW. Clinical use of drugs in renal failure. Charles C. Thomas, Springfield, 1976.
- ANDREW OT, SCHOENFELD PY, HOPEWELL PC, HUMPHREYS MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med*, 1980;68:59-65.
- ANONYME. Les cas de tuberculose déclarés en France en 1991. *B E H*, 1992;53:247-9.
- ARLOING S, COURMONT P. Serum diagnosis of tuberculosis. *Boston Med Surg J*, 1904;151:617-23.
- AUREGAN G. Originalités cliniques de la tuberculose dans les pays en voie de développement. *Ann Inst Pasteur Actualités*, 1993;4:208-15.
- BARIETY M, BROUET G. Phtisiologie du médecin praticien. Masson, Paris, 1953;1-507.
- BARNES PF, BLOCH AB, DAVIDSON PT, SNIDER DE. Tuberculosis in patients with immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med*, 1991;324:1644-50.
- BARNES PF, BARROWS SA. Tuberculosis in the 1990s. *Ann Int Med*,

1993;119:400-10.

- BASS JB JR. Tuberculin test, preventive therapy and elimination of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 1990;141:812-3.
- BENNETT WM, SINGER I, COGGIUS CJ. A guide to drug therapy in renal failure. *JAMA*, 1974;11:1544-53.
- BESSOT JC, VANDEVENNE A, PETIJEAN R. Les accidents immunoallergiques à la rifampicine. *Poumon-Cœur*, 1977;2:107-15.
- BOBROWITZ I.D. Ethambutol in pregnancy. *Chest*, 1974;66:20-4.
- BOLT HM, KAPPOUS H, BOLT M. Rifampicin and oral contraception. *Lancet*, 1974;i:1280-1.
- BREWER LA. Tuberculous empyema and bronchopleural fistula. In : PFUETZE KH, RADNER DB. *Clinical tuberculosis*. Thomas CC. Springfield, Illinois, 1966;268-82.
- BRISSON-NOEL A, GICQUEL B, LECOSSIER D, LEVY-FREBAULT V, NASSIF X, HANCE AJ. Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification of mycobacterial ADN in clinical samples. *Lancet*, 1989;ii:1069-1071.
- BRITISH THORACIC AND TUBERCULOSIS ASSOCIATION. Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1975;i:119-21.
- BRITISH THORACIC AND TUBERCULOSIS ASSOCIATION. Short course chemotherapy and pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1976;2:i102-4.
- BRITISH THORACIC ASSOCIATION. Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1980;i:1182.
- BRITISH THORACIC ASSOCIATION. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report: results during chemotherapy. *Br J Dis Chest*, 1981;75:141-3.
- BRITISH THORACIC ASSOCIATION. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report: results during the 24 months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis*, 1982;126:460-2.
- BRITISH THORACIC SOCIETY RESEARCH COMMITTEE. Short course therapy of lymph nodes: a controlled trial. *Br J Med*, 1985;290:1106-8.

- BROUET G, ROUSSEL G. Essai 6-9-12. Traitement de courte durée par l'association isoniazide-rifampicine en tuberculose pulmonaire. *Rev Fr Mal Respir*, 1977;5:5-13.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis: A joint statement by the ACIP and the advisory Committee for elimination of tuberculosis. *MMWR*, 1988;37:663-75.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: recommendations of the advisory committee for the elimination of tuberculosis (ACET). *MMWR*, 1989;38:236-8;243-50.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Purified protein derivative (PPD)-tuberculin anergy and HIV infection: Guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR*, 1991;40:27-32.
- CHAISSON RE, SCHECTER GF, THEWER CP, RUTHERFORD GW, ECHENBERG DF, HOPEWELL PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: Clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis*, 1987;136:570-4.
- CHAN SL, REGGIARDO Z, DANIEL TM, GUILLING DJ, MITCHISON DA. Serodiagnosis of tuberculosis using an ELISA with antigen 5 and a hemmagglutination assay with glycolipid antigens. *Am Rev Respir Dis*, 1990;142:385-90.
- CHAPMAN CB, WORTON CM. Acute generalized miliary tuberculosis in adults. *N Engl J Med*, 1946;235:239-48.
- CHARPIN D, HERBAULT H, GEVAUDAN MJ, SAADJIAN M, DEMICCO P, ARNAUD A, VERVLOET D, CHARPIN J. Value of ELISA using A60 antigen in the diagnosis of active tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 1990;142:380-4.
- CHOFFEL C. Traitement des pleurésies tuberculeuses non purulentes chez l'adulte. In : CHRÉTIEN J, Les épanchements non purulent de la plèvre, Monographie du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris, L'expansion scientifique française, Paris, 1972;101-11.
- CHRÉTIEN J. Tuberculose et VIH, un couple maudit. *Bull Union Int Tuberc Mal Respir*, 1990;65:27-30.

- CHRÉTIEN J. Le BCG, vaccin du passé ou vaccin du futur ? *Med Hyg*, 1992;50:1056-62.
- CLARK-CURTISS JE. Genome structure of mycobacteria. In : MCFADDEN J, *Molecular biology of the mycobacteria*, Academic Press, London, 1990;77-96.
- COLE ST. La tuberculose fait de la résistance. *Ann Inst Pasteur Actualités*, 1993;4:203-7.
- COMSTOCK GW, EDWARDS PQ. The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors. *Am Rev Respir Dis*, 1975;111:573-5.
- COHN DL, CATLIN BJ, PETERSON KL, JUDSON FN, SBARBARO JA. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. A twice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Ann Intern Med*, 1990;112:407-15.
- CYNAMON MH, KLEMENS SP. New antimycobacterial agents. *Clinics in Chest Medicine*, 1989;10:355-64.
- DANIEL TM, DEBANNE SM. The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am Rev Respir Dis*, 1987;135:1137-51.
- DAVID H, FEUILLET A, GOH KS. Initial and primary drug resistance of tubercle bacilli in France during 1978-1984. In : CASAL M., *Mycobacteria of clinical interest*, Elsevier Science Publisher, Amsterdam, 1986:216-21.
- DAVIDSON PT. Drug resistance and the selection of therapy for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 1987;136:255-7.
- DEKA RC, GHOSH P, KACKER SK. Streptomycin ototoxicity: an audiometric and vestibular study. *Ear Nose Throat J*, 1977;56:218-24.
- DEVADATTA S, GANGADHARAM PRJ, ANDREWS RM, FOX W, RAMAKRISHNAN CV, SELKON JB, VELU S. Peripheral neuritis due to isoniazid. *Bull Wld Hlth Org*, 1960;23:587-8.
- DUTT AK, MOERS D, STEAD WW. Short-course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med*, 1986;104:7-12.

- EDLIN BR, TOKARS JI, GRIECO MH, CRAWFORD JT, WILLIAMS J, SORDILLO EM, ONG KR, KILBURNS JO, DOOLEY SW, CASTRO KG, JARVIS WR, HOLMBERG SD. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, 1992;326:1514-21.
- EISENACH K.D, SIFFORD M.D, CAVE M.D, BATES JH, CRAWFORD JT. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples using a polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis*, 1991;144:1160-3.
- FELDMAN WH, HINSHAW. HC. Effects of streptomycin on experimental tuberculosis in Guinea Pigs. *Mayo Clin Proc*, 1944;19:593-603.
- FEREBEE SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res*, 1970;17:28-106.
- FRIEDEN TR, STERLING T, PABLO-MENDEZ A, KILBURN JO, CAUTHEN GM, DOOLEY SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med*, 1993;328:521-6.
- GICQUEL B. Épidémiologie moléculaire de la tuberculose. *Ann Inst Pasteur Actualités*, 1993;4:188-92.
- GLASSROTH J, ROBINS AG, SNIDER DE. Tuberculosis in the 1980s. *N Engl J Med*, 1980;302:1441-50.
- GLASSROTH J, BAILEY WC, HOPEWELL PC, SCHECTER G, HARDEN JW. Why tuberculosis is not prevented. *Am Rev Respir Dis*, 1990;141:1236-40.
- GOPALAKRISHNAN P, MILLER JE, MCLAUGHLIN JS. Pulmonary tuberculosis and coexisting carcinoma: A 10-year experience and review of the literature. *Am Surg*, 1975;41:405-8.
- GRONHAGEN-RISKA C, HELSTROM PE, FROSETH B. Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampicin treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 1978;118:461-6.
- GROSSET J. Principes bactériologiques du traitement de la tuberculose. *Rev Prat*, 1979;29:2645-50.
- GROSSET J, TRUFFOT-PERNOT C. État actuel de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques. *La lettre de l'infectiologie*, 1988;3:369-77.

- GROSSET J. Faut-il vacciner par le BCG ? Rev. Prat, 1990;4:31-4.
- GROSSET J, TRUFFOT-PERNOT C. Le diagnostic rapide de la tuberculose. Rev Prat, 1991;5:1219-25.
- GROSSET J. Fréquence et gravité actuelles de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques. Ann Inst Pasteur Actualités, 1993;4:196-202.
- GRUMBACH F, CANETTI G, LE LIRZIN M. Rifampicine in daily and intermittent treatment of experimental murine tuberculosis with emphasis on late results. Tubercle, 1969;50:208-84.
- GRUMBACH F, GROSSET J. Le pyrazinamide dans le traitement de courte durée de la tuberculose murine. Rev Fr Mal Resp, 1975;3:1-18.
- GUNNELS JJ, BATES JH, SWINDOLL H. Infectivity of sputum positive tuberculosis patients on chemotherapy. Am Rev Respir Dis, 1974;109:323-30.
- HANCE AJ, GRANDCHAMP B, LEVY-FREBAULD V, LECOSSIER D, RAUZIER J, BOCART D, GICQUEL B. Detection and identification of mycobacteria by amplification of mycobacterial ADN. Mol Microbiol, 1989;3:843-9.
- HEIFETS LB, ISEMAN M.D. Determination of *in vitro* susceptibility of mycobacteria to ansamycin. Am Rev Respir Dis, 1985;132:710-1.
- HERER B, KUABAN C, PAPILLON F, DURIEUX P, CHRETIEN J, HUCHON G. Features in hospitalized patients with symptom-detected or radiologically-detected pulmonary tuberculosis. Eur Respir J, 1989;2:3-6.
- HERTZOG P. Tuberculose pulmonaire. Traitement chirurgical. In : GODEAU P, Traité de Médecine, Flammarion, Paris, 1981;765-8.
- HIRSCH A, RUFFIE P, NEBUT M, BIGNON J, CHRETIEN J. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. Thorax, 1979;34:106-12.
- HOBBY LG, HOLMANN AP, ISEMAN M.D, JONES JM. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother, 1973;4:94-104.

- HONG-KONG TUBERCULOSIS TREATMENT SERVICES, BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL. Controlled trial of 6 months and 9 months regimens of daily and intermittent streptomycin + isoniazid + pyrazinamid for pulmonary tuberculosis in Hong-Kong. *Tubercle*, 1975;56:81-96.
- HONG-KONG CHEST SERVICES, BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL. Controlled trial of 6 months and 8 months regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 1978;118:219-27.
- HONG-KONG CHEST SERVICE, BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL .A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin. *Tubercle and Lung Disease*, 1992;73:59-67.
- HOOPER DC, WOLFSON JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med*, 1991;324:384-94.
- HOPEWELL PC. Mycobacterial diseases. In : MURRAY JF, NADEL JA., *Textbook of respiratory medicine*, Saunders WB, Philadelphie, 1988;1:856-915.
- HUCHON GJ, UZZAN BE. Pharmacologie des antituberculeux. *Med Hyg*, 1982;40:1509-20.
- HUCHON G. Tuberculose thoracique (diagnostic). *Encyl Méd Chir Thérapeutique*, 1993a;25:110-A-10, 6 p.
- HUCHON G. Tuberculose thoracique (traitement). *Encyl Méd Chir Thérapeutique*, 1993b;25:110-B-10, 12 p.
- HURET B, HAURY B, MOYSE C. Les cas de tuberculose déclarés en France en 1992. *B E H*, 1993;52:243-5.
- JI B, TRUFFOT-PERNOT C, GROSSET J. *In vitro* and *in vivo* activities of sperfloxacin (AT-4140) against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle*, 1991;72:181-6.
- JONES B. , YOUNG SMM, ANTONISKIS D, DAVIDSON PT, KRAMER F, BARNES PF. Relationship of the manifestation of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis*, 1993;148:1292-7.

- JOUGLA E, SCHWOEBEL V, LETOULLEC A. Évolution de la mortalité par tuberculose en France. *B E H*, 1993;52:245-6.
- KAPLAN MH, ARMSTRONG D, ROSEN P. Tuberculosis complicating neoplastic disease: a review of 201 cases. *Cancer*, 1974;33:850-8.
- KARLSON AG. The *in vitro* activity of Ethambutol against tubercle bacilli and other microorganisms. *Am Rev Respir Dis*, 1961;84:905-9.
- KAVESH NG, HOLZMAN RS, SEIDLIN M. The combined toxicity of azidothymidine and antimycobacterial agents: a retrospective study. *Am Rev Respir Dis*, 1989;139:1094-7.
- KOCHI A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle*, 1991;72:1-6.
- KOPANOFF D. , SNIDER DE, JR, CARAS GJ. Isoniazid related hepatitis. A U.S. public health service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis*, 1978;117:991-1001.
- KUSHNER S, DALALIAN H, SANJURJO JL, BACH FL. JR, SAFIR SR, SMITH VK. Sr, WILLIAMS JH. Experimental chemotherapy of tuberculosis. The synthesis of Pyrazinamide and related compounds. *J Am Chem Soc*, 1952;74:90-5.
- LAENNEC RTH. Traité de l'auscultation médiate et des maladies du poulmon et du cœur. Masson, Paris, 1927.
- LECŒUR HF, TRUFFOT-PERNOT C, GROSSET J. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis*, 1989;140:1189-93.
- LEIBOLD JF. The ocular toxicity of Ethambutol and its relation to dose. *Ann N Y Acad Sci*, 1966;35:904-9.
- LICHTENSTEIN IH, MCGREGGOR RR. Mycobacterial infections in renal transplant recipients: report of five cases and review of the literature. *Rev Infect Dis*, 1983;5:216-26.
- LINE DH, POOLE GW, WATHERWORTH P.M. Serum streptomycin levels and dizziness. *Tubercle*, 1970;51:76-81.
- MALEGUE D, TILLEMENT JP. Pharmacocinétique et métabolisme des principaux médicaments de la tuberculose. *Rev Prat*, 1979;29:2629-40.

- MALIK SK, BEHERA D. Clinical experience with short-course chemotherapy in patients with tuberculous pleural effusion and lymphadenitis. *Respiration*, 1985;48:173-5.
- MANDE R, FILLASTRE C, ROUILLON A. La protection conférée par le BCG. *Rev Tuberc Pneumol*, 1967;31:413-32.
- MANDELL GL, SANDE MA. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis and leprosy. In: GOODMAN GILMAN A, GOODMAN LS, GILMAN A. *The pharmacological basis of therapeutics*, MacMillan, New York, 1980;1200-21.
- MACDONALD RJ, MEMON AM, REICHMAN LB. Successful supervised ambulatory management of tuberculosis treatment. *Ann Intern Med* , 1982;96:297-302.
- MATTHAY RA, NEFF TA, ISEMAN MD. Tuberculous pleural effusions developing during chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 1975;109:469-72.
- MIDDLEBROOK G, REGGIARDO Z, TIGERT WD. Automatable radiometric detection of growth of *Mycobacterium tuberculosis* in selective media. *Am Rev Respir Dis*, 1977;115:1066-9.
- MIGUET JP, MAVIER P, SOUSSY CJ, DHUMEAUX D. Induction of hepatic microsomal enzymes after brief administration of rifampicin in man. *Gastroenterology*, 1977;72:924-6.
- MITCHELL JR, THORGEIRSSON UP, BLACK M, TIMBRELL JA, SNORDGRASS WR, POTTER WZ, JOLLOW HR, KEISER HR. Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators: possible relation to hydrazine metabolites. *Clin Pharmacol Ther*, 1975;18:70-9.
- MITCHISON DA, DICKINSON JM. Mécanismes de la bactéricidie dans la chimiothérapie de courte durée. *Bull Union Int Tuberc Mal Respir*, 1978;53:270-5.
- MOLINA C, CHEMINAT JC, PASSEMARD N, AIACHE JM. Étude des concentrations sériques de prothionamide et de son métabolite. *Rev Tuberc Pneumol*, 1966;30:287-93.
- MURRAY CJL, STYBLO K, ROUILLON A. La tuberculose dans les pays en développement : importance, stratégies de lutte et coût. *Bull UICTMR*, 1990;65:6-26.

- MURRAY JF, GARAY SM, HOPEWELL PC, MILLS J, SNIDER GL, STOVER DE. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: an update. *Am Rev Respir Dis*, 1987;135:504-9.
- MURRAY JF. The white plague: down and out or up and coming? *Am Rev Respir Dis*, 1989;140:1788-95.
- MURRAY JF. Cursed
- NEMIR RL, CARDONA J, VAGIRI F, TOLEDO R. Prednisone as an adjunct in the chemotherapy of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood, a double blind study. II. Further term observations. *Am Rev Respir Dis*, 1967;95:402-10.
- NEPTUNE WB, KIM S, BOOKWALTER J. Current surgical management of pulmonary tuberculosis. *J Thorac Cardiovas Surg*, 1970;60:384-391.
- NOBLE RC. Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy: review of available data on an unresolved question. *Am J Infect Control*, 1981;9:6-10.
- NOORDHOEK GT, VAN EMBDEN JDA, KOLK AHJ. Questionable reliability of the polymerase chain reaction in the detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med*, 1993;329:2036.
- O'BRIEN TE. Excretion of drugs in human milk. *Am J Hosp Pharm*, 1974;31:844-54.
- O'BRIEN RJ, LYLE MA, SNIDER DE. Rifabutin (ansamycin LM 427): a new rifamycin-S derivative for the treatment of mycobacterial diseases. *Rev Infect Dis*, 1987;9:519-30.
- PESSAYRE D, BENTATA M, DEGOTT C, NOUEL O, MIGUET JP, RUEFF B, BENHAMOU JP. Isoniazid-rifampicin fulminans hepatitis. A possible consequence of the enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction. *Gastroenterology*, 1977;72:284-9.
- PITCHENIK AE, RUBINSON A. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency (AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis*, 1985;131:393-6.
- PITCHENIK AE, FERTEL D, BLOCH AB. Mycobacterial disease: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. *Clin Chest Med*, 1988;9:425-41.

- POTWOROWSKA M, SIANOZEKA E, SZUFLADOWICZ R. Ethionamide treatment and pregnancy. *Pol Med J*, 1966;5:1152-8.
- PRETET S, PERDRIZET S. La toxicité du pyrazinamide dans les traitements antituberculeux. *Rev Fr Mal Respir*, 1980;8:307-20.
- PRETET S. Le traitement antituberculeux. *Med Hyg*, 1982;40:1521-29.
- QUENUM B, HUBERT B, GROSSET J. La tuberculose en France de 1970 à 1989. *B E H*, 1989;3:10-11.
- REICHMAN LB, HERSHFIELD ES. Tuberculosis. A comprehensive international approach. Dekker, New York, 1993;66:1-752.
- RENAULT P, CHRETIEN J. La tuberculose des bronches. Maloine, Paris, 1954;1-243.
- RIST E. La tuberculose. Armand Colin, Paris, 1939, 1-372.
- RIST E. Les symptômes de la tuberculose pulmonaire. Masson, Paris, 1943;1-595.
- ROBERTS GD, KONEMAN EW, KIM YK. *Mycobacterium*. In: BALOWS A, HAUSLER JR. WJ, HERRMANN KL, ISENBERG HD, SHADOMY HJ. Manual of clinical microbiology, American Society for Microbiology, Washington, 1991;304-39.
- ROBIZTZEK EH, SELIKOFF IJ, ORNEISTEIN GG. Chemotherapy of human tuberculosis with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *Q Bull Seaview Hosp*, 1952;13:27-51.
- RONCORONI AJ, HUCHON GJ, MANUEL C. Pharmacokinetics of streptomycin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 1981;123:254.
- SAHN SA, LAKSHMINARAYAN S. Tuberculosis after corticosteroid therapy. *Br J Dis Chest*, 1976;70:195-205.
- SANDRON D, MARIN I, HUCHON G. Le traitement de la tuberculose pleuro-pulmonaire en 1985. *Ann Med Interne*, 1985;136:59-68.
- SCHAEFER G, ZERVOUDAKIS IA, FUCHS FF, DAVID S. Pregnancy and pulmonary tuberculosis. *Obstet Gynecol*, 1975;46:706-15.
- SCHARER L, SMITH JP. Serum transaminases elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid. *Ann Intern Med*, 1969;71:1113-20.

- SCHEINHORN DJ, ARGELILLO VA. Antituberculous therapy in pregnancy: risks to the fetus. *West J Med*, 1977;127:195-8.
- SCHLOSSBERG D. Tuberculosis. Springer-Verlag, New York, 1993;1-323.
- SCHOWENGERDT CG, SUYEMOTO R, MAIN FB. Granulomatous and fibrous mediastinitis -a review and analysis of 180 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1969;57:365-79.
- SIDDIQUI SH, LIBONATI JP, MIDDLEBROOK G. Evaluation of rapid radiometric method for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*, 1981;13:908-12.
- SIDDIQUI SH, HWANGBO CC, SILCOX V, GOOD RC, SNIDER DE. JR, MIDDLEBROOK G. Rapid radiometric methods to detect and differentiate *Mycobacterium tuberculosis/bovis* from other mycobacterial species. *Am Rev Respir Dis*, 1984;130:634-40.
- SMALL PM, SCHECTER GF, GOODMAN PC, SANDE MA, CHAIRSON RE, HOPEWELL PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1991;324:289-94.
- SNIDER DE, ROGOWSKI J, ZIERSKI M, BEK E, LONG MW. Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in six months: a cooperative study in Poland. *Am Rev Respir Dis*, 1982;125:265-67.
- SNIDER EE, CARAS GJ, KOPLAN JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA*, 1986;255:1579-83.
- SNIDER DE, HOPEWELL PC, MILLES J, REICHMAN LB. Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1987;136:492-6.
- TANI P, POPPINS H, MAKIYAYA J. Cortisone therapy for exsudative tuberculous pleurisy in the light of the follow-up study. *Acta Tuberc Scand*, 1964;44:303-9.
- TILLEMENT JP, HIRSCH A, CHRETIEN J. Effet inducteur de la rifampicine et des oestroprogestatifs. *Nouv Presse Med*, 1975;4:279-280.

- TRUFFOT-PERNOT C, GROSSET J. Bactériologie de la tuberculose. Med hyg, 1982;40:1493-1501.
- TRUFFOT-PERNOT C, JI B, GROSSET J. Activities of pefloxacin and ofloxacin against mycobacteria: *in vitro* and mouse experiments. Tubercle, 1991;72:57-64.
- TSUKAMURA M, NAKAMURA E, YOSHII S, AMANO H. Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280) on pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis, 1985;131:352-6.
- VINCENT V. Diagnostic bactériologique de la tuberculose : nouvelles perspectives. Ann Inst Pasteur Actualités, 1993;4:167-72.
- VERBIST L, MBETE S, VAN LANDUYT H, DARRAS T, GYSELEN A. Intermittent therapy with rifampicin once a week in advanced pulmonary tuberculosis. Chest, 1972;61:555-8.
- WAKSMAN SA, BUGIE E, SCHATZ A. Isolation of antibiotic substances from soil micro-organisms with special reference to streptothricin and streptomycin. Mayo Clin Proc, 1944;19:537-48.
- WEBER WW, HEN DW. Clinical pharmacokinetics of isoniazid. Clin Pharmacokinet, 1979;4:401-22.
- WEINSTEIN JH, HALLET WY, SARAUD AS. The absorption and toxicity of ethionamide. Am Rev Respir Dis, 1962;86:576-8.
- WEIR MR, THORNTON GF. Extrapulmonary tuberculosis. Experience of a community hospital and review of the literature. Am J Med, 1985;79:467-78.

Achévé d'imprimer sur les presses
d'Offset Service - 28500 VERNOUILLET



Universités francophones est la collection de l'Université des Réseaux d'Expressions Françaises (UREF). Cette dernière, qui fonctionne au sein de l'AUPELF comme une Université sans murs, a été choisie par le Sommet des Chefs d'Etat et de Gouvernement des pays ayant en commun l'usage du français comme l'opérateur privilégié du Sommet en matière d'enseignement supérieur et de recherche. Cette collection de manuels universitaires et d'ouvrages de référence s'adresse à tous les étudiants francophones. Elle est appelée à constituer une bibliothèque universitaire en langue française dont les ouvrages sont proposés à des prix modérés.

Prix public : 95 FF
Prix préférentiel UREF (Afrique, Asie, Amérique du Sud et Haïti) : 50 FF

59.4591.0