

Actinomycétales : Mycobactéries (genre *Mycobacterium*)

Les Mycobactéries sont des bactéries colorées de façon particulière par la coloration de Ziehl Neelsen. Elles sont très étudiées car responsables de deux graves maladies et d'une maladie "exotique" :

- la **tuberculose**,
- la **lèpre**,
- l'ulcère de Buruli, maladie tropicale négligée.

De nombreuses Mycobactéries commensales prennent une grande importance chez les immunodéprimés et surtout les sidéens.

Les Mycobactéries sont incluses, en 2003, dans la classification du [Bergey's](#), dans le phylum des **Actinobacteria**, la Classe III : *Actinobacteria*, sous-classe V *Actinobacteridae*, Ordre I : Actinomycétales, sous-ordre VI *Corynebacterineae*, famille IV des *Mycobacteriaceae*. Un seul genre : ***Mycobacterium***.

Les Mycobactéries sont donc proches des Corynebactéries. Ce n'est pas une surprise vu l'aspect des colonies de Corynebactéries...

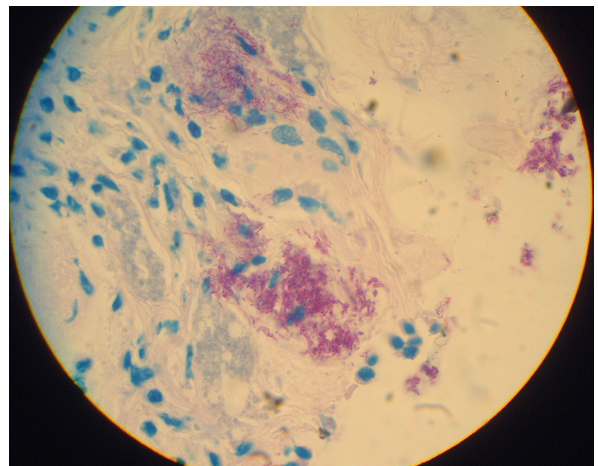
phylum XIV : Actinobacteria	Class III : Actinobacteria			
	sous-classe V Actinobacteridae	Ordre I : Actinomycétales		
		sous-ordre VI Micrococccineae		famille I des Micrococcaceae (genre <i>Micrococcus</i> , <i>Arthrobacter</i> , <i>Rothia</i> , <i>Stomatococcus</i> ...)
				famille V des Brevibacteriaceae (genre <i>Brevibacterium</i> ...)
				famille IX des Dermatococcaceae (genre <i>Dermacoccus</i> , <i>Kytococcus</i> ...)
				famille XI des Jonesiaceae (genre <i>Jonesia</i> ...)
		sous-ordre VI Corynebacterineae		famille I des Corynebacteriaceae (genre <i>Corynebacterium</i>) famille IV des Mycobacteriaceae (genre <i>Mycobacterium</i>) famille V des Nocardiaceae (genres <i>Nocardia</i> , <i>Rhodococcus</i>)
		sous-ordre XI Streptomycineae		famille puis genre <i>Streptomyces</i> etc
		Ordre II : Bifidobacteriales		famille I des Bifidobacteriaceae (genres <i>Bifidobacterium</i> , <i>Gardnerella</i>)

1. LA COLORATION DE ZIEHL-NEELSEN ET À L'AURAMINE

Principe du ZIEHL

Les bactéries sont colorées fortement par la **fuchsine phénolée concentrée** à CHAUD (ou de préférence à FROID). Elles sont ensuite décolorées par l'ÉTHANOL puis par un ACIDE fort. Une contre-coloration par le Bleu de méthylène est réalisée pour colorer les autres bactéries.

Dans ces conditions certaines bactéries ne sont pas décolorées : elles apparaissent roses : elles sont dites **AAR (acido-alcool-résistantes)**.

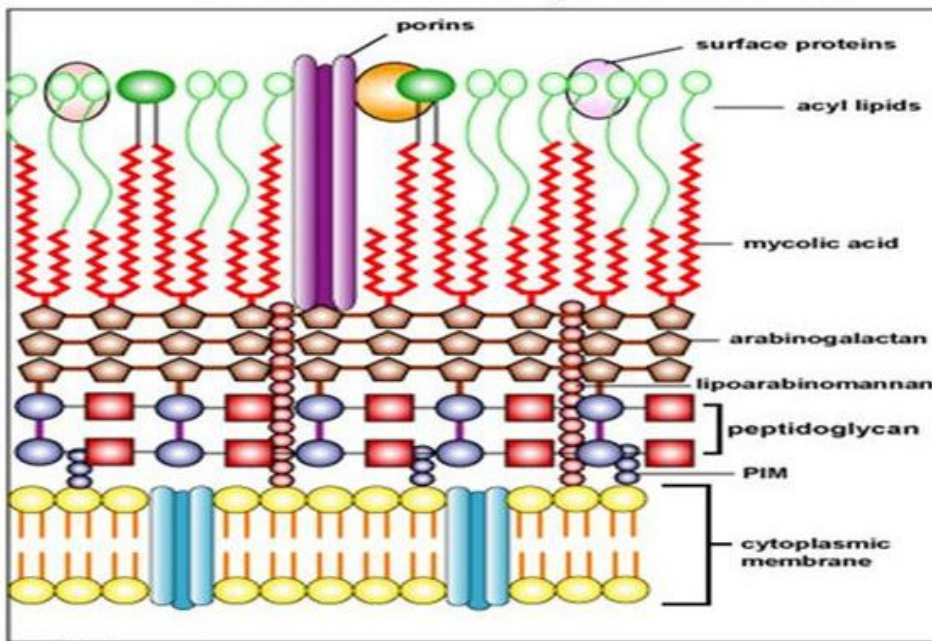


Paroi et Causes de l'AAR

(voir Médecine et maladies infectieuses n°1996-11 et Précis de bactériologie clinique)

La structure de la paroi des Mycobactéries est particulière et peut être représentée ainsi :

Cell wall of mycobacteria



Dr. VRK Women's Medical College

Le squelette de la paroi est composé de **peptidoglycane** relié de façon covalente à un hétéroside, l'**arabinogalactane**, lui même estérifié par des **acides mycoliques**, acides gras particuliers à très longue chaîne (76 à 90 atomes de C, alpha ramifiés, bêtahydroxylés, avec des cycles propane...). Difficile de savoir quelle est la nature de la liaison entre les acides mycoliques et le pôle hydrophile représenté sur le schéma.

Ils forment alors des CIREs. La présence de ces cires de mycolates (60 à 90 atomes de C) d'arabino-galactane dans la paroi fixés sur le peptidoglycane est la cause de l'AAR par :

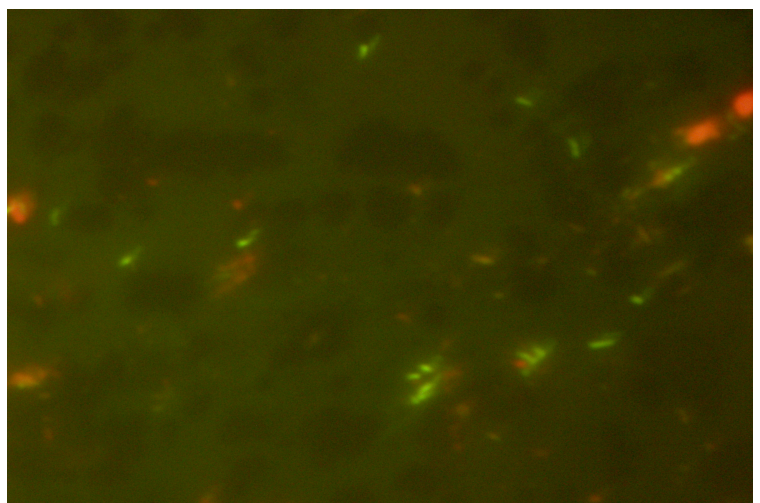
- **L'hydrophobie importante** qui rend difficile la pénétration des agents colorants et décolorants.
- **La fixation de la Fuchsine sur les acides mycoliques**, fixation qui retiendrait de plus la fuchsine qui a pénétrée dans le bacille.
- **La couche externe, sorte de capsule**, est de composition et structure forts complexes. On estime aujourd'hui qu'il y a :
 - **une couche externe constituée de polysides et de protéines** (dont une alanine déshydrogénase) et de quelques lipides (lipoprotéines ?)
 - **une couche interne beaucoup plus riche en lipides**

Un autre facteur, le **Cord Factor** (dimycolinate de tréhalose) semble avoir un rôle dans la formation des amas particuliers de *Mycobacterium*. Il est situé plutôt vers l'intérieur (en tout cas pas en surface).

Coloration à l'auramine

À la place de la fuchsine, on peut utiliser aussi l'auramine, molécule fluorescente à 434 (ou 370) nm, avec ou sans chauffage.

Au microscope à fluorescence, on recherchera très facilement les bacilles fluorescents surtout sur les frottis pauvres (paucibacillaires). Il faudra toutefois confirmer par Ziehl en raison de faux positifs.



2. LA CULTURE DES MYCOBACTÉRIES

La culture des Mycobactéries est :

- **parfois très facile sur GO...** pour des Mycobactéries pathogènes opportunistes,
- **lente et difficile sur milieux spéciaux** pour les Mycobactéries de la tuberculose (G = 20 heures),
- **impossible in vitro** pour la Mycobactérie cause de la lèpre.

Une des causes de la lenteur de la multiplication est le faible nombre de copies des gènes de RNA ribosomiaux.

Les milieux utilisés pour les Mycobactéries de la tuberculose incluent des inhibiteurs de la flore associée qu'un **prétraitement** limite.

Ce sont :

- **la pomme de terre glycinée et billée**
(milieu a priori peu riche mais permettant la culture...)
- **le milieu de Lowenstein-Jensen** :
 - ions minéraux (phosphate de K, sulfate Mg, citrate Mg)
 - asparagine : C, N
 - glycérol : C (glycérol = glycérine = propane-triol)
 - féculé de pomme de terre : C
 - vert malachite agent inhibiteur de... nombreuses bactéries !
 - oeufs entiers qui assurent le durcissement et apportent des nutriments nombreux.
- **le milieu de Coletsos** :
 - ions minéraux
 - asparagine
 - glycérol
 - féculé de pomme de terre
 - vert malachite agent inhibiteur
 - oeufs entiers qui assurent le durcissement.
 - pyruvate
 - glutamate
 - cendres d'antracites
 - micronutriments minéraux (titane, gl ...)
 - osséine (collagène de l'os)
- **le milieu de Coletsos additionné de pulpe d'organes de singe**
- **bouillon de Dubos au Tween 80** pour les subcultures
(ions minéraux, caséine hydrolysée, glucose, Sérum albumine bovine, Tween 80 ...)
- **des milieux synthétiques transparents très coûteux** baptisés **7H10 et 7H11**
Ces milieux contiennent : ions minéraux, glucose, fraction de Sérum albumine bovine, AA, pyruvate, catalase... Ils sont incubés sous CO₂.
- **des milieux liquides**

Les *Mycobacterium tuberculosis* forment des colonies en chou-fleur dites eugoniques contrairement à celle de *M. bovis* (dysgoniques).

Elles peuvent être lisses (*M. canettii*).



Étuve avec les tubes de Lowenstein Jensen (Hôpital) - Tubes de *M. tuberculosis*

3. LA TUBERCULOSE OU PHTISIE (PULMONAIRE)

3.1. Introduction

La maladie

C'est une maladie extrêmement grave et répandue caractérisée par une **grande fatigue**, une **fièvre au long cours** et le plus souvent **une toux persistante**. C'est le grand fléau infectieux du XIX^e dont la régression est d'abord liée à l'amélioration des conditions de vie. La tuberculose est donc **la maladie de la misère ou un excellent indicateur de misère** ("*maladie cliniquement évitable mais socialement entretenue*" d'après les Professionnels de Seine-Saint-Denis).

Actuellement, la recrudescence mondiale de la tuberculose est en partie liée au **sida**. On considère qu'il y a aujourd'hui, en 2005, **9 millions de nouveaux malades avec 2 millions de morts dans le Monde par an**. Parmi les 2 millions de morts, 0,2 million étaient porteurs du HIV. (Le Monde 24 mars 2007). En 2014, 10 millions de personnes dont 1 million d'enfants ont développé une tuberculose. 12 % étaient HIV +.

1,5 millions de personnes sont mortes de tuberculose.

0,5 million de personnes ont développé une tuberculose multirésistante.

Le taux de mortalité a chuté de 47 % entre 1990 et 2015.

Porteurs et porteurs asymptomatiques

1,5 à 2,1 milliards de personnes seraient porteuses de la bactérie ou 1/3 de la population mondiale (Prévalence). On considère qu'au cours des cent dernières années, 100 millions de personnes sont mortes de tuberculose.

Prévalence la maladie

Dans le monde, la prévalence de la tuberculose contagieuse peut être la suivante (données OMS - La Recherche n°363 - avril 2003 et autres sources) :

- Afrique subsaharienne : 300 cas pour 100 000
- Asie (y compris Russie) : 100 cas pour 100 000
- Amérique latine : 25 à 50 cas pour 100 000
- Pays développés : 1 à 25 cas pour 100 000 (11 en Europe de l'Ouest).

En France

- En 1998, 10 253 nouveaux cas et 725 morts officiels.
- En 2002, 6322 cas. La mortalité a, grâce aux traitements, fortement diminuée.
- 12,8 à 15,8 cas par an pour 100 000 habitants (soit 9500 cas) atteignant 50 % d'étrangers. (55/100 000 en région parisienne).
- 6 % des tuberculeux sont séropositifs pour le HIV.
- En 2003, la répartition des tuberculeux selon le statut, est en incidence pour 100 000 de 5,3 pour les autochtones, 31,1 pour les natifs du Maghreb, 178 pour les natifs d'Afrique subsaharienne.
- L'évolution de l'incidence en France métropolitaine est une décroissance régulière de 60 pour 100 000 en 1972 à 10 en 2003. Toutefois une stagnation est constatée depuis 1997.
- Les formes cliniques sont en 2002 : 72 % de pulmonaires, 27 % extrapulmonaires (1 % non renseignés). 117 méningites tuberculeuses ont été diagnostiquées.
- Dans le monde, en 2014, 10 millions de personnes dont 1 million d'enfants ont développé une tuberculose. 12 % étaient HIV +.
1,5 millions de personnes sont mortes de tuberculose.
0,5 million de personnes ont développé une tuberculose multirésistante.
Le taux de mortalité a chuté de 47 % entre 1990 et 2015.

En Russie et ex URSS : la recrudescence dans les pays issus de l'ex URSS est très préoccupante. On atteint en 1996 des incidences de 75,6 cas pour 100 000 habitants en Russie, de 194,7 en Géorgie, de 105,9 en Roumanie. (voir Le Monde du jeudi 25 mars, données issues de Eurosurveillance vol-3-Nov 1998).

S'ajoute le nombre important de multirésistances."

Hommes et femmes célèbres atteints par la tuberculose

Quelques hommes ou femmes célèbres ayant eu la tuberculose : **Molière, Frédéric Chopin, Sarah Bernhardt, Albert Camus, Franz Kafka, André Gide, Simone Weil...**

Pour illustrer le problème de la tuberculose avec des exemples familiaux, mon père a fait une tuberculose vers 1949 au retour de l'occupation en Autriche dans des conditions sanitaires d'après guerre. Il a été soigné par "gavage" dans un sanatorium car les antibiotiques n'étaient pas encore disponibles et que l'on pensait au rôle favorisant de la malnutrition dans la tuberculose. Un de ses fils, marin sur un bateau militaire, a contracté une tuberculose vers 1970 et a été soigné par perfusion de grandes quantités d'antibiotiques dans un sanatorium de Briançon. Il était vacciné par BCG bien évidemment !



Incidence de la tuberculose (Biofutur 2007)

Texte (adapté de Bactériologie médicale Flammarion)

HISTOIRE DE LA MALADIE

Connue depuis l'antiquité sous le nom de **phtisie**, vocable qui englobait de nombreuses autres affections graves où l'on observait un amaigrissement et dépérissement, elle ne donna lieu à de sérieuses études anatomiques qu'au XVIII^{ème} siècle où Jacques DUBOIS (connu sous le nom de "Sylvius") et Morton identifièrent les "**tubercules**".

Au siècle suivant, son allure devenue véritablement épidémique, en raison des **conditions économiques nouvelles** résultant du développement du machinisme et de l'exode des campagnards vers les villes, incita à de nombreuses recherches : Bayle proposa de la définir, non plus par l'état phtisique, mais par la constatation des tubercules. La méthode anatomo-clinique de Laënnec le conduisit à admettre que les lésions tuberculeuses pouvaient se présenter sous deux formes:

- - l'une caractérisée par la présence de tubercules,
- - l'autre à type d'"infiltrations".

Désirant trouver un test histologique, Virchow décrit " le follicule tuberculeux ", mais il était ainsi amené à éliminer la pneumonie caséeuse.

VILLEMEN (1865), par la méthode expérimentale, rétablit l'unité de la maladie en prouvant l'inoculabilité au jeune lapin de tous les produits tuberculeux, non seulement ceux de la phtisie vulgaire, mais encore de la matière infiltrée de la pneumonie caséeuse, des pus ganglionnaires dits scrofuleux, et aussi ceux de la " pommelière des bovidés ". Ainsi devenait évidente la **contagion de la tuberculose**, dont la raison allait être trouvée par l'identification du bacille de Robert KOCH.

CULTURE DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS : HISTORIQUE

En 1882, **KOCH** obtint la culture sur **sérum de boeuf coagulé**; mais, sur ce milieu, elle est si mauvaise que Robert Koch avait douté que la culture puisse jamais apporter une notion importante dans l'étude de la maladie

En 1887, **NOCARD et ROUX** montrèrent l'intérêt de l'adjonction de **glycérine** à 5 % (= **glycérol**).

En 1888, **PAWLOWSKY** recommanda l'emploi de la pomme de terre, qui, une fois glycinée, représente un milieu très favorable.

En 1899, **BEZANÇON et GRIFFON** mirent au point la **gélose glycinée au sang de lapin**, puis en 1903, en même temps d'ailleurs que Dorset et Lubenau, la **gélose glycinée au jaune d'oeuf**. (glycériné = glycérolé)

Quel que soit le milieu, la présence de germes d'infection secondaire rend difficile la culture.

Les bactériologistes s'ingénierent donc, soit à les supprimer, soit à empêcher leur pullulation sans gêner le bacille de KOCH.

Pour **éliminer la flore contaminante du produit pathologique**, **SPENGLER** (1900) proposa les vapeurs de formol (méthanal), **UHLINHUT** (1909) l'adjonction d'eau de Javel et de soude, **PETROFF** comme **BEZANÇON et PHILIBERT**, la lessive de soude, qui assure de plus l'homogénéisation du produit et permet la centrifugation; enfin, en 1924, **LOWENSTEIN** conseilla le traitement par l'acide sulfurique et la soude.

Pour inhiber la pullulation des germes secondaires qui persistent, on eut recours à l'incorporation au milieu de produits qui ne gênent pas la multiplication du bacille de Koch: violet de gentiane (**PETROFF**), **vert malachite** (**LOWENSTEIN**)- la pénicilline peut rendre le même service, et aussi le **teopol** (**TISON**).

LA TUBERCULINE : DÉCOUVERTE

En 1882, **KOCH** montrait que l'inoculation des bacilles de Koch au cobaye déterminait la lésion que nous étudierons sous le nom de chancre d'inoculation; en 1890 il reconnaissait que si, à un cobaye ayant présenté ce chancre, on réinoculait à nouveau des bacilles de Koch, la lésion de réinoculation présentait un aspect différent et une évolution tout autre; nous verrons qu'à cette réaction autre (à cette réaction " allergique ") fut donné le nom de phénomène de KOCH.

Cherchant à comprendre les raisons du phénomène, KOCH reconnut que des bacilles de Koch, tués par la chaleur, étaient, lors de la réinoculation, tout aussi bien que des germes vivants, capables de le déterminer.

Ainsi fut-il amené à penser que le phénomène était dû à un poison (toxine) élaboré par le germe.

Pour définir quel était ce poison, il essaya de le mettre en évidence dans le filtrat d'une culture en bouillon glyciné du germe; de fait, le cobaye antérieurement tuberculisé s'avéra bien sensibilisé à ce filtrat, qui ne provoquait rien chez un cobaye neuf. A ce filtrat contenant l'hypothétique poison, à cette "lymphe" que Koch pensait devoir être douée de propriétés curatives, fut donné le nom de **tuberculine**.

3.2. La bactérie ou le complexe tuberculosis

Taxonomie

Les bactéries classiques du complexe tuberculosis

Les bactéries provoquant la tuberculose sont extrêmement proches du point de vue génomique (plus de 99,9 % d'identité !) mais on distingue historiquement trois genres de Mycobactéries tuberculeuses atteignant l'homme ou bacille de Koch (1882) conservés aujourd'hui :

- ***Mycobacterium bovis*** (1902) dans 1 % des cas français. L'origine peut être animale (bovien en particulier) y compris des animaux sauvages (cervidés, gnous...)
- ***Mycobacterium tuberculosis*** (1882) dans 99 % des cas français, bactérie strictement humaine, parfois improprement appelée ***M. hominis***.
- ***Mycobacterium africanum*** (1968) en Afrique de l'Ouest essentiellement qui possède des caractères intermédiaires avec les deux autres espèces et une grande variabilité.

Le terme de ***Mycobacterium tuberculosis*** est souvent utilisé comme synonyme des trois précédents. Cette confusion taxonomique est regrettable mais difficile à éviter dans la mesure où l'on ne veut pas introduire de trouble dans l'esprit des médecins concernés au premier chef par un changement de terminologie pouvant entraîner une confusion. On pourrait parler de ***Mycobacterium tuberculosis*** pathovar ***bovis***, ***Mycobacterium tuberculosis*** pathovar ***hominis***, ***Mycobacterium tuberculosis*** pathovar ***africanum***.



Robert KOCH

Autres bactéries du complexe tuberculosis

(données de **Revue française des laboratoires (RFL) n°496 (novembre 2017)**)

On peut ajouter au complexe des Mycobactéries tuberculeuses *M. canetti* et surtout *M. microti*, responsable de la tuberculose de certains rongeurs mais généralement non pathogènes chez l'homme et même utilisé comme vaccin.

La liste des genres du complexe tuberculosis s'établit donc :

- *M. tuberculosis* (1882 – Robert Koch)
- *M. bovis*
- *M. bovis* variété BCG
- *M. africanum*
- *M. canettii*
- *M. caprae*, *microti*, *pinnipedii* (tuberculoses essentiellement animales)

Quelques précisions sur *Mycobacterium canettii*

- Bactérie découverte en 1969 chez un malade atteint de tuberculose
- Cette tuberculose n'est pas transmise par les expectorations et probablement acquise par voie digestive.
- Trouvée essentiellement dans la corne de l'Afrique (Afrique de l'est), en particulier à Djibouti.
- Bactérie du complexe possédant le plus grand génome.
- Colonies lisses contrairement aux autres *M.* du complexe

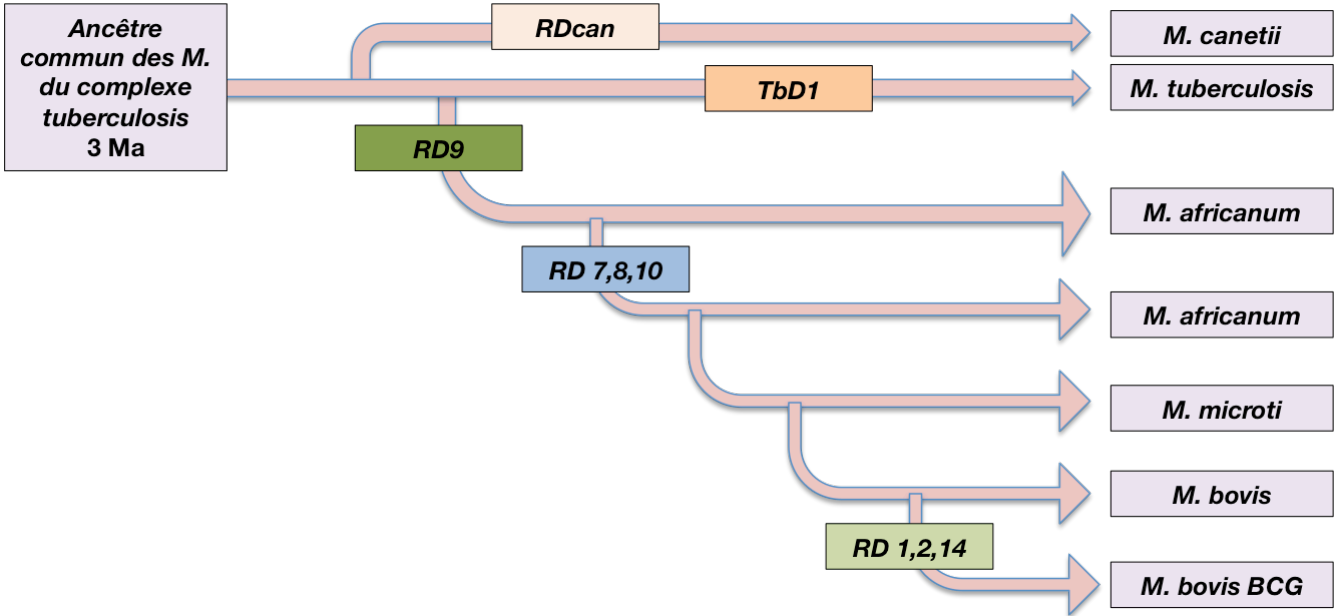
Philogénie du complexe tuberculosis

(données de **Revue française des laboratoires (RFL) n°496 (novembre 2017)**)

Un certain nombre de zones du génome ont été identifiées et nommées régions de différence (RD) suivi d'indices.

La **figure suivante** montre les différentes mycobactéries du complexe et leur filiation. Elle résulte essentiellement d'une série de délétions permettant d'établir cette filiation. L'ancêtre semble être *M. canettii* avec une simple délétion (RDcan). *M. tuberculosis* perd TbD1. Les autres bactéries du complexe perdent RD9 puis d'autres RD. La souche de BCG est celle de l'Institut Pasteur.

Du point de vue phylogénétique, on a pu montrer la relation entre les différentes bactéries du complexe :



Paléomicrobiologie des Mycobactéries

(données de **Revue française des laboratoires (RFL) n°496 (novembre 2017)**)

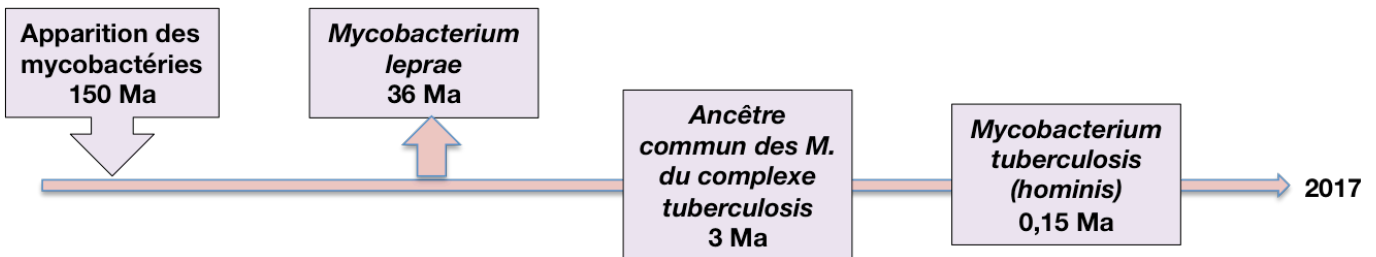
Pour établir ces données "historiques", qui restent, bien entendu, à confirmer et d'une grande incertitude vu les techniques utilisées et le manque de fossiles..., les techniques mises en œuvre sont les suivantes :

- Étude des **lésions osseuses** caractéristiques de la tuberculose (mal de Pott) dans des squelettes humains ou animaux
- Recherche de **DNA** dans les os avec :
 - o Du séquençage après amplification
 - o L'utilisation de puces DNA porteuses de nombreuses séquences caractéristiques.
- Analyse chromatographique des **acides mycoliques**

Les données biologiques sont confrontées aux données historiques et aux différentes hypothèses faites quant aux populations humaines, en particulier leur origine pour *Homo sapiens sapiens*, en Afrique de l'Est.

Un exemple intéressant : *M. tuberculosis hominis* est retrouvé dans des momies en Amérique du Sud, montrant que la tuberculose existait avant 1492 et que la bactérie a donc été transportée lors des migrations de populations asiatiques vers l'Amérique par le détroit de Béring.

La figure suivante montre les relations entre les différentes Mycobactéries.



Caractéristiques

Ces bactéries sont des bacilles de 2-5 µm sur 0,3 µm, non capsulé (?), non sporulé.

Elles sont aérobies strictes, parfois microaérophiles à l'isolement.

Elles sont très résistantes à l'état desséché, quelques années !

Le génome a été entièrement séquencé : *M. tuberculosis* a un "chromosome" circulaire de 4 411 529 paires de bases (GC% = 65,6), 3924 gènes. Un gène particulier semble essentiel au pouvoir pathogène chez l'homme, gène absent chez le BCG et *M. microti*. Il s'agit d'un gène codant pour une **protéine ESAT-6**, sécrétée par la bactérie et déclenchant une **forte production d'INF-Gamma (une autre source dirait l'inverse & car INF Gamma active les macrophages)**.

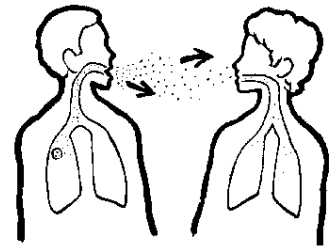


3.3. Mode de contamination

La contamination est **essentiellement due à la libération des bacilles à partir des cavernes : ils sont alors éliminés par les "postillons" et les crachats.**

Le **lait** peut aussi transmettre la tuberculose mais en France on peut considérer ce mode comme disparu. Il y a en 1999 (Le Monde 15 juillet 99) environ 400 bovins atteints sur un cheptel de 21 000 000 de bêtes. Une polémique importante est toutefois en cours sur la commercialisation de viande de bovins tuberculeux anglais sans qu'il soit possible de préciser s'il s'agit de simples soupçons de tuberculose bovine ou de cas prouvés. La contamination des bovins peut être liée à un réservoir animal : le blaireau. Il contamine aussi le renne et le bison.

Le faible nombre de cas de tuberculose à *M. bovis* tend à montrer que cette voie de contamination est très certainement pratiquement nulle, et ce d'autant que les malades sont souvent des personnes âgées chez lesquelles on peut imaginer une reviviscence d'une contamination très ancienne.



(image captée sur un site internet (New York City ?))

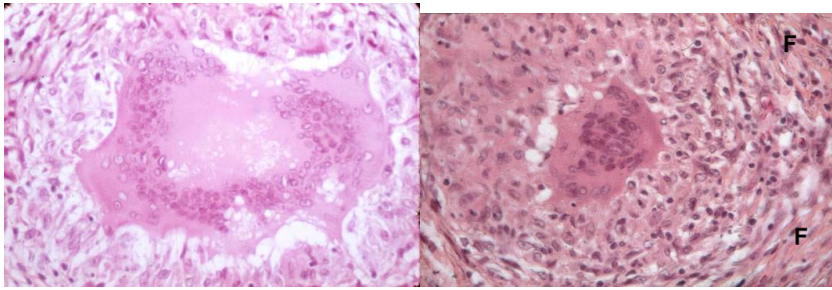
3.4. La maladie

- **primo-infection** :
 - **chancre d'inoculation**

Les bacilles inhalés (même en nombre extrêmement faible jusqu'à 1), par l'intermédiaire des "gouttelettes de Flugge", se fixent dans un lobe pulmonaire : c'est le **chancre d'inoculation**. La réaction inflammatoire amène des macrophages dans lesquels les bacilles vont se multiplier et qu'ils vont détruire pour en atteindre d'autres. Les récepteurs des macrophages fixant les BK sont ceux du complément, de la transferrine... Le bacille apporte ou utilise une protéine particulière, TACO, pour provoquer l'inhibition de la fusion entre phagosome et lysosome. Il est aussi capable de limiter l'acidification due à la pompe à protons du phagosome.
 - **adénopathies**

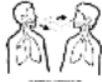
Ils vont se disséminer vers les ganglions (adénopathies) puis vers l'ensemble de l'individu. Dans tous les cas, le sujet infecté développe une **hypersensibilité cellulaire à la tuberculine** (donc au bacille). Il y a donc activation de LT Tueurs.
 - **formation de follicules**

Les macrophages sont alors stimulés de façon plus efficace contre les bacilles qu'ils vont attaquer. Ils se transforment en cellules multinucléées (cellules géantes) qui entourent le chancre d'inoculation formant un **follicule ou granulome** où a lieu la "caséification" (nécrose solide comme dans le fromage) sous l'action du TNFalpha. L'ensemble des follicules forme une **formation tuberculoïde** visible macroscopiquement. Les follicules s'entourent d'une **capsule**. L'individu se défend donc, comme souvent, en confinant le microorganisme pathogène.



- Les bacilles sont généralement tués, en particulier par **manque d'oxygène**, mais peuvent rester à l'état quiescent dans les follicules, situation relativement fréquente avec les pathogènes.
- L'évolution ultérieure peut se faire soit vers une guérison spontanée, avec stérilisation totale et guérison acquise, soit vers la maladie elle-même, rarement précoce :
- **maladie** :
 - Elle correspond au **réveil des bacilles quiescents**. Chez certains malades, au niveau pulmonaire, le caseum du follicule se ramollit, sous l'action de facteurs inconnus provoquant une **réaction cellulaire (HS de type IV) exagérée**, créant la caverne par évacuation du contenu liquide dans le poumon. Les lymphocytes tueurs activés favorisent la destruction des macrophages infectés et accentuent la taille des cavernes. Les bacilles, retrouvant une bonne oxygénation se multiplient activement et en dehors des cellules. La guérison est rare à ce stade (1/3 des cas où il y a guérison ou stabilisation) et le malade est extrêmement infectieux. Chez 1/3 des malades, la mort survient en quelques années, et le dernier tiers en 10 à 15 ans. L'immunodépression, et en particulier le sida, est un facteur déclenchant et aggravant. Chez les sidéens, l'absence de réaction lymphocytaire T empêche la formation du granulome et limite l'activation des macrophages provoquant une dissémination importante du bacille.
 - Chez d'autres malades, la **stérilisation est totale et la guérison acquise**.

Chancres d'inoculation



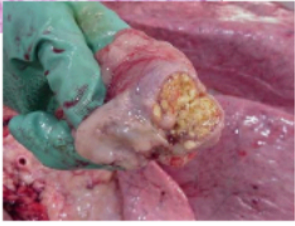
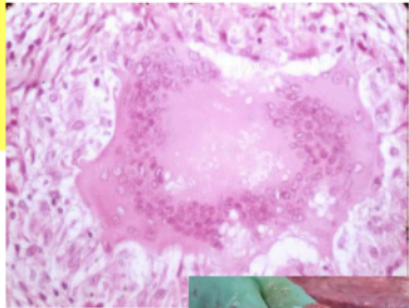
Les bactéries inhalées atteignent les **poumons**. Elles se déposent et de multiplient au niveau des **alvéoles pulmonaires**. La réaction inflammatoire locale amène des **macrophages alvéolaires**. Les bactéries sont phagocytées mais **se multiplient dans le phagosome**, lysent la cellule et infectent d'autres macrophages. Une diffusion par les ganglions et le sang est possible.

Formation de FOLLICULE et TUBERCULE

Dans 30 % des cas l'infection se poursuit.
 Dans 5 % de ces 30 % (soit 1,5 %), une tuberculose précoce s'installe mais dans 95% des cas (soit 28,5 %) l'infection est contenue : l'hypersensibilité au bacille, révélée par la tuberculine, rend les macrophages plus efficaces. Ils forment des **cellules géantes multinucléées (syncytiums)** entourant le chancre d'inoculation : c'est la formation de **follicules ou granulomes** contenant un **caséum solide**. L'ensemble des follicules donne une formation tuberculoïde ou **tubercule**.
 Au sein de ces tubercules, les bacilles peuvent être présents en faible quantité mais quiescents, donc vivants.

Dans 70 % des cas, les macrophages éliminent finalement les bactéries après une infection limitée, la **PRIMOINFECTION tuberculeuse**. Les lésions pulmonaires, liées à l'action des LT cytotoxiques tuant les macrophages infectés, sont limitées mais les ganglions peuvent avoir été contaminés par les macrophages infectés et une bactériémie est possible.

GUÉRISON



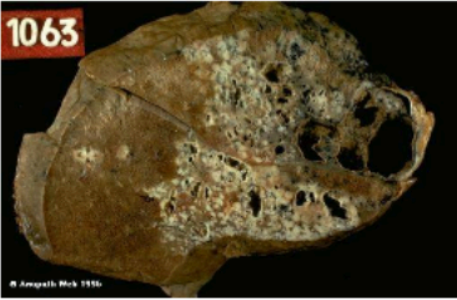
Liquéfaction du CASÉUM

Au sein de ces tubercules, une **liquéfaction, la caséification** (comme du fromage), peut se produire après une **LATENCE** plus ou moins longue. Fréquence ?

Dans la plupart des cas (90 % des 95 %),
 • soit la caséification ne se produit pas,
 • soit les macrophages détruisent les bacilles issus de la caséification : le processus pathologique s'arrête

GUÉRISON

Dans quelques cas (5 % des 95 %), le processus pathologique redémarre avec destruction du poumon par les phénomènes d'hypersensibilité exagérée qui tentent de lutter contre le bacille.



CAVERNE CONDUISANT À LA MORT

1000 exposés	
700 pas d'infection	300 infectés
285 infection contenue	15 infection précoce
270 pas d'infection	15 infection tardive (réactivation)

15 infection précoce
 15 infection tardive (réactivation)

Représentation de l'évolution de l'infection selon les individus dans la durée (les valeurs concernent probablement des pays développés)

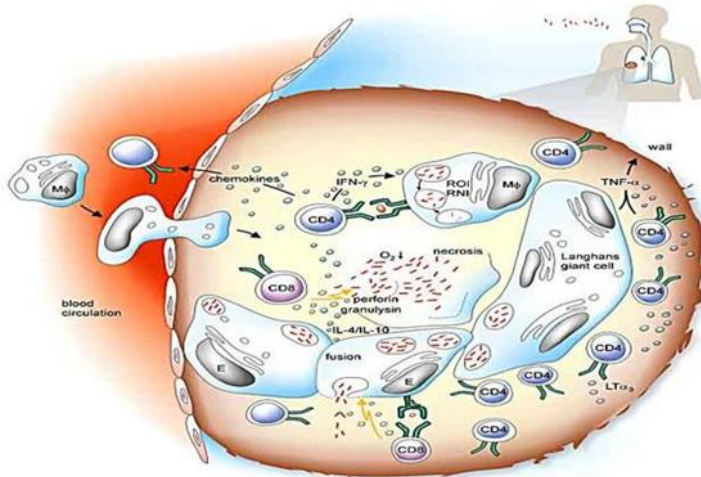
- **autres localisations :**

Les bacilles tuberculeux peuvent se développer dans de très nombreux tissus. On trouve en particulier des localisations, **dans environ 22 % des infections, au niveau des plèvres** (enveloppes du poumon), du rein, des articulations, des organes génitaux, du péricarde, du cerveau (méningite tuberculeuse), des os (mal de **Pott**)...

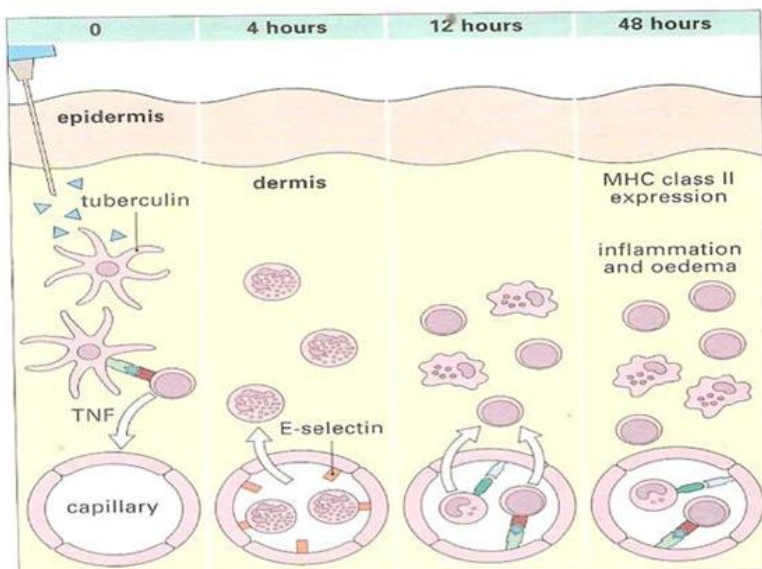
COMPLÉMENTS

Compléments glanés sur internet à analyser !!! (Dr. VRK Women's Medical College)

Tubercle or granuloma formation in tuberculosis



TUBERCULIN TYPE DTH



3.5. Le diagnostic

Le diagnostic se fera par :

- la **détection des cavernes** (ou une image louche) chez le malade (**radiologie**)
- la détection de l'**hypersensibilité à la tuberculine** extraite de la paroi du bacille
- la **mise en évidence des BK dans les produits pathologiques** par la ation de Ziehl ou l'auramine, puis leur isolement et identification.

La détection de l'allergie tuberculinique peut être faite à l'occasion de contrôles systématiques alors que les deux autres techniques seront orientées par le diagnostic clinique : toux persistante, asthénie, fièvre... ou encore par la

découverte de cas dans l'entourage. La radiographie systématique autrefois la règle est aujourd'hui beaucoup moins pratiquée car le bénéfice par rapport au risque de tumeurs induites est réduit.

Culture

Les produits (crachats par ex.) seront homogénéisés et décontaminés (grâce à l'hydroxyde de sodium et L-cystéine ou hydroxyde de sodium et le lauryl sulfate) afin de libérer les mycobactéries des particules purulentes et d'éliminer un maximum de bactéries. La centrifugation permet une concentration des bactéries. Le laurylsulfate ne permet pas la réalisation d'amplifications géniques.

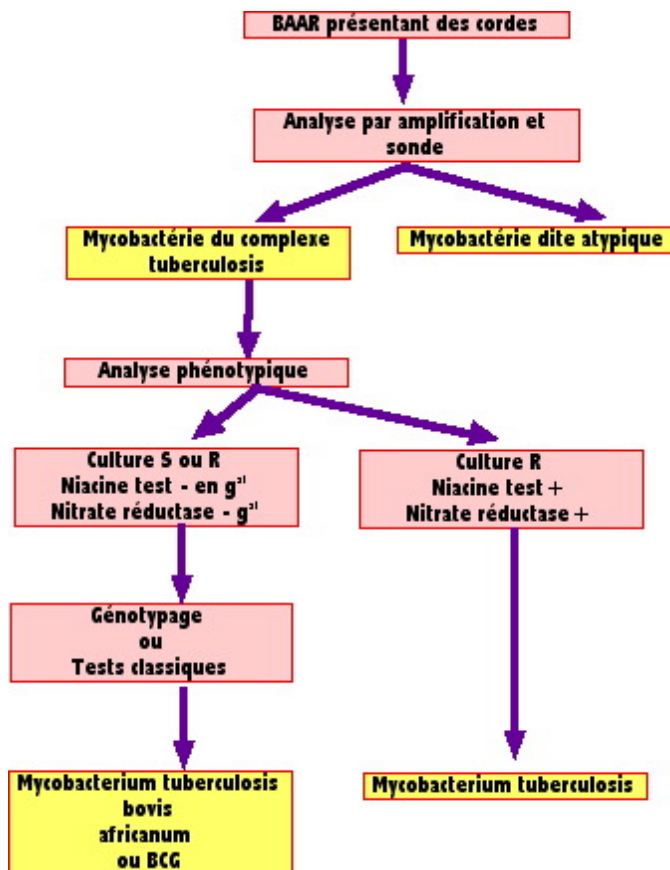
Cette culture est très lente (jusqu'à un mois), se fait en aérobiose sur les différents milieux évoqués. Les milieux liquides sont plus sensibles avec une détection par émission de $^{14}\text{CO}_2$, de fluorescence ou de modification de couleur d'un colorant.

Tests

Un certain nombre de **tests** sont réalisables :

- **Niacin test** qui consiste à apprécier la quantité de niacine (acide nicotinique) produit. L'acide nicotinique réagit avec le bromure de cyanogène et l'aniline pour donner une coloration jaune sous l'action de la lumière. De l'ammoniac est ajouté pour arrêter la production d'un gaz lacrymogène (HBr ?).
- **La Nitrate réductase**
- **La catalase** qui est, pour *Mycobacterium tuberculosis*, détruite par chauffage à 68 °C durant 20 minutes et dont on apprécie l'activité en faible, moyenne, forte.

Organigramme d'identification (**Au point de départ, des BAAR en cordes sont observés, d'allure tuberculeuse**)



Amplification génique et mise en évidence

Il est possible de réaliser une recherche spécifique de DNA de BK par **amplification génique** mais le **seuil de détection est proche de celui de la coloration** :

- addition d'amorces spécifiques puis amplification du DNA
 - coupure du DNA produit par des enzymes de restriction, électrophorèse, fixation d'une sonde marquée spécifique de gènes du BK
- Cette technique permet éventuellement la détection de gènes de résistance aux antibiotiques de la souche testée grâce à des sondes spécifiques.

Complément sur l'amplification génique :

1. méthode bioMérieux

La technique permet l'amplification du **RNA 16S** et sa mise en évidence par chimioluminescence par hybridation avec une sonde DNA. La spécificité est apportée par l'amorce d'amplification et la spécificité de la détection.

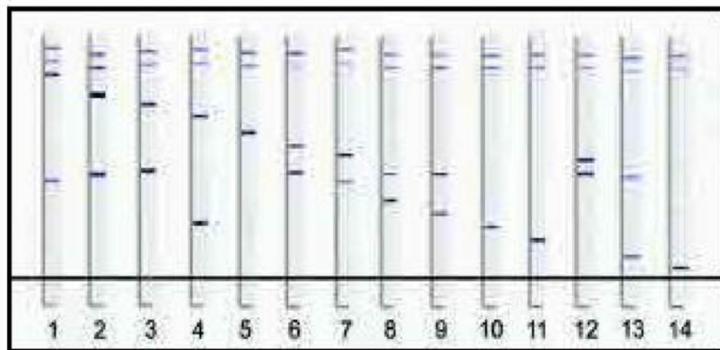
- extraction des RNA 16S de la culture,
- hybridation avec une amorce incluant une séquence promoteur de la RNA polymérase,
- formation du cDNA grâce à la transcriptase réverse
- de nombreux RNA neufs sont formés par la RNA polymérase et sont repris par l'amplification précédente.
- des sondes DNA marquées par un ester d'acridium permettent la détection (chimioluminomètre) avec hybridation DNA-RNA

2. méthode GenoType®Mycobacterium

La procédure complète comporte trois phases :

- extraction de l'ADN à partir de la culture d'une mycobactérie,
- amplification à l'aide d'amorces biotinylées, et détection de l'ADN amplifié par hybridation inverse :
 - dénaturation chimique de l'ADN amplifié,
 - hybridation des amplicons simples brins biotinylés aux sondes pré-immobilisées sur la membrane,
 - lavage stringent et enfin
 - addition d'un conjugué streptavidine / phosphatase alcaline suivie d'une révélation chromogénique.
- chaque bandelette est comparée aux abaques pour identifier la mycobactérie.

GenoType® Mycobacterium



Identifizierung von 13 Mykobakterien-Spezies mittels **GenoType® Mycobacterium** aus Kulturproben:

- 1: *M. avium*
- 2: *M. celatum*
- 3: *M. chelonae*
- 4: *M. fortuitum I*
- 5: *M. fortuitum II*
- 6: *M. gordonae*
- 7: *M. intracellulare*
- 8: *M. kansasii*
- 9: *M. malmhoense*
- 10: *M. peregrinum*
- 11: *M. phlei*
- 12: *M. scrofulaceum*
- 13: *M. tuberculosis complex*
- 14: *M. xenopi*

- Les signaux obtenus sont facilement et rapidement interprétés à l'aide d'une matrice fournie avec chaque trousse.

A travailler

Par biologie moléculaire

Elles sont fondamentales pour le diagnostic au vu de la durée de culture des Mycobactéries du complexe tuberculosis et peuvent être mises en œuvre sur le prélèvement.

Elles peuvent détecter la résistance à la rifampicine.

La plupart des techniques utilisent l'Amplification génique quantitative (PCR "en temps réel") Techniques PCR commercialisées (avec souvent un automate dédié) :

- Cobas TaqMan MTB Test® (Roche diagnostics)
- BD ProbeTec ET system® (Becton Dickinson)
- Xpert MTB/RIF® sur automate GenXpert® de Cepheid

Techniques sur bandelettes (hybridation après culture en général)

- Genotype MTBDR@plus
- MTBC®
- Mycobacterium CM® (Hain LifeScience)
- Inno Lipa® Rif.TB (Innogenetics) qui semble peu sensible Techniques d'amplification sans équipement spécifique :
- LAMP (*Loop mediated isothermal amplification*) techniques isotherme ne nécessitant pas de thermocycleur
- SAT (*Simultaneous amplification testing*) amplification isotherme du RNA avec détection en temps réel de la fluorescence.

3.6. Antibiogramme

L'**antibiogramme** pose de délicats problèmes en raison de la durée de la culture. On réalise l'ensemencement de milieux de LJ contenant l'antibiotique à la concentration idoine et une culture témoin.

Il est aussi possible de rechercher **les gènes connus de résistance par des méthodes génétiques** (sondes). C'est la méthode la plus efficace car elle permet de choisir beaucoup plus rapidement le traitement idoine.

3.7. Traitement

Avant les antibiotiques

Avant l'existence des antibiotiques, la mort des malades atteints de tuberculose en évolution était quasiment inéluctable. Les miracles de guérison spontanée étaient, à ce stade de la maladie rares sans être impossibles.

On utilisait essentiellement le repos à la montagne : les sanatoriums accueillait les malades, limitant la transmission des bacilles de Koch, apportant une alimentation abondante que l'on croyait efficace, et l'air de la montagne semblait favorable, éloignant les malades de conditions sociaux-économiques difficiles.



Lits dans un sanatorium

Avec les antibiotiques

En 1944, Waksman découvre la **streptomycine** qui s'avère, contrairement à la pénicilline dont la production commence en 1941-43, efficace contre la bacilles tuberculeux. D'autres antibiotiques apparaissent comme l'**Isoniazide** (INH ou Rimifon en 1952), le PAS (acide 4-aminosalicylique 1949, inutilisé aujourd'hui), l'**Éthambutol** (1962) et surtout la **Rifamycine** (Füresz, 1968) et la **Pyrazinamide** (1954, actif seulement sur les bacilles intracellulaires).

nom chimique	spécialité	Posologie à titre indicatif
Isoniazide (INH)	Rimifon®	5 mg/kg/j (adulte) 10 mg (enfant) pendant 6 mois
Rifampicine	Rifadine®, Rimactan	10 mg/kg/j (colore en rouge les urines) pendant 6 mois
Pyrazinamide	Pirilène®	15 à 30 mg/kg/j pendant les deux premiers mois
Éthambutol	Dexambutol, Myambutol	20 mg/kg/j pendant les deux premiers mois

Des quinolones nouvelles (sparfloxacin) peuvent représenter une alternative ou un complément en cas de problème ou de résistances.

Malheureusement, les traitements montrent leurs limites en raison de l'apparition de **résistances** beaucoup plus importantes que pour les bactéries classiques. Le taux de mutants est important pour des raisons mystérieuses :

1 pour 40 10⁶ pour la Streptomycine, 1 pour 5 10⁶ pour l'Isoniazide, 1 pour 1 10⁶ (ou 10⁷) pour la Rifamycine.

Ces résistances apparaissent d'autant plus que le traitement est long (au moins 6 mois) et que l'observance n'est pas toujours parfaite par les malades. Il a donc fallu utiliser des **polythérapies** pour réussir à guérir les malades. La recherche de nouvelles molécules piétine probablement par le marché limité de la tuberculose dans les pays riches. La molécule la plus récente avait 30 ans à la fin des années 1990.

Des souches multirésistantes

L'apparition de souches multirésistantes, en particulier à New York, a conduit l'OMS à utiliser un programme particulier le **DOTS** (acronyme anglosaxon pour traitement de brève durée sous surveillance directe). Il s'agit de traiter les malades durant le temps nécessaire en s'assurant de la prise effective des médicaments prescrits. On atteint ainsi une cure de 90 % des malades contre moins de 50 % auparavant. Cette approche a bien montré son efficacité puisque les multirésistances ont pratiquement disparu.

La situation en Russie, et particulièrement dans les prisons surpeuplées, fait craindre une épidémie majeure.

(voir Le Monde du 18 nov 1999)

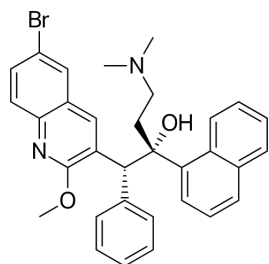
On espère inventer un nouveau médicament antituberculeux après l'identification d'une cible spécifique, l'isocitrate lyase (ICL), enzyme indispensable à l'approvisionnement énergétique de la bactérie. Les bactéries dépourvues par mutation de cet enzyme ne tuent plus les souris au laboratoire. Un inhibiteur de l'enzyme permettrait très certainement soit de guérir les patients soit de réduire les traitements antibiotiques habituels, cette réduction permettant de limiter les rechutes à germes multirésistants et d'éliminer des porteurs contaminant leur entourage. (Le Monde 2 septembre 2000).

De nouvelles molécules

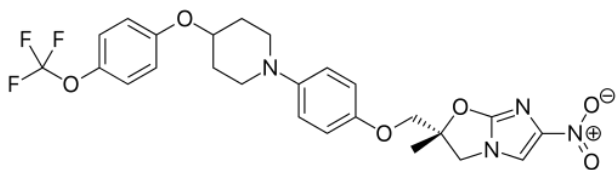
De nouvelles molécules sont apparues depuis (mise à jour 2016). Elles sont rassemblées dans le tableau suivant.

Elles sont utilisées en combinaison de médicaments antituberculeux

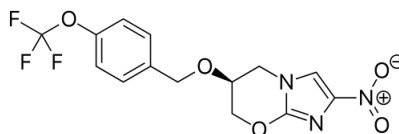
- Bedaquiline + Pretomanid + Moxifloxacin + Pyrazinamide (sous le sigle BPaMZ), particulièrement pour les bactéries ultrarésistantes.
- Bedaquiline + Pretomanid + Linezolid (sous le sigle BPaL)



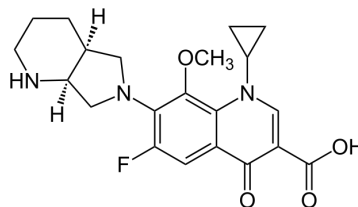
Bedaquiline (Wikipedia) (R207910), appartenant aux diarylquinolines, bloque l'ATP synthase de la bactérie



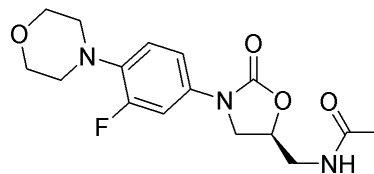
Delamanid (Wikipedia in english) dérivé nitro-dihydro-imidazo[4,5-b]oxazole inhibant la synthèse de l'acide mycolique de la paroi



Pretomanid (Wikipedia) mécanisme d'action complexe avec notamment inhibition de la synthèse des acides mycoliques pariétaux



Moxifloxacin (quinolone de 4^{ème} génération) (Wikipedia) inhibiteur de la DNA gyrase



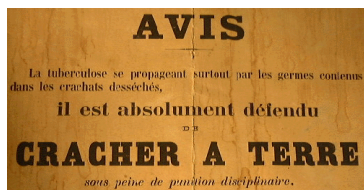
Linezolid (Wikipedia) de la famille des oxazolidinones inhibiteur de la synthèse des protéines

3.8. Prophylaxie

Elle repose fondamentalement sur la **résorption de la pauvreté** : bonne nutrition, amélioration de l'habitat, salubrité du travail

Précisons les différents moyens dans le détail :

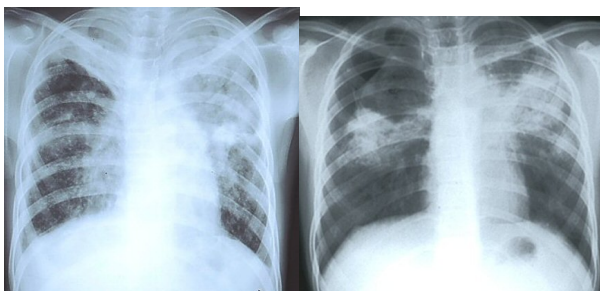
- **éviter la contamination** :
 - abattage systématique des bovins malades (depuis le 1^o juillet 1965)-
 - pasteurisation du lait-



○ "défense de cracher"



- désinfection (par éthanol, UV, chaleur) avec des pb de résistance du BK à certains antiseptiques comme les ammoniums quaternaires.-
- interdiction du balayage à sec qui remet en suspension dans l'air (aérosols) les microorganismes et tout particulièrement les BK.
- **détecter et traiter les malades** (radiographies systématiques, test à la tuberculine, sérodiagnostic par recherche d'Ac antiglycolipide...) comme dans les MST !



opacités miliaires (opacités micronodulaires diffuses) et opacités excavées (cavernes tuberculeuses), signes radiologiques de la tuberculose pulmonaire
(<http://www.ocieties.org/tuberculosepulmonaire/maladie.html>)

- **Vaccination par le BCG** (Bacille de Calmette et Guérin) souche de *Mycobacterium bovis* "atténuée" (variant avirulent, en fait mutant portant sur une région $\Delta RD1$) qui confère une certaine immunité parfois discutée, mais estimée à 85 % pour les formes graves de l'enfant, 65 % pour la tuberculose pulmonaire. Elle éviterait la méningite tuberculeuse. Il est probable que cette vaccination ne soit plus obligatoire prochainement en France comme c'est le cas dans d'autres pays actuellement en 2003 (Grande Bretagne). Voir <http://www.bcgatlas.org/>
- **Prévention médicamenteuse**
Il est possible, pour les cas contacts asymptomatiques, d'utiliser deux antibiotiques anciens, la rifapentine dérivée de la rifamycine et l'isoniazide. L'OMS préconise cette association pour tenter de réduire, chez ces asymptomatiques contaminés ou susceptibles de l'être, le passage à la forme active de la maladie.
- **AU LABORATOIRE : Règles de travail en mycobactériologie**
 - Le travail sur les mycobactéries de la tuberculose est **TRÈS DANGEREUX** (classe 3) si certaines précautions majeures ne sont pas prises, en plus des précautions habituelles du travail en microbiologie.
 - Le laborantin doit être en bonne santé, vacciné à l'aide du BCG avec vérification grâce au test à la tuberculine (sauf si la non réaction est montrée), être suivi par examen radiologique. Il est préférable que les femmes enceintes ne manipulent pas les produits susceptibles de contenir des mycobactéries tuberculeuses.
 - Le laboratoire doit être équipé correctement : le travail sur les mycobactéries impose l'utilisation d'un **PSM (Poste de sécurité en Microbiologie) de classe II**. Il doit être installé dans une pièce séparée du laboratoire, pièce mise en dépression (pression négative) et donc normalement de **type L3**. L'air doit y être renouvelé 6 à 12 fois par heure. Pendant l'absence de personnel il doit être stérilisé par lampes germicides. L'installation du PSM est strictement obligatoire depuis les années 1970 !!!!



- Les antiseptiques utilisés peuvent être le méthanal à 5%, le phénol à 5% (durée d'action 30 min) le glutaraldéhyde % (durée d'action 10 min), l'eau de Javel ?????.
Attention : les ammoniums quaternaires sont inactifs.
- La stérilisation des anses doit être réalisée à l'aide d'un incinérateur et non d'un bec Bunsen (dont la présence sous le PSM est exclue). Mieux vaut utiliser du matériel à usage unique.
- Les tubes à centrifuger doivent absolument être à fermeture hermétique et à usage unique. On veillera à prendre moultes précautions à l'ouverture pour éviter les aérosols (PSM...). Le port d'un masque est indispensable.



Quelques images d'un laboratoire de mycobactériologie (photos Cédric CIVEL)

4. LES MYCOBACTÉRIOSES OPPORTUNISTES

D'autres Mycobactéries sont pathogènes. Mais elles sont essentiellement opportunistes et deviennent très fréquentes chez les Sidéens en raison du déficit de l'immunité cellulaire qu'ils présentent. Des Mycobactéries sont aussi retrouvées comme saprophytes dans les eaux, le sol ... C'est en particulier le cas de *Mycobacterium avium*. On les classe en :

- **à croissance lente**
 - **photochromogènes** (non pigmentées à l'obscurité, pigmentées en jaune après exposition à la lumière)
 - **scotochromogènes** (pigmentées en jaune orangé à l'obscurité)
 - **non chromogènes** (non pigmentées à l'obscurité, rarement pigmentées en jaune ou rose après exposition à la lumière et de croissance lente)
- **à croissance rapide (pigmentation variable)**

Divers tests biochimiques permettent l'identification.

Les maladies sont très proches de la tuberculose mais ne s'installent que chez les immunodéprimés.

Un cas particulier : *Mycobacterium xenopi*.

Une épidémie de mycobactériose à *Mycobacterium xenopi* s'est déroulée à la clinique du sport à Paris sur des patients opérés au niveau articulaire. Il semble que la contamination soit de type nosocomiale : l'eau utilisée pour laver les instruments était contaminée par la bactérie, saprophyte semble-t-il de l'eau. Le mode de contamination habituel semble ressembler fort à celui observé avec *Legionella* (aérosols d'eau chaude par ex.) et déclenche une maladie très proche de la tuberculose pulmonaire tandis que la contamination articulaire provoque une sorte de tuberculose osseuse.

La bactérie est de culture difficile et lente et résiste aux antituberculeux classiques. Le traitement utilise un tétrathérapie antibiotique et la chirurgie pour les lésions osseuses. Son efficacité est difficile à mesurer. Il faut noter que les infections à *Mycobacterium xenopi* sont rares et ne touchent, sauf en cas d'infection nosocomiale, que des immunodéprimés (sidéens par ex.). [voir Le Monde du 5 février 2000]

Schéma d'identification d'une mycobactérie atypique

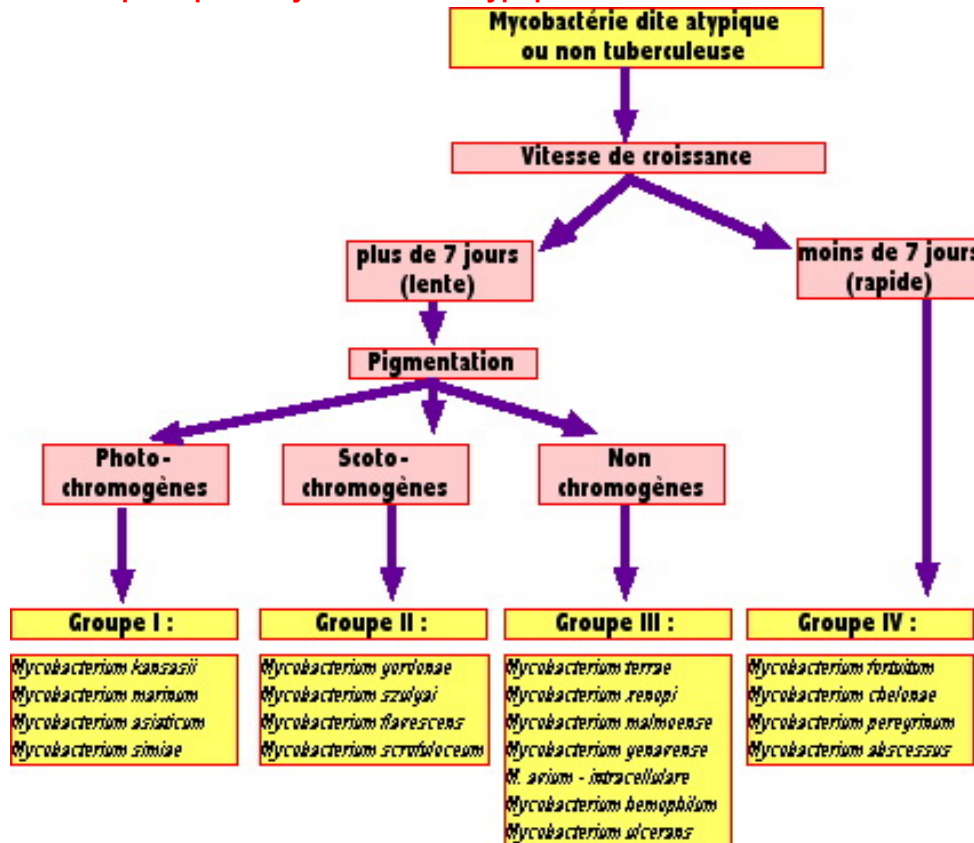
(La Pitié Salpêtrière) LJ = Lowenstein-Jensen

<p>Ensemencer avec une suspension en eau distillée stérile :</p> <ul style="list-style-type: none"> • GO et LJ incubés à 30 °C • GO, LJ, LJ obscurité, LJ + thiosemicarbazone 20 et 500 mg.dm⁻³ • Si colonies non pigmentées : LJ PAS 5 mg.dm⁻³, LJ Éthambutol 20 mg.dm⁻³ à 37 °C, LJ à 42 °C 	<p>Tests possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Catalase à 22 °C et 68 °C • Uréase en Urée Tryptophane • ONPG • Hydrolyse du Tween80 • β-glucuronidase • test de brunissement des colonies en présence de citrate de fer III ammoniacal en 21 j
---	---

Résultats : (voir tableaux plus complets dans *Le Minor- Véron par exemple ...*)

	pigmentation à l'isolement	vitesse de croissance	type action de la lumière	Nitrates	croissance à 30 °C
<i>M. aurum</i>	pigmentée	3-4 jours			
<i>M. phlei</i>	pigmentée	3-4 jours			ONPG +
<i>M. marinum</i>	pigmentée	3-4 jours	photochromogène	non réduits	croissance 30 °C
<i>M. flavescens</i>	pigmentée	7 jours	scotochromogène	réduits	Tb1 R, Uréase +
<i>M. kansasii</i>	pigmentée ou non pigmentée	14 jours	photochromogène	réduits	Tb1 S
<i>M. goodnae</i>	pigmentée	14 jours	scotochromogène	non réduits	Tb1 R
<i>M. scrofulaceum</i>	pigmentée	21 jours	scotochromogène	non réduits	
<i>M. xenopi</i>	pigmentée	plus de 28 j.	scotochromogène	non réduits	très disgonique, Éthamb R
<i>M. fortuitum</i>	non pigmentée	56 jours		réduits	CFA +
<i>M. chelonae</i>	non pigmentée	63 jours		non réduits	CFA -
<i>M. radish</i>	non pigmentée	7 (à 14) j.		non réduits	Éthamb S
<i>M. avium, intracellulare</i>	non pigmentée	14 jours		non réduits	Éthamb R
<i>M. ulcerans</i>	non pigmentée	plus de 28 j.		non réduits	croissance 30 °C, Éthamb R

Organigramme des principales Mycobactéries atypiques :



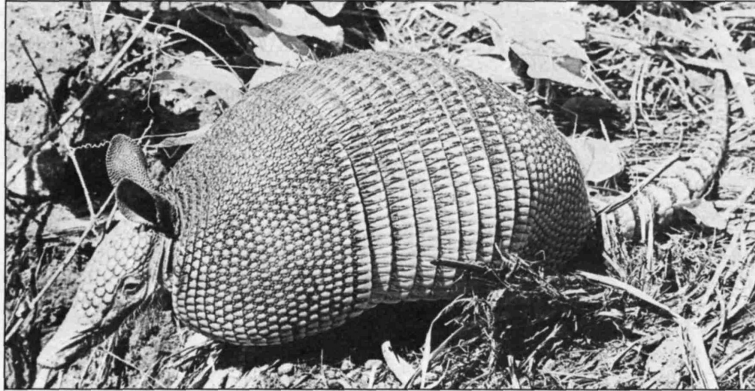
5. LA LÈPRE

5.1. Bactérie

C'est le bacille de HANSEN (1873) ou *Mycobacterium leprae*. Il n'est obtenu en culture qu'in vivo :

- sur **coussinet plantaire** de souris immunologiquement normale ou déficiente (thymectomie, irradiation. (G = 12-13 jours ...),
- sur **tatou à neuf bandes** (incubation de 18 à 24 mois) depuis 1971 ce qui a permis des études sérieuses de son métabolisme.

Tatou à neuf bandes, *Dasipus novemcinctus* (Institut Pasteur de la Guyane).



Il mesure de 1-8 μm sur 0,25-0,30 μm . Il est AAR et capsulé. Son génome est de 3 268 203 paires de bases, 1605 gènes. Il apparaît comme très déficient par rapport à *M. tuberculosis*. De plus, de nombreux gènes sont inactifs.

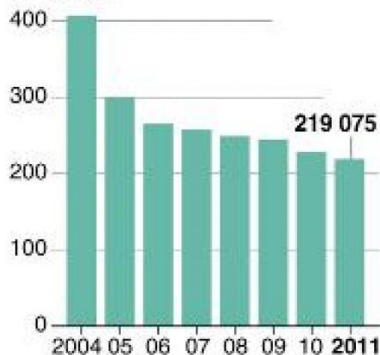
5.2. maladie

La maladie a frappé le Monde entier et elle est aujourd'hui surtout confinée dans les zones tropicales où elle atteint environ 1 million de personnes grâce à l'action des traitements (5,3 millions en 1985). En 2001, l'OMS estime que ses efforts ont provoqué un net recul (90 %) depuis 1981. Six pays ont une situation non complètement maîtrisée : Brésil, Inde, Madagascar, Mozambique, Birmanie et Népal. Notons que la lèpre est présente en France dans le département des Comores.

La lèpre dans le monde

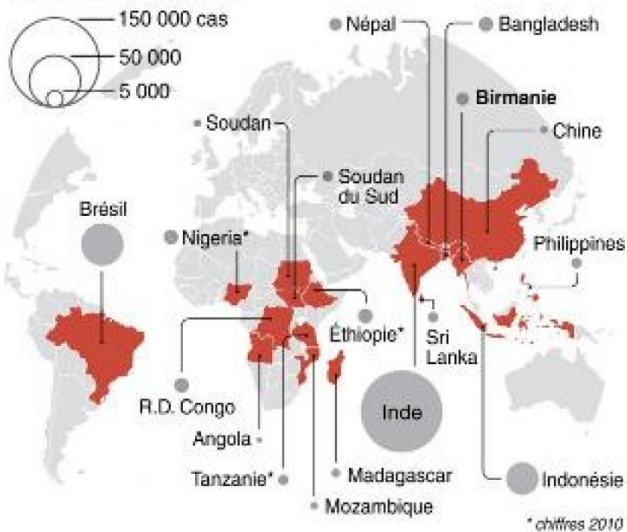
18 pays totalisent 94% des nouveaux cas

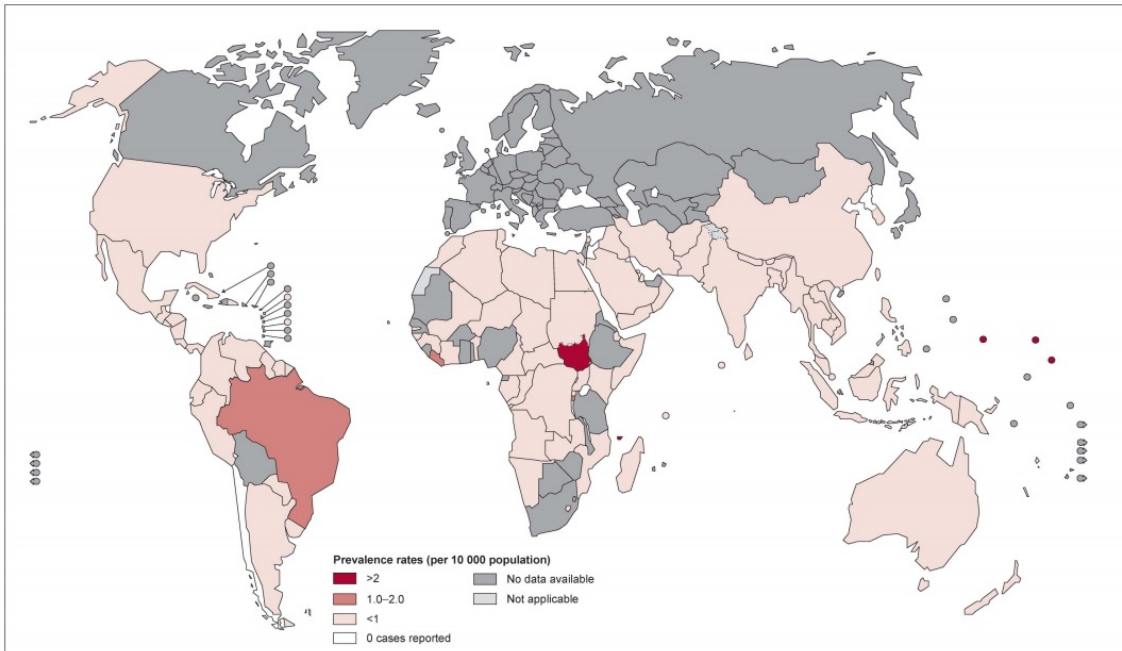
Total en milliers



AFP Source : OMS

Nouveaux cas en 2011

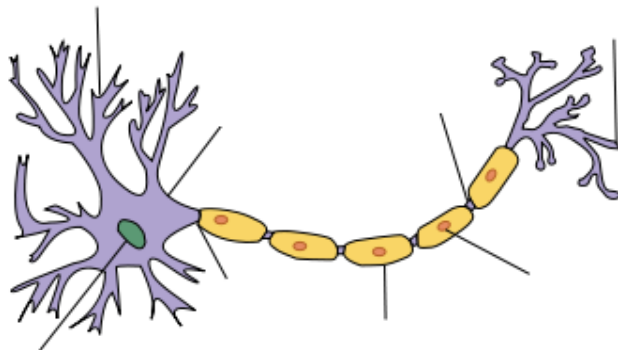




La lèpre dans le monde

La **durée d'incubation** est de quelques mois à 10 ans. Le bacille se **multiplie très lentement** ($G = 10$ à 20 jours dans les coussinets plantaires de la souris).

Il est **intracellulaire strict** (macrophages, cellules de Schwann autour des neurones...) et il ne cultive pas dans les tissus profonds (seulement sur la peau glabre et au niveau des nerfs périphériques).



Neurone (violet) montrant en orange les cellules de Schwann qui entourent l'axone (source Wikipedia)

Deux formes principales entre lesquelles on peut en distinguer d'autres :

- **la lèpre tuberculoïde** : Incubation de 3 à 5 ans. On observe des lésions cutanées (grandes taches hypochromiques sur peau foncée ou chamois sur peau claire, à bords nets, insensibles et sans sudation), des lésions nerveuses des nerfs périphériques entraînant des atrophies musculaires et des troubles sensitifs et conduisant à des lésions mutilantes. La quantité de bacilles dans les lésions est **faible** à nulle. Ces lésions sont essentiellement dues à une **forte réaction immunitaire de type hypersensibilité retardée** (type IV) contre les Ag bacillaires, au niveau de la peau et à l'atteinte par les bacilles souvent présents dans la gaine de Schwann des axones et donc des nerfs où les réactions immunitaires n'ont pas lieu (ATTENTION : ces données mériteraient une confirmation ou une contestation). L'immunité est donc relativement bonne et apparaît comme une **forme de résistance à la lèpre** d'individus infectés et sensibles.
- **la lèpre lépromateuse** : Incubation de 7 à 10 ans. On observe le même type d'atteintes cutanées mais très mutilantes avec formations de nodules (granulomes) cutanés donnant un faciès léonin associées à une rhinite fortement bacillaire. La mort survient en 5-6 ans. Dans ce cas les bactéries sont nombreuses dans les macrophages : l'immunité est mauvaise, sous forme d'une sorte de tolérance immunitaire au bacille non comprise aujourd'hui. Il semble qu'il y ait une surexpression de gènes impliqués dans la réponse immunitaire (ceux de la famille des LIR ou *Leukocytes Immunoglobulins like receptor*) (option bio 319-nov 2003). Quant à la cause des lésions ! Mystère et boule de gomme ! On peut imaginer une hypersensibilité. Des

formes intermédiaires existent et des passages d'une forme à l'autre sont aussi possibles. Les Ac antibacilles existent dans le sang mais ne sont pas protecteurs. Ils peuvent être à l'origine d'HS de type III (phénomène d'Arthus) = HS à complexes immuns.



5.3. Mode de contamination

La contamination interhumaine est aérienne à partir des lésions de **rhinite**. En milieu lépreux, tous les individus sont probablement contaminés. Seuls certains font la maladie. Le passage de la bactérie est soit pulmonaire soit cutané : on ne le sait pas aujourd'hui.

Il existe un trouble de l'immunité cellulaire : tolérance immunitaire vis à vis de la bactérie.

5.4. Diagnostic

- mise en évidence des Mycobactéries dans les sécrétions nasales par coloration de Ziehl, les lésions cutanées ou les nerfs.
- réactions immunologiques (**test à la lépromine** ou **test de Mitsuda (Intradermoréaction)**), dosage des anticorps par immunofluorescence).
Ces tests servent essentiellement à classer les malades et non au diagnostic. (<http://www.atlas-dermato.org/cours/LEPRE.html>)

5.5. Traitement

L'antibiogramme est évidemment impossible.

Les antibiotiques utilisés sont les sulfones (dapsone), et surtout la rifamycine (1981 OMS : association **rifamycine-dapsone-clofazimine** tout particulièrement dans les formes multibacillaires)

On a pratiqué l'isolement des malades.

5.6. Prophylaxie

Pas de vaccin (même si le BCG peut procurer un certain degré de protection en association avec une suspension de *M. leprae* tués en cours de test)

Le dépistage et traitement systématique peuvent faire reculer la maladie.

5.7. Compléments à intégrer

(traduction d'une novice !)

entrée du parasite (users.wfu.edu/goodka3/cell/index.html.)

M. leprae est une bactérie parasite intracellulaire. Ses mécanismes de transport de surface miment ceux des cellules normales qui sont phagocytées par les monocytes par complémentarité de récepteurs. Ceux qui sont concernés par *M. leprae* sont le CR1, CR3, CR4 et les récepteurs au mannose, tout particulièrement dans les cellules de Schwann.

M. leprae is an intracellular bacterial parasite. Its outer surface binding mechanisms mimic those of normal cells which are taken into mononuclear phagocytes via their complementary receptors. Specifically the CR1, CR3, CR4, and mannose receptors are the ones that accept *M. leprae*, especially on Schwann Cells.

Une fois entrée par complémentarité des récepteurs, *M. leprae* sécrète des antigènes pour contourner la cellule soit par la voie de la classe 1 soit par celle de la classe 2, parfois les deux.

Once *M. leprae* has entered the endosome after binding of complementary receptors, it secretes antigens to overtake the cell by either the Class I pathway or the Class II pathway (or sometimes both). There are studies on dendritic cells that suggest that the *M. leprae* within these cells will excrete antigens within the cell by both pathways (Schlesinger et al, 2005).

Des études sur les cellules dendritiques suggèrent que *M. leprae*, près de ces cellules, excrète des antigènes près de la cellule par les deux voies.

In the Class I pathway *M. leprae* binds to a cytotoxic T cell and viral protein is made within the ribosomes of the invaded cell.

Dans la voie 1, *M. leprae* donne à un lymphocyte T cytotoxique et une protéine viral est fabriquée par les ribosomes de la cellule envahie. Cette protéine est dégradée en peptides par le protéasome, transportée dans le RE et éventuellement l'appareil de Golgi, où ils sont emballés et excrétés pour envahir d'autres cellules.

Then the protein is degraded to peptides by a proteasome and moved into the ER and eventually to the Golgi Apparatus where it is given new packaging and sent out of the cell to invade other cells. The Class II pathway works by endocytosis of *M. leprae*. A schematic of the Class II pathway is shown below:

6. L'ULCÈRE DE BURULI (UB)

L'agent responsable est *Mycobacterium ulcerans*.

La maladie se traduit par des nodules, évoluant en nécrose des tissus cutanés à bords décollés. L'ulcération peut s'étendre et s'accompagne souvent d'œdèmes. Une molécule produite par la bactérie, la mycolactone, inhibe l'action des neurones transmettant la douleur.

La maladie semble très africaine (Ouest et Centrale) avec un nombre de cas annuel de 2100, fortement sous-estimé. Une susceptibilité génétique semble en jeu avec un déficit en β -défensines (liées au chromosome 8).

La transmission de la bactérie se fait par l'eau et peut-être par des punaises aquatiques contaminées.

Le traitement chirurgical est aujourd'hui remplacé, si la maladie est diagnostiquée à temps, par des antibiotiques (rifampicine et streptomycine).

Le diagnostic semble passer par une amplification génique. Des tests de mise en évidence de la mycolactone sont en cours de préparation.



Ulçère de Buruli sur le cheville gauche d'une personne au Ghana (source : Wikipedia)

COMPLÉMENTS



L'HISTOIRE DE LA TUBERCULOSE

(<http://208.48.48.190/STB/TBFactSheet-Historyfr.htm>)

2400 avant notre ère	Première reconnaissance "officielle" de l'existence de la tuberculose : des signes pathologiques révélateurs d'une dégénérescence tuberculeuse ont été trouvés dans la colonne vertébrale de momies égyptiennes de cette période.
460 avant notre ère	HIPPOCRATE identifie la phtisie (mot grec signifiant "consomption") comme étant la maladie la plus répandue à cette époque et remarque qu'elle est presque toujours mortelle. En effet, une personne atteinte de tuberculose est littéralement consumée par la maladie, et pour cette raison on parlait autrefois de "consomption".
1650 après notre ère	SYLVIUS, dans son ouvrage Opera Medica, identifie les tubercules comme étant une caractéristique constante dans les poumons ou dans d'autres organes de patients "consumés" par la maladie.
1670	WILLIS décrit la tuberculose miliaire et la fibrose chronique (non cavitaire) d'après des observations post mortem.
1720	MARTEN, dans "Une nouvelle Théorie de la Consomption", affirme que la tuberculose peut être causée par "d'étonnantes créatures vivantes minuscules" qui sont "capables de survivre dans nos sucs et nos vaisseaux". MARTEN prévient que la consommation peut être contractée par une "personne saine" à cause de l'air rejeté par des poumons malades, et probablement pas au cours d'une courte conversation mais plutôt en dormant habituellement dans le même lit qu'un patient atteint de consommation, en mangeant et buvant constamment avec lui.
1854	BREHMER construit le premier sanatorium à Gorbardsdorf. Les sanatoriums, qui se répandront par la suite partout en Europe et aux États-Unis, auront deux principales fonctions : ils isoleront les malades du reste de la population et aideront le processus de guérison grâce à un repos forcé, une alimentation appropriée et une vie hospitalière bien réglée.
1865	VILLEMEN démontre une transmission interspèces (de l'homme au bétail, et du bétail au lapin) et pose le principe que cette maladie est causée par un microorganisme spécifique.
1882	KOCH identifie le bacille tuberculeux et le reconnaît comme étant la cause de la consommation en tenant ses postulats pour preuve d'une relation de cause à effet entre le germe et la maladie.
1895	Découverte de la radiographie par ROENTGEN. On peut désormais suivre et examiner l'évolution de la maladie et sa gravité d'une manière scientifique
1900 ???	CALMETTE et GUÉRIN découvrent le vaccin (BCG), obtenu par atténuation d'une souche de <i>Mycobacterium tuberculosis bovis</i> .
1921	Première utilisation du BCG à Paris.

1943	Découverte de la streptomycine
1944	La streptomycine est utilisée pour la première fois sur un patient et le résultat est impressionnant : la progression de la maladie est visiblement arrêtée, la bactérie disparaît des crachats et le patient guérit rapidement.
À partir de 1944	Début des thérapies médicamenteuses. À la suite de la streptomycine, l'acide para-aminosalicylique (1949), l'isoniazide (1952), la pyrazinamide (1954), la cyclosérine (1955), l'éthambutol (1962) et la rifampicine (1963) sont introduits comme agents anti-tuberculeux
1950-1980	Déclin progressif de l'incidence de la tuberculose dans les pays industrialisés.
1980 et 1990	L'épidémie de sida a de sérieuses répercussions sur l'épidémiologie de la tuberculose, augmentant considérablement l'incidence de la tuberculose dans les pays industrialisés comme dans les pays en développement. La résistance multiple à certains médicaments a des conséquences inquiétantes en termes d'efficacité de la thérapie utilisée.
1993	L'Organisation mondiale de la Santé déclare la tuberculose comme étant une urgence mondiale.
1995	L'Organisation mondiale de la Santé lance la stratégie du DOTS (traitement de brève durée sous surveillance directe).

Défense de cracher !!! par Pierre Darmon (Pour la Science ?)

Au coeur de la hantise, le microbe...

Dans un monde où l'écologie et la pollution sont à l'ordre du jour, on se croirait volontiers en danger d'asphyxie à la seule vue d'un pot d'échappement un peu exubérant. Ce genre de hantise n'est pas nouveau. Il avait de bonnes raisons d'exister, au début de ce siècle, et sous une autre forme, lorsque la pollution microbienne tuait encore de façon massive.

Au coeur de la hantise, le crachat !

A la fin du XIX^e siècle, il est vrai, les cracheurs pullulaient et le fruit de leur expectoration tapissait souvent le sol, les murs, les meubles, imprégnait mouchoirs, vêtements et linge. Or le crachat véhiculait le germe de la tuberculose et, en ce temps-là, la tuberculose moissonnait le septième du genre humain.

C'est en 1882 que Robert Koch constate que les crachats desséchés sont plus dangereux que les crachats humides où les germes restent agglutinés. Mais, après dessiccation, le moindre coup de balai, le moindre courant d'air dissémine dans l'espace ambiant les quelque sept milliards de bacilles quotidiennement expectorés par chaque tuberculeux.

La prolifération anarchique des crachats implique donc deux modes direct et indirect de contagion. Nombreux sont les modes de transmission directe. Y sont exposés les collectionneurs de timbres qui portent à la bouche une surface préalablement léchée par un tuberculeux; les voyageurs qui s'infectent au moyen d'un ticket provenant d'un carnet effeuille par le doigt humecté de la salive du guichetier; le nourrisson israélite contaminé, au moment de la circoncision, par la succion de la plaie préputiale par un rabbin phthisique ; les employés de bureau qui mordillent l'extrémité d'un porte-plume commun; les fumeurs qui achètent, pour vingt centimes, des paquets de cigarettes fabriquées dans les " assommoirs " par des équipes d'" épilateurs " avec le tabac saupoudré de microbes des mégots...

Curiosité anthropologique et mode de contagion se confondent en Corse où une vieille coutume interdit à quiconque de complimenter un enfant sur sa beauté sans lui cracher à la figure pour écarter le " mauvais œil ". On raconte à ce propos l'histoire d'une jolie fillette en présence de laquelle un militaire avait poussé un cri d'admiration sans assortir ses paroles de cette marque d'urbanité. Le lendemain, la grand-mère de la malheureuse s'en était allée à la caserne avec une cuillère dans laquelle elle fit cracher le soldat et l'on fit ingurgiter à l'enfant ce terrible " préservatif ".

La dispersion aérienne des bacilles de Koch consécutive à la dessiccation des crachats suppose un danger infiniment plus subtil. Contre cette pollution inodore et invisible, constituée d'une multitude de germes en suspension, l'individu ne peut rien sinon tenter de neutraliser la nocivité des crachats en les isolant à l'intérieur de réceptacles garnis d'une substance antiseptique. C'est ainsi qu'avec les premières interdictions de cracher, les crachoirs, portatifs et stables, individuels et publics, font leur apparition en France vers le début des années 1890.

Jusqu'à-là, les gens du monde crachaient dans leur mouchoir, donnant asile à leur propre ennemi, infectant les poches, les vêtements et le linge avec lequel le mouchoir souillé était entreposé dans l'attente du blanchissage.

Mais les crachoirs sont lourds, peu maniables, difficiles à dissimuler et leur ouverture, d'un diamètre réduit, oblige le cracheur à l'approcher de ses lèvres au risque de les souiller par le contact d'un précédent crachat. De plus, la solution d'acide phénique qu'ils contiennent est toxique et elle dégage une odeur insupportable qui provoque nausées et quintes de toux. Encore les tuberculeux des classes aisées disposent-ils d'élégants crachoirs en porcelaine ne présentant qu'un minimum d'inconvénients. Tel n'est pas le cas des phthisiques miséreux qui continuent à cracher au sol. Dans



le meilleur cas, le malade dispose d'un lourd crachoir en terre. Alité, affaibli, il s'en saisit à grand-peine et il n'est pas rare qu'asphyxié par les émanations phéniquées et saisi de nausées ou de vomissements au moment crucial, il le laisse tomber sur sa literie ou à terre, répandant de toutes parts le dangereux produit et le mucus expectoré.

Les crachoirs publics présentent d'autres inconvénients. Par souci d'économie, ils ne sont pas garnis de liqueur antiseptique mais de solides pulvérisants ?sable, sciure de bois, cendres ?, qui posent de redoutables problèmes de vidange et que le moindre souffle de vent, le moindre choc élève dans les airs sous forme de poussière empoisonnée. Posés à même le sol, ils supposent d'ailleurs de la part du cracheur cette adresse rare qui lui permet de viser juste. Les crachoirs collectifs sont donc auréolés d'une marée visqueuse et certaines mucosités retombent même en stalactites des bords du récipient.

Confrontés à de pareils foyers de peste, hygiénistes et médecins militent très vite en faveur d'une meilleure élimination des crachats, réclamant la mise à la disposition des pauvres de crachoirs en tôle ondulée gratuits, la pose sur trépied des crachoirs publics, la substitution de cotons imbibés d'acide phéniqué aux matières pulvérisantes et l'éducation des populations. Le mouvement aboutit en 1901 à la fondation de la " Ligue des anticracheurs ". Composée de membres bienfaiteurs et de simples adhérents reconnaissables à leurs insignes, cette association se dote d'un organe de presse, et c'est ainsi que, par voie de brochures, de prospectus, de cartes postales ou d'exemples empreints de la plus délicate urbanité, les anticracheurs s'assignent pour mission d'attirer l'attention de tous sur les dangers et les inconvénients de cracher à terre.

New York enferme ses tuberculeux indociles

Depuis 1993 les médecins new-yorkais sont autorisés à enfermer les tuberculeux qui failliraient à prendre leur traitement.

Plus de trois cents patients ont ainsi été détenus, certains pour des périodes supérieures à deux ans. Une politique qui se révèle d'une redoutable efficacité.

(La Recherche n°318 mars 1999)

Entre 1977 et 1992, le nombre de cas de tuberculose a triplé à New York, ainsi que le nombre de cas résistants aux antibiotiques. Contagieuse, la maladie peut s'attraper par simple contact dans les transports en commun (1) ou dans des endroits peuplés et insalubres. Elle resurgit dans les grandes métropoles avec la paupérisation. Refuser ou négliger de se soigner revient ainsi à faire courir un risque à la société: d'une part, parce que l'individu continue à propager les germes mortifères; d'autre part, parce qu'en ne respectant pas les indications des médecins, il favorise l'apparition d'une résistance au traitement, elle aussi transmissible.

C'est parfois le cas de malades, la plupart SDF, toxicomanes, alcooliques ou anciens détenus. A New York, les médecins sont allés jusqu'à offrir des tickets restaurants ou des billets de transport en échange d'une prise de médicaments. Quand cela apparaît inefficace, ils peuvent, depuis 1993, enfermer les patients dans les hôpitaux, non seulement jusqu'à ce qu'ils ne soient plus contagieux, mais aussi jusqu'à la fin de leur traitement. Trois cent vingt-huit personnes ont été ainsi consignées, certaines jusqu'à 138 semaines. De telles mesures atteignent évidemment aux droits individuels de chacun des patients. Si les médecins affirment que les conditions de détention sont douces et humaines, plusieurs associations ont fait appel devant les tribunaux de cette décision, mais sans succès. L'isolement de malades contagieux n'est certes pas une nouveauté dans notre société, que ce soit dans les léproseries du Moyen Age, les sanatoriums, ou par l'usage de la quarantaine. En France, il n'existe actuellement aucun dispositif légal d'injonction thérapeutique, excepté en psychiatrie, et un petit texte des années 1940 concernant la syphilis, complètement désuet. Devant l'inassiduité de certains malades, les médecins français ont restauré, comme leurs confrères américains, la prise de médicament sous contrôle médical (en présence d'une infirmière par exemple). Mais ils s'appuient davantage sur le dialogue, la persuasion, et sur des " consultations d'observance ", où médecins, infirmières et psychologues tentent de faire le point et de convaincre le patient de poursuivre le traitement. Celles-ci nécessitent évidemment des moyens importants en personnel. Il existe par ailleurs des programmes de " ramassage " des SDF, dans lesquels ceux-ci se soumettent à un " nettoyage " et à des soins, sans beaucoup de possibilités de refuser. Le danger, dans ce dernier cas ou dans l'expérience new-yorkaise, est qu'il s'agisse d'une solution discriminatoire ou de facilité. Tous les autres moyens de persuasion ont-ils été essayés ? Existe-t-il des recours pour les malades ? Reste que la situation française est moins catastrophique qu'à New York. Reste aussi que la méthode américaine semble avoir été efficace puisque, depuis sa mise en application, le nombre de cas a chuté de plus de 50 %, et la multirésistance de 87 %.

L'épidémie de tuberculose flambe à l'échelle planétaire

Le Monde Jeudi 28 mai 1998

Les dernières statistiques montrent que, dans le sillage de la pandémie de sida, le bacille de Koch tuera en 1998 dans le tiers-monde plus d'un million de femmes en âge de procréer. Pourtant une thérapeutique existe, simple et peu coûteuse, mais trop rarement utilisée

GÖTEBORG (Suède) de notre envoyé spécial

C'est un constat brutal et hautement inquiétant que vient de dresser un groupe d'experts de la lutte contre la tuberculose réunis à Göteborg, sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de plusieurs instituts suédois, dont l'Institut Karolinska de Stockholm. En dépit des appels lancés par les autorités sanitaires internationales et malgré l'existence d'un schéma thérapeutique simple et peu coûteux, **l'épidémie mondiale de tuberculose progresse** et, fait nouveau, **touche aujourd'hui de manière massive, dans le tiers-monde, des jeunes filles et des jeunes femmes en âge de procréer.**

Ces spécialistes ont annoncé, mardi 26 mai, que l'épidémie tuberculeuse avait atteint un niveau sans précédent dans la population des femmes âgées de quinze à quarante-quatre ans, chez lesquelles elle est devenue la première cause de décès. Les experts chiffrent à 900 millions le nombre de femmes aujourd'hui infectées par le bacille de Koch. Parmi elles, 2,5 millions présenteront, dès cette année, des symptômes de la maladie tuberculeuse et plus d'un million décéderont des suites de cette affection hautement contagieuse

LE PRIX DE L'INÉGALITÉ DES SEXES

Ce sont les femmes des pays du continent asiatique qui, dorénavant, paient le plus lourd tribut à ce fléau (près de 700 000 décès en 1997), devant celles d'Afrique (390 000 morts) et celles du continent américain (66 000). Les femmes des pays d'Europe de l'Est (près de 50 000 morts prématurées en 1997) sont d'ores et déjà, elles aussi menacées, compte tenu de la progression de l'épidémie dans cette partie du continent.

" Tout nous indique que ces chiffres seront identiques, ou en progression, au cours de l'année 1998 ", estime le docteur Paul Dolin, responsable du programme de lutte contre la tuberculose à l'OMS.

Si les femmes jeunes ne sont sans doute pas plus exposées que les hommes du même âge à ce risque infectieux, elles semblent plus à même qu'eux, une fois infectées, de développer la maladie et d'en mourir. En fait, qu'elles soient aujourd'hui aussi massivement touchées témoigne aussi de l'inégalité des sexes pour l'accès aux soins dans de nombreux pays du tiers monde.

En toute hypothèse, il ne faut plus considérer la tuberculose comme une pathologie ne touchant que les hommes âgés des milieux défavorisés. Ce schéma restait en vigueur dans les pays industrialisés, où les progrès de l'hygiène et de la thérapeutique médicamenteuse (sinon de la vaccination par le BCG) avaient permis de réduire massivement cette menace. Les spécialistes réunis à Göteborg ont annoncé que si, dans les pays industrialisés, 25% des cas de tuberculose étaient diagnostiqués chez des personnes âgées de plus de soixante-cinq ans, cette proportion n'était plus, dans les pays du tiers-monde, que de 10 %. Elle est, en revanche, dans ces pays, de 60 % pour les hommes et les femmes de quinze à quarante-quatre ans, une tranche d'âge où **la tuberculose est responsable de près d'un décès sur dix, soit plus du double des décès dus au sida (4%)**.

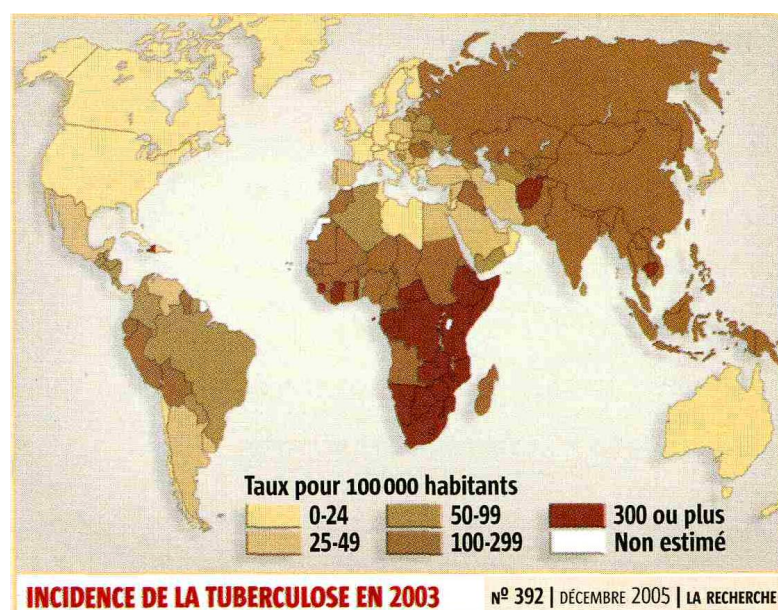
Tout indique, cependant, que l'on ne peut plus, aujourd'hui, traiter de manière séparée les dossiers de la **tuberculose et du sida, la première étant fréquemment, dans le tiers-monde**, la principale maladie opportuniste survenant chez les personnes infectées par le VIH. C'est aussi, faute de soins adaptés, la cause prioritaire de la mort précoce des séropositifs. L'agence Onusida vient d'estimer que, pour les prochaines années, la propagation du VIH aurait pour conséquence l'apparition de plus de 3 millions de nouveaux cas de tuberculose.

DÉSINTÉRÊT GÉNÉRAL

Pour autant -même si les spécialistes de la lutte contre la tuberculose ont tendance à sous-estimer l'impact, dans leur spécialité, d'une nouvelle maladie virale qui ne les concerne pas au premier chef, force est de reconnaître que la catastrophe grandissante à laquelle on assiste aujourd'hui ne trouve que pour partie son origine dans l'épidémie de sida. Les racines de cette flambée épidémique résident la destruction progressive de systèmes sanitaires spécialisés et dans le désintérêt général de l'Occident vis-à-vis d'une maladie tenue, à tort, pour être d'un autre âge.

" **Les trois millions de personnes qui meurent chaque année de tuberculose, principalement dans les pays en voie de développement ne meurent pas parce que l'on ne sait pas traiter cette maladie, écrit-il, il y a peu, dans les colonnes de la Revue du praticien, le professeur Gérard Huchon (hôpital Ambroise-Paré Boulogne). Elles meurent parce qu'elles n'ont pas pu, pour des raisons sociales, économiques et/ou politiques, bénéficier d'un traitement antituberculeux.** "

Jean-Yves NAU



Un traitement efficace

Mis au point par le docteur Karel Styblo, le DOTS (acronyme anglo-saxon de " traitement de brève durée sous surveillance directe ") associe une série de médicaments antituberculeux prescrits sur une période courte (de l'ordre de six mois) et absorbés quotidiennement par le malade sous la surveillance effective d'un médecin ou d'un soignant. On a en effet observé que très souvent les malades des pays pauvres avaient tendance à cesser leur prise de médicaments après la disparition des symptômes, ce qui peut conduire à l'émergence rapide de bacilles chimiorésistants.

Expérimenté en Tanzanie, en Indonésie, en Chine, au Pérou et à New York, le DOTS a donné dès 1997, selon l'OMS, des résultats " impressionnants " (Le Monde du 21 mars 1997). Cette thérapie n'est promue officiellement par l'OMS que depuis un an. Le coût total de ce traitement devrait être d'environ 60€ par malade.

L'Europe de l'Est durement touchée

Une étude publiée en janvier dans Eurosurveillance, revue épidémiologique financée par l'Union européenne, permet, pour la première fois, de comparer les pays du continent en matière de tuberculose. Elle porte sur l'incidence (nombre de nouveaux malades pour 100 000 habitants) des cas pour l'année 1995. Près de 277 000 cas ont alors été recensés dans quarante-six pays d'Europe, soit une incidence moyenne de 34,6, avec des variations allant de 1 (Malte) à près de 102 (Roumanie). Deux groupes de pays peuvent être distingués: ceux où l'incidence est inférieure à 20 (pour l'essentiel, les pays de l'Union européenne, sauf l'Espagne et le Portugal) et les autres. Les incidences les plus élevées sont le fait des pays des Balkans et de l'ancien bloc soviétique. L'étude montre que, là, la tuberculose touche le plus souvent les hommes et les femmes jeunes, alors qu'à l'Ouest elle demeure, pour l'essentiel, une maladie de la personne âgée.

Vaccination BCG

(extrait de Médecine et maladies infectieuses ?)

La vaccination BCG, mise au point par **CALMETTE et GUÉRIN**, est appliquée depuis 1921. Le vaccin est un bacille bovin vivant dont la virulence a disparu après 230 repiquages successifs sur pomme de terre billée glycinée. Il s'administre par voie buccale, scarifications, multipuncture, ou mieux par injection intradermique chez des sujets en principe non encore infectés et ne réagissant donc pas positivement à l'injection préalable de tuberculine. La vaccination donne naissance à une petite infection, localisée au site de l'inoculation, guérissant spontanément en quelques semaines. Elle entraîne en deux ou trois mois l'hypersensibilité cutanée à la tuberculine et un certain degré de protection contre la tuberculose.

Des complications peuvent s'observer à la suite de la vaccination par le BCG. Les plus fréquentes sont les adénopathies de voisinage (1 p. 100 des cas), parfois fistulisées (0,1 p. 100 des cas). Les plus rares sont les ostéites limitées. Exceptionnellement ?une centaine de cas dans la littérature mondiale pour plusieurs centaines de millions de vaccinations ? des " becégites " généralisées mortelles ont été observées; elles semblent dues à un déficit de l'immunité à médiation cellulaire.

Bien que des centaines de millions de vaccinations aient été faites depuis 1921, **le degré exact de la protection conférée par le BCG est l'objet de discussions** [12]. Les huit principaux essais contrôlés qui ont été effectués pour mesurer l'efficacité de la vaccination BCG ont en effet donné des résultats contradictoires (voir tableau). Il est remarquable que les trois essais, dans lesquels la protection conférée a été de l'ordre de 80 p. 100, ont été effectués en zone tempérée, tandis que les essais, dans lesquels la protection a été faible ou nulle, ont tous été effectués en zone tropicale.

Or, en zone tropicale, l'infection latente par les mycobactéries atypiques est très répandue ; elle entraîne une hypersensibilité tuberculique de faible degré et vraisemblablement une certaine immunité contre la tuberculose. Beaucoup d'auteurs pensent donc que les sujets-témoin non vaccinés et les sujets vaccinés seraient, dans les essais effectués en zone tropicale, porteurs déjà d'une certaine immunité insuffisante pour les protéger réellement contre la tuberculose mais suffisante pour masquer l'effet propre du BCG. D'autres explications ont également été avancées, mettant en cause la virulence de *M. tuberculosis* et l'aptitude à acquérir ou à garder une bonne immunité de surinfection.

Tableau. Protection conférée par le BCG dans 8 essais

Date de la vaccination	Population	Durée d'observation (années)	% de protection
1935-1938	Indiens d'Amérique du Nord	10	80 %
1937-1948	Chicago : enfants	12 à 20	75%
1947	Géorgie: écoliers	20	0 %
1949-1951	Porto-Rico: sujets de moins de 20 ans	5,5 à 7,5	31 %
1950	Géorgie et Alabama: population générale	14	14 %
1950-1952	Grande-Bretagne: écoliers	15	78 %
1950-1955	Madagascar Inde du Sud : population générale	9 à 14	31 %
1968-1971	Chingleput Inde du Sud : population générale	7,5	0 %

Vaccination BCG extrait de la notice

Lyophilisat et solution pour usage parentéral

COMPOSITION

pour une dose vaccinante de 0,1 mL de vaccin reconstitué.

Lyophilisat

- Particules cultivables (bacilles vivants atténués, semence Mérieux dérivée de la souche 1077) entre 800 000 et 3 200 000 unités
- Excipient de lyophilisation Dextran Glucose - Triton WR 1339 - Albumine humaine.
- Solvant : Eau pour préparations injectables qsp p 0,1 mL par dose adulte.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Ce médicament est un vaccin contre la tuberculose.

Ce médicament est préconisé dans la prévention de **la tuberculose de primo-infection notamment dans ses manifestations les plus graves qui en résultent.**

CONTRE-INDICATIONS

Ce vaccin NE PEUT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les cas suivants :

- Déficiences immunitaires congénitales ou acquises touchant l'immunité cellulaire.
Cas particulier des enfants nés de mères VIH séropositives : le passage obligatoire des anticorps maternels de type IgG à travers le placenta rend ininterprétable la sérologie de l'enfant jusqu'à 9-10 mois environ (la persistance des anticorps maternels a été détectée jusqu'à 14 mois). En France, il est donc nécessaire d'attendre la séronégativité de l'enfant déterminée par immunotransfert (Western Blot) avec l'apport éventuel de techniques de détection du génome viral, avant de pouvoir affirmer que l'enfant n'est pas infecté.
1. Si l'enfant n'est pas infecté, le BCG peut être normalement appliqué (cf. PRÉCAUTIONS D'EMPLOI)
2. Si l'enfant est infecté : le BCG est contre-indiqué quel que soit l'état de l'enfant, compte tenu d'un double risque potentiel : développement d'une " bécégite " chez les personnes immunodéprimées dans l'entourage de l'enfant, et, éventuellement, chez l'enfant vacciné lui-même. L'avis d'une équipe pédiatrique spécialisée sera nécessaire.
- Dermatoses étendues évolutives (contre-indication temporaire)

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Déficit immunitaire dans l'entourage du vacciné (en particulier dans le cas d'enfants non infectés nés de mères VIH séropositives) : il convient d'éviter tout contact des sujets atteints de déficits de l'immunité cellulaire avec la lésion vaccinale en évolution.

Il est préférable de vérifier que les réactions à la tuberculine sont négatives avant de vacciner. La première vaccination est obligatoire avant 6 ans. La vaccination peut être faite dès la naissance en cas de risque. La vaccination est obligatoire plus tôt pour les collectivités (crèches, écoles maternelles).

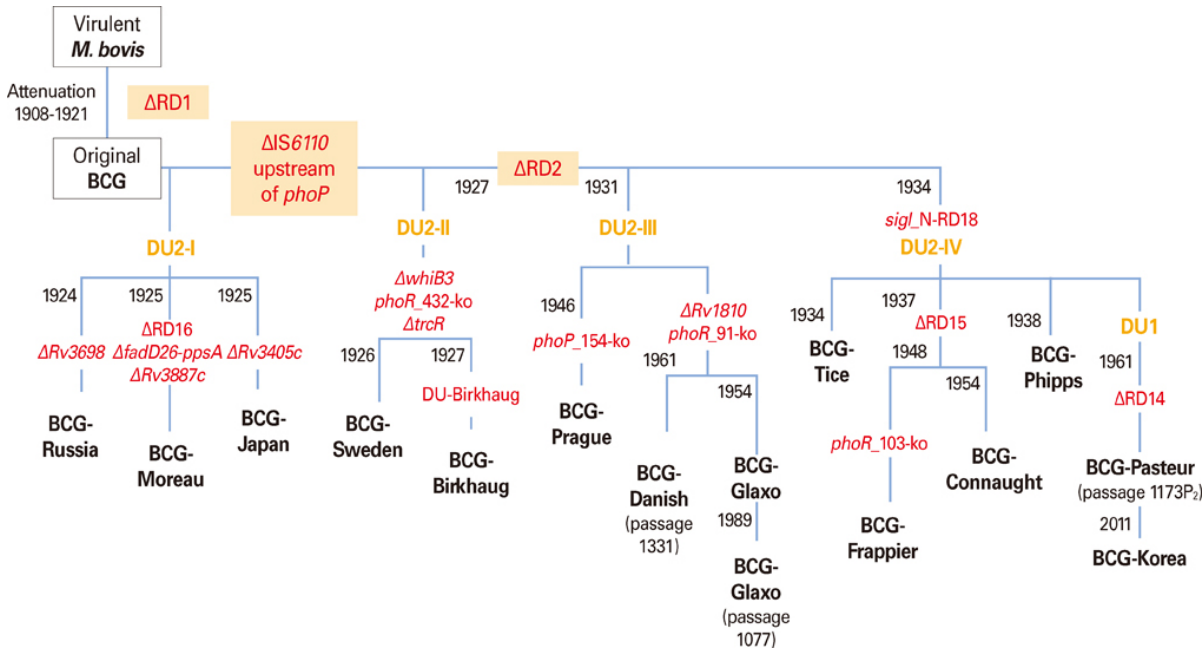
La réaction positive à la tuberculine est une vérification essentielle de la vaccination que l'on conseille d'effectuer au plus tôt 3 à 6 mois après l'injection

AUTRES EFFETS POSSIBLES DU MÉDICAMENT

Une ulcération superficielle guérissant spontanément apparaît parfois après l'injection intradermique de vaccin; seuls les pansements secs sont recommandés.

Rarement peuvent apparaître un abcès, au point d'injection, ou des ganglions satellites pouvant exceptionnellement suppurer.

Souches de BCG...



La Journée mondiale des lépreux - Le visage du mal

(Le Monde 25-26 janvier 1987)

La lèpre atteint environ quinze millions de personnes dans le monde. Pour la première fois un vaccin expérimental est appliqué sur cent mille malades.

Inaugurée par Raoul FOLLEREAU en 1954, la Journée mondiale des lépreux a lieu traditionnellement le dernier dimanche de janvier, soit cette année, le 25, dans cent vingt-sept pays. Les 5 millions à 6 millions de francs que récolteront cette année, à elles seules, les œuvres hospitalières françaises de l'ordre de Malte dont la vocation a toujours été de s'occuper des lépreux, confirment la place prépondérante de la recherche médicale dans l'éventail des causes humanitaires que le public soutient. A l'heure où l'espoir de découvrir un vaccin se précise, la quête de 1987 nous donne l'occasion de faire le point de la lutte contre cette maladie.

La lèpre, connue depuis des temps immémoriaux, demeure un fléau d'actualité : en Afrique, en Asie, en Amérique du Sud, l'on compte quinze millions de malades. Faute de contrôles systématiques, de médicaments et de centres de soins adaptés, ce chiffre a augmenté de 10 ~ depuis 1960. Contractée le plus souvent dès la petite enfance, la lèpre lorsqu'elle se révèle après plusieurs années d'incubation, revêt deux formes : lépromateuse et tuberculoïde.

La forme lépromateuse, richement bacillifère, infectieuse, est la plus grave ; la forme tuberculoïde, bénigne et peu contagieuse, s'avère par contre très invalidante.

L'évolution de la maladie vers l'une ou l'autre de ces formes dépend de l'immunité cellulaire du sujet. Un certain nombre de facteurs secondaires influent sur la vigueur de cette immunité : la malnutrition, les chocs psychiques le manque d'hygiène. Ce dernier facteur est déterminant dans la mesure où le malade élimine huit milliards de germes, quotidiennement ; l'on sait en outre que le bacille peut survivre de huit à quinze jours dans les poussières du sol.

Taches sur la peau, anesthésie d'orteils et des doigts, constituent les premiers symptômes.

Le docteur CONSTANT, léprologue, énonce schématiquement les paliers successifs de la connaissance et de la mise en œuvre des moyens pour combattre la lèpre : " Un premier pas est franchi lorsque le Norvégien Hansen découvrit en 1876 que l'agent de la maladie est un bacille le *mycobacterium leprae*. Sa découverte montre que la lèpre n'est ni une fatalité ni une punition des dieux, mais une maladie infectieuse transmissible.

Guy FAGET franchit en 1941 une seconde étape en mettant au point un traitement efficace : la monothérapie par les sulfones. Mais ce n'est que dans cette dernière décennie que des progrès décisifs ont été enregistrés avec :

- l'instauration de la polychimiothérapie et de tests immunologiques permettant de diagnostiquer l'infection avant l'apparition des signes cliniques;
- la possibilité d'inoculer le bacille au tatou - le bacille toujours incultivable étant jusqu'alors non inoculable, - et donc de disposer d'une quantité suffisante de microbes pour préparer un vaccin. "

Traiter préventivement

Fabriqué à partir de *Mycobacterium leprae* tués, associés au BCG, ce vaccin provoque effectivement un retard dans l'évolution de la maladie. Selon certains médecins qui l'expérimentent depuis 1984, au Venezuela notamment, ce mélange réveillerait ainsi les mécanismes immunologiques endormis..."

Dans la mesure où les sujets vaccinés suivent une chimiothérapie classique et sont de types évolutifs différents, il me semble cependant prématuré de conclure à des résultats définitifs, précise le professeur Cottenot, spécialiste de cette maladie.

" Il nous faudra une quinzaine d'années encore pour déterminer le nombre de personnes qui, dans les lots vaccinés, contracteront la lèpre, par rapport aux groupes non vaccinés ", conclut-il. Que le terme de " vaccin " soit ou non justifié, l'image ancestrale du lépreux aux pieds et aux mains rongés, au visage mutilé, n'en disparaît pas moins progressivement. Traiter préventivement les infectés, entraîner les populations à l'autodiagnostic, former un personnel médical local compétent tels sont, parallèlement à la recherche, les trois principaux axes de travail des médecins, sur le terrain.

La lèpre n'est pas seulement une maladie infectieuse, elle est également très invalidante si on ne la traite pas à temps. Elle atteint la peau, les nerfs, les yeux ; rend 15 % des lépreux aveugles et 20 % infirmes. Neutraliser l'infection ne suffit donc pas car elle engendre des séquelles qui évoluent d'elles-mêmes.

Réadaptation fonctionnelle, chirurgie réparatrice, voire esthétique, font donc partie intégrante des programmes médicaux. Afin de permettre aux lépreux de récupérer leur motricité et de reprendre rapidement leurs activités, on en vient à pratiquer des opérations de type orthopédique, comme pour la poliomyélite, et qui consistent par exemple à transposer des tendons. Le coût des traitements - de 80 francs à 200 francs (11 € à 30 €)- et leur durée - de six mois à deux ans - dépendent de la forme tuberculoïde ou lépromateuse de la lèpre.

Dans le cadre du débat actuel sur les risques de détournement des fonds humanitaires, les progrès réalisés dans la lutte contre la lèpre - lutte que les organisations caritatives concernées financent entièrement - peuvent rassurer sur la réelle et judicieuse utilisation des dons.

Béatrice CAUX.

* *Œuvres hospitalières françaises de l'ordre de Malte: 92, rue du Ranelagh 75016 Paris; fondation Raoul Follereau, 33, rue de Dantzig, 75015 Paris.*

(1) L'OMS a récemment averti des risques de contamination par la tuberculose dans l'espace confiné des avions, en particulier en Asie, considérée comme " épiceutre de l'épidémie mondiale "...