

La tuberculose

Tuberculose et Sida, tuberculoses multi-résistantes

Actualités 2013

Professeur Pierre Aubry. Mise à jour le 15/12/2013

1. Généralités

La tuberculose (TB) est une maladie contagieuse, endémo-épidémique, à transmission essentiellement interhumaine due au complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MT) incluant *Mycobacterium tuberculosis hominis*, *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium africanum*. L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente des localisations et représente la source habituelle de transmission. Mais le bacille peut atteindre d'autres organes réalisant la tuberculose extra-pulmonaire.

La TB est toujours un fléau mondial. Pourtant, à partir de 1952, avec l'apparition d'une chimiothérapie efficace, le déclin de la tuberculose était réel. Dans les pays industrialisés, le risque d'infection déclinait de 10 à 15% et le seuil d'éradication était fixé à 2015-2030. Dans les pays en développement, le taux de déclin était de 5 à 10% en Amérique latine, dans les Caraïbes et en Afrique du nord. Il était au maximum de 3% en Afrique subsaharienne et en Asie du sud-est, du même ordre que le taux de croissance démographique.

On a assisté, dès 1986, à une recrudescence de la TB dans le monde. C'est aux Etats-Unis d'Amérique que l'augmentation du nombre de cas fut d'abord signalée (3% en 1986, 6% en 1990) et le rôle de l'infection à VIH/Sida est apparu très vraisemblable dans cette résurgence. En Afrique Noire et en Asie du sud-est, l'importance de l'endémie tuberculeuse et la prévalence élevée de l'infection à VIH/Sida ont rendu cette situation plus fréquente qu'ailleurs. Dès les premières études menées en Afrique centrale et de l'est, un taux de co-infection tuberculose-VIH égal ou supérieur à 30% était noté. En 2010, la prévalence de la co-infection TB/VIH variait entre 16 et 80% selon les pays d'Afrique subsaharienne, en moyenne de 36% (*versus* 3 à 6% dans les pays occidentaux).

L'infection à VIH a donc entraîné une résurgence de la tuberculose dans le monde, en particulier en Afrique subsaharienne et en Asie du sud-est, continents où l'endémie tuberculeuse était encore importante en 1981.

Plus récemment, depuis 1994, un deuxième facteur de gravité s'est surajouté à l'infection à VIH : la résistance aux médicaments antituberculeux réalisant la tuberculose à germes multi-résistants et la tuberculose à germes ultra-résistants.

2. Epidémiologie de la tuberculose dans le monde en 2013.

Le Rapport sur la tuberculose dans le monde 2013 insiste sur deux difficultés majeures pour accomplir les progrès décisifs en matière de soins et de prévention :

- le nombre élevé de malades qui échappent aux soins de santé et sont donc potentiellement infectants : un malade sur 3,
- la crise de la tuberculose pharmaco-résistante.

Pour l'OMS, le manque de ressources pour la lutte antituberculeuse est au cœur de ces deux problèmes. Il manque pour la tuberculose, dont les ressources nécessaires chaque année sont chiffrées à 4,8 milliards de dollars US\$, 1,6 milliard de dollars par an. Mais, il faut aussi souligner les difficultés opérationnelles rencontrées pour faire fonctionner les programmes de lutte contre la tuberculose dans le contexte de systèmes de santé peu performants.

Cependant, le taux des nouveaux cas de tuberculose est en baisse partout dans le monde depuis une dizaine d'années, ce qui doit permettre d'atteindre la cible mondiale d'OMD 6 en 2015. Pour l'année 2012, on estime que 8,6 millions de personnes ont contracté la maladie et que 1,3 million en sont morts.

L'infection à VIH/Sida reste un problème majeur dans la lutte antituberculeuse, la tuberculose demeurant l'infection opportuniste la plus fréquente chez les sujets VIH positifs. Au moins un tiers des 36 millions de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sont infectés par le bacille de la tuberculose. En

2012, 1,1 million de nouveaux cas de tuberculose (sur les 8,6 millions notifiés), sont des PVVIH ; 320 000 (sur les 1 300 000 décédés) sont des PVVIH. De bons résultats ont, cependant, été obtenus depuis six ans dans la lutte contre la co-infection VIH/tuberculose : 510 000 vies ont été sauvées à l'échelle mondiale, le nombre de PVVIH dépistés pour la tuberculose a été multiplié par 12 et le dépistage du VIH chez les tuberculeux a été multiplié par 5. Mais, seulement 46% des tuberculeux connaissent leur statut VIH, moins de 60% des malades co-infectés sont sous traitement antirétroviral, et sur 1 600 000 nouvelles infections par le VIH n'ayant pas de tuberculose évolutive, 500 000 seulement sont sous isoniazide à titre préventif. Environ 75% des personnes co-infectées vivent dans la Région africaine.

Le rapport sur la tuberculose 2013 traite particulièrement de la tuberculose multirésistante (TB-MR ou TB-MDR) qui est devenue un problème de santé publique partout dans le monde. La tuberculose multirésistante est causée par des bacilles résistants à, au moins, les deux médicaments antituberculeux les plus efficaces, la rifampicine et l'isoniazide. L'OMS estime à 450 000 le nombre des TB-MR dans le monde. 3,6% des nouveaux cas de tuberculose sont des TB-MR, 20,2% des cas déjà traités sont des TB-MR. Le nombre de décès imputable à la TB-MR est de 170 000. La tuberculose multirésistante résulte avant tout d'un traitement inadapté : l'utilisation inappropriée ou incorrecte des antituberculeux ou l'utilisation de médicaments de médiocre qualité, peuvent entraîner une résistance aux médicaments

Dans certains cas, une résistance encore plus grave aux médicaments peut se développer. La tuberculose ultrarésistante (TB-UR ou TB-XDR) est une forme de tuberculose multirésistante qui répond à un nombre encore plus restreint de médicaments disponibles, y compris les médicaments antituberculeux de seconde intention les plus efficaces. Environ 9,6% des TB-MR sont résistants à quatre médicaments essentiels antituberculeux : rifampicine, isoniazide, fluoroquinolones et agents injectables de 2^{ème} ligne. La tuberculose ultrarésistante est déjà signalée dans 92 pays.

Pour l'OMS, cinq interventions sont nécessaires pour accélérer les progrès en matière de tuberculose. Elles découlent de ce qui précède :

- atteindre les cas laissés de côté : environ 3 millions de personnes ayant contracté la tuberculose en 2012 ont été laissées de côté, en particulier en Inde (31% du total mondial),
- répondre aux tuberculoses multirésistantes en tant que crise de santé publique : l'augmentation des cas de TB-MR a été de 45% en 2012 par rapport à 2011, en particulier en Afrique du sud et en Ukraine,
- accélérer la riposte à la co-infection tuberculose/VIH : dépistage du VIH chez les malades tuberculeux, délivrance du TARV et de la prophylaxie par le cotrimoxazole chez les personnes séropositives; dépistage régulier de la tuberculose chez les PVVIH et délivrance du traitement par l'isoniazide à ceux exempts de tuberculose évolutive,
- accroître le financement pour combler toutes les lacunes en matière de financement : il faudrait disposer d'au moins 1,6 milliard en 2014 et 2015 pour combler les lacunes en matière de financement,
- s'assurer d'une absorption rapide des innovations en matière de diagnostic, de traitement et de prévention pour en finir avec l'épidémie mondiale de la tuberculose.

La majorité des cas apparus dans le monde en 2012 étaient originaires des Régions de l'Asie du sud-est (29%), d'Afrique (27%) et du Pacifique occidental (15%). L'Inde et la Chine représentaient à elles seules 26% et 12% respectivement du nombre total des cas. Le taux d'incidence de la tuberculose au niveau des pays était très variable, avec environ 1000 cas ou plus pour 100 000 habitants en Afrique du Sud et au Swaziland, et moins de 10 pour 100 000 habitants dans certaines parties des Amériques, dans plusieurs pays d'Europe occidentale et au Japon, en Australie et en Nouvelle-Zélande.

3. Rappel sur l'infection tuberculeuse et la tuberculose maladie

Le germe responsable de la tuberculose a été identifié par Robert Koch en 1882. L'homme est le seul réservoir de *Mycobacterium tuberculosis* (MT). Il se transmet essentiellement par voie aérienne par l'intermédiaire des micro-gouttelettes infectieuses en suspension dans l'air émises par un patient bacillifère. Un sujet infecté ayant déclaré une forme contagieuse de la maladie et non traité peut contaminer 10 à 15 autres personnes en l'espace d'une année.

L'infection tuberculeuse résulte de la première pénétration de MT dans un organisme indemne de tout contact antérieur. Dans 90 % des cas, la primo-infection tuberculeuse est cliniquement inapparente, le

bacille reste à l'état quiescent. Les sujets présentent alors une infection tuberculeuse latente (ITL) et peuvent développer à plus ou moins long terme une tuberculose maladie.

La tuberculose pulmonaire est due à la dissémination par voie bronchique des *MT* à partir du nodule de primo-infection. Elle est source de transmission à l'entourage. Elle représente 70% des cas de tuberculose dans le monde. La tuberculose peut affecter, par voie lymphatique ou hémotogène, tous les tissus de l'organisme, en particulier les ganglions, les os, la plèvre, les méninges, l'appareil urogénital.

Le diagnostic d'une ITL repose sur le virage des réactions tuberculiques cutanées (IDR à la tuberculine) ou sur la positivité d'un test de détection de l'interféron gamma. La multiplication des *MT* aboutit à la tuberculose maladie, soit d'emblée (importance de l'inoculum, déficit immunitaire) ou ultérieurement par ré-infection endogène à partir de *MT* quiescents (déficit immunitaire). Le système immunitaire oppose un rempart aux *MT* qui, protégés par une épaisse couche cireuse, peuvent rester quiescents pendant des années. Ainsi, les sujets en immunodépression sont plus susceptibles de développer la maladie. Le VIH est le facteur le plus propice au passage de l'ITL à la tuberculose maladie.

4. La tuberculose dans les PED avant l'infection à VIH/Sida

Deux faits dominaient avant 1981 l'étude de la tuberculose dans les PED, en particulier en Afrique sub-saharienne :

- la fréquence de la tuberculose pulmonaire, très étendue au moment du diagnostic,
- la possibilité de formes extra-pulmonaires, souvent associées à la tuberculose pulmonaire, intéressant en particulier les séreuses (péritoine, plèvre, péricarde), les ganglions périphériques, les os.

Les formes pulmonaires, révélées par de la toux, des douleurs thoraciques, surtout des hémoptysies, montraient d'emblée des lésions très évoluées, les formes excavées, siégeant au niveau des sommets des poumons, prédominant dans 60% des cas. Le dépistage était donc tardif. Le diagnostic était apporté par la mise en évidence de *MT* à l'examen direct (crachats, tubages gastriques le matin au réveil). L'IDR à la tuberculine était positive, souvent phlycténulaire.

Les formes extra-pulmonaires, classiquement rares, intéressaient les séreuses (péritoine, plèvre, péricarde, rarement les méninges sauf chez l'enfant), les ganglions périphériques cervicaux évoluant vers la fistulisation (classiques écrouelles), les os (Mal de Pott dorsal ou dorsolombaire, ostéoartrites de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs). Elles bénéficiaient de l'analyse des liquides de ponction (liquide pleural, liquide d'ascite, liquide céphalo-rachidien), de l'examen anatomopathologique des biopsies (ganglionnaire, pleurale, péritonéale et hépatique sous laparoscopie, ...).

Le traitement antituberculeux associait isoniazide (INH), streptomycine (SM), et thiacétazone (TB1) ou éthionamide, *M. africanum* étant spontanément résistant à la TB1.

5. La co-infection tuberculose-sida dans les PED

Depuis 1986, le «duo diabolique» créé par la co-infection tuberculose-sida a modifié les aspects de la tuberculose dans les PED.

Dans l'histoire naturelle de l'infection par le VIH, la tuberculose survient à un stade relativement précoce, avant les autres infections opportunistes (pneumocystose, cryptococcose, toxoplasmose). La forme la plus fréquente de tuberculose chez les malades infectés par le VIH est la tuberculose pulmonaire, exclusive dans 55 à 60% des cas, mais on observe plus fréquemment chez les VIH positifs des tuberculoses extra-pulmonaires isolées ou associées à la tuberculose pulmonaire et des tuberculoses multifocales ou disséminées. Des antécédents de tuberculose sont souvent retrouvés, ce qui est en faveur d'une réinfection endogène.

La tuberculose est une cause majeure de mortalité chez les sujets VIH positifs.

5.1. La tuberculose de l'adulte

5.1.1. La tuberculose pulmonaire

Les aspects cliniques et radiographiques de la tuberculose pulmonaire liée au VIH sont souvent atypiques :

- fréquence des signes généraux : amaigrissement, fièvre au long cours et à l'opposé rareté des : hémoptysies,
- fréquence des opacités réticulo-nodulaires, bilatérales et extensives, des opacités micro-nodulaires diffuses de type miliaire, et à l'opposé rareté des cavernes.

Les lésions radiologiques siègent plus fréquemment au niveau des régions moyennes et basales des poumons.

Deux notions doivent être connues :

- la fréquence des radiographies thoraciques normales au cours de tuberculoses bactériologiquement confirmées. La recherche d'une tuberculose doit donc être systématique devant toute atteinte de l'état général même si le cliché thoracique est normal.

- la fréquence des images de condensation parenchymateuse. Le diagnostic de pneumopathie présumée bactérienne ne doit pas être porté d'emblée, même si l'on connaît la fréquence des pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae* et les recherches de *MT* doivent être systématiques.

5.1.2. La tuberculose extra-pulmonaire ou disséminée

L'expression clinique de la tuberculose chez le VIH positif est remarquable par la diffusion des lésions avec une dissémination de bacilles dans les sites autres que pulmonaire. La tuberculose extra-pulmonaire et multifocale ou disséminée a connu une avancée notable.

Souvent associées à une atteinte pulmonaire, les localisations ganglionnaires périphériques et/ou profondes, les atteintes des séreuses, surtout pleurale, mais aussi péritonéale (la laparoscopie est alors l'examen clef du diagnostic), péricardique et méningée sont les plus fréquentes. Les atteintes sont souvent disséminées associant polysérites, abcès spléniques, adénopathies profondes.

Les atteintes osseuses (spondylodiscite tuberculeuse ou Mal de Pott, ostéoarthrites), urogénitales, digestives (intestinale, hépatique) doivent toujours être recherchées.

La présentation clinique des tuberculoses extra-pulmonaires est souvent trompeuse, ce qui entraîne un retard au diagnostic. Il en est ainsi de la méningite tuberculeuse. La recherche d'une autre localisation, en particulier pulmonaire, est impérative.

5.2. La tuberculose de l'enfant

« Les enfants sont les plus vulnérables de tous ». On a estimé à 530 000 le nombre de cas de tuberculose chez les enfants de moins de 15 ans en 2012 et à 74 000 le nombre des décès dus à cette maladie chez les enfants séronégatifs pour le VIH (6% et 8% du nombre total mondial, respectivement).

Le risque de passage de la tuberculose infection à la tuberculose maladie est élevé chez l'enfant : 50% avant l'âge de 1 an *versus* 10% chez l'adulte. Deux situations peuvent conduire à soupçonner qu'un enfant est atteint de tuberculose pulmonaire :

- l'existence de signes cliniques et/ou radiologiques évocateurs, mais la tuberculose est moins souvent symptomatique chez les jeunes enfants que chez les plus âgés,
- le dépistage systématique après le diagnostic d'une tuberculose contagieuse de l'adulte.

Le diagnostic est malaisé à établir. Il est porté :

- sur la notion de contagé avec un malade en phase active : critère déterminant,

- au stade d'infection tuberculeuse latente sur l>IDR à la tuberculine > 10 mm en l'absence de cicatrice de BCG, mais une vaccination par le BCG à la naissance n'interfère pas avec l'interprétation des réactions tuberculiques après 3 ans,

- au stade de tuberculose maladie sur la symptomatologie (fièvre, toux, perte de poids) : primo-infection symptomatique fébrile, tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire (adénopathies, localisations neurologiques, squelettiques, péritonéale, péricardique),

- chez l'enfant infecté par le VIH sur la clinique et les images radiologiques (miliaire, adénopathies périphériques, tuberculose des séreuses) avec IDR négative.

Les cas diagnostiqués sont basés sur les frottis, mais il est difficile d'obtenir des échantillons de qualité chez l'enfant, qui présente le plus souvent une tuberculose paucibacillaire, l'incidence est donc sous-estimée. Les tests moléculaires de détection de l'ADN de *M. tuberculosis* ont une meilleure sensibilité que l'examen microscopique.

La tuberculose infantile est souvent la conséquence d'une contamination par un adulte bacillifère vivant dans l'entourage de l'enfant.

La lutte contre la tuberculose repose sur le dépistage et le traitement des TB maladies et des TB-infections latentes chez l'enfant.

Les adolescents (12-18 ans), en comparaison avec les enfants, ont plus souvent des formes symptomatiques et bacillifères.

6. Diagnostic

Le diagnostic de la tuberculose repose sur l'examen clinique, l>IDR à la tuberculine, les examens radiologiques prescrits en fonction des signes cliniques et l'examen bactériologique.

Le diagnostic de tuberculose chez un sujet VIH positif n'est souvent que de présomption. L'IDR à la tuberculine n'apporte pas d'argument positif, car elle est négative chez ces malades anergiques. La radiographie thoracique est souvent suffisante pour le diagnostic de tuberculose pulmonaire, la scanner thoracique étant réservé aux images difficilement interprétables sur les clichés standards (par exemple : miliaire tuberculeuse). L'imagerie extra-thoracique est le plus souvent indispensable au diagnostic des tuberculoses extra-pulmonaires (en particulier, l'échographie abdomino-thoracique dans les PED). L'examen bactériologique est la clé du diagnostic et permet de le confirmer. Il repose sur la présence de bacilles alcool-acido-résistants (BAAR) à l'examen microscopique direct (EMD) avant tout traitement avec concordance clinique et/ou efficacité thérapeutique. La multiplication des sites bacillaires impose la recherche de BAAR dans une grande variété de prélèvements : crachats, tubages gastriques, lavage broncho-alvéolaire (LBA), aspiration des sécrétions bronchiques au cours d'une fibroscopie bronchique, liquides de ponction, biopsie d'un ganglion périphérique, ... La méthode de référence est la coloration de Ziehl-Nelsen. Mais, le taux de détection de la tuberculose contagieuse BAAR positif à l'examen microscopique direct (EMD) reste faible.

La culture sur le milieu solide de Löewenstein-Jensen est la méthode de référence permettant de confirmer le diagnostic de tuberculose si l'EMD est négatif. Elle permet également de déterminer la sensibilité aux antituberculeux et de différencier *MT* et mycobactéries atypiques. Mais l'isolement des BAAR en culture, quel que soit le prélèvement (liquide biologique [expectoration, urine, liquide de ponction], biopsie, hémocultures, ...) est longue : elle peut prendre 3 à 6 semaines pour devenir positive.

C'est pourquoi, le développement de nouveaux outils de diagnostic a été une des priorités pour l'OMS. Les nouveaux tests de diagnostic sont :

- l'examen microscopique : en 2008, l'OMS a révisé la définition des cas frottis positif pour les pays à haute prévalence d'infection VIH, définissant un cas frottis positif à partir d'un résultat de crachat frottis positif (≥ 1 BAAR/100 champs) sur 2 crachats collectés, le deuxième n'étant examiné que si l'examen du premier crachat est négatif. De plus, l'utilisation d'un microscope à fluorescence augmente la sensibilité de 10% par rapport à la méthode classique de Ziehl-Nelsen et permet une lecture entre 3 et 4 fois plus rapide des frottis.

- les méthodes de culture sur milieux liquides (système Bactec) ont une sensibilité supérieure par rapport aux milieux solides, sont automatisables et réduisent les délais de résultats de 6 à 2 semaines.

- les méthodes moléculaires : l'amplification du génome de *MT* par des techniques PCR est utilisée pour le diagnostic rapide de la TB et la détection rapide de la résistance à la rifampicine. Il modifie la donne pour le diagnostic de la tuberculose. Le test XpertMTB/RIF® (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) est simple d'utilisation, nécessite peu de manipulations et a un risque faible de production d'aérosol, ce qui permet en théorie son utilisation par du personnel peu qualifié au niveau des centres de santé dans les pays du sud. Ce test est recommandé par l'OMS. Il est déployé à un rythme record en Afrique du sud et en Inde. Il permet de dépister en quelques heures les patients qui ont une tuberculose évolutive sensible aux quatre médicaments usuels. Il permet ainsi de diminuer le nombre de tuberculoses traitées sans confirmation bactériologique. Il permet de plus d'identifier ceux qui ont une résistance à la rifampicine, un très bon marqueur des TB-MR. Un autre test, le Genotype®MTBDR permet de dépister la résistance à la fois à la rifampicine et à l'isoniazide.

- le diagnostic immunologique est de peu d'utilité, l'IDR à la tuberculine étant négative en raison de la vaccination systématique par le BCG et de l'anergie tuberculinique chez les patients VIH positifs. Quant aux tests IGRA, qui détectent l'INF gamma et permettent le diagnostic des infections tuberculeuses latentes (ITL), ils n'ont pas de place actuellement dans les pays à forte incidence de tuberculose-maladie qui ne prennent pas en compte les ITL. De plus, ils sont peu performants chez l'enfant avec un bas taux de positivité et un taux élevé de résultats indéterminés.

D'autres tests diagnostiques sont utiles :

- dosage de l'adénosine désaminase (ADA_p) dans le liquide pleural, marqueur diagnostique de la pleurésie tuberculeuse,

- détection d'un antigène, la lipoarabinomannane (LAM), constituant glycolipidique de la paroi bactérienne dans les urines des sujets tuberculeux (LAM urine-Test®) des patients infectés par le VIH avec < 100 CD4/mm³.

- cytologie de l'aspiration ganglionnaire après ponction à l'aiguille fine.

En pratique, dans les PED, le diagnostic de tuberculose pulmonaire repose sur l'examen microscopique des crachats, mais, en raison de sa faible sensibilité, près de la moitié des patients sont diagnostiqués par la clinique et la radiologie sans confirmation bactériologique. Le diagnostic est rendu encore plus difficile par la fréquence des formes à bacilloscopie négative chez les VIH positifs au stade avancé de l'infection à VIH. Le diagnostic de tuberculose extra-pulmonaire n'est facile que si

un prélèvement peut être effectué (ganglion périphérique, plèvre, urine,...), il est difficile lorsque la localisation est profonde. L'échographie abdomino-thoracique, technique simple et non vulnérante, est intéressante pour la prise en charge précoce de la tuberculose viscérale. Elle montre des lésions des organes pleins de l'abdomen (foie, rate), des adénopathies profondes et/ou des épanchements des séreuses (plèvre, péritoine, péricarde).

Parfois, c'est l'efficacité d'un traitement antituberculeux d'épreuve, en l'absence de diagnostic microbiologique, qui fait porter le diagnostic de tuberculose maladie.

Tableau II. Résumé des nouveaux outils ou approches diagnostiques de la TB recommandés dans les laboratoires périphériques et de référence dans les pays du sud.

Outil ou approche diagnostique	Résultats
<p>Au niveau des laboratoires périphériques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - examen microscopique : examen de 2 crachats, au moins 1 crachat \geq BAAR/100 champs microscopiques - microscopie à fluorescence - PCR automatisée en circuit fermé - ADA dans le liquide pleural 	<ul style="list-style-type: none"> - réduction du délai de résultat, gain de sensibilité - 10% plus sensible que l'examen classique. - gain de sensibilité pour la détection de <i>MT</i> chez les cas frottis négatifs. Rapide (100 minutes). - très sensible pour le diagnostic de pleurésie tuberculeuse
<p>Au niveau des laboratoires de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Culture de <i>MTB</i> sur milieu liquide - Diagnostic moléculaire de la résistance à la rifampicine 	<ul style="list-style-type: none"> - 10% plus sensible et temps de détection plus rapide que sur milieu solide - très sensible et spécifique sur les frottis BAAR positifs et très rapide (100 minutes)

7- La stratégie thérapeutique

Le pronostic de la co-infection tuberculose-sida est mauvais, alors que la tuberculose réagit favorablement au traitement antituberculeux. La surmortalité chez les tuberculeux séropositifs est due à l'évolutivité de l'infection à VIH elle-même, à l'émergence de souches multirésistantes, voire à des intolérances médicamenteuses à l'origine d'abandon du traitement. La malnutrition joue un rôle majeur dans l'évolution péjorative de la tuberculose.

La stratégie *Halte à la tuberculose* (2006-2015) est l'approche recommandée par l'OMS pour réduire la charge de morbidité tuberculeuse. Elle a succédé à la stratégie *DOTS* (début des années 1990-2005).

Que la tuberculose soit ou non associée au sida, le schéma thérapeutique doit être une chimiothérapie courte de six mois, comportant quatre médicaments : Isoniazide (INH), Rifampicine (RMP), Ethambutol (EMB) et Pyrazinamide (PZA). INH, RMP et PZA sont des bactéricides, EMB est un bactériostatique. Leur association a pour but de prévenir l'apparition des résistances. Le schéma thérapeutique comporte les 4 médicaments pendant 2 mois, suivi d'une bithérapie (INH+RMP) les 4 mois suivants.

La posologie quotidienne est, chez l'adulte, de 4 à 5 mg/kg pour l'INH, de 10 mg/kg pour la RMP, de 20 à 25 mg/kg pour le PZA et de 15 à 20 mg/kg pour l'EMB. Elle est, chez l'enfant, de 10 à 15 mg/kg pour l'INH, de 10 à 20 mg/kg pour la RMP, de 15 à 30 mg/kg pour le PZA., de 15 à 20 mg/kg pour l'EMB.

Chaque pays décide du ou des régimes standardisés à utiliser. L'emploi de médicaments combinés à doses fixes de 2 (INH+RMP), 3 (INH+RMP+PZA) ou 4 (INH+RMP+PZA+EMB) médicaments est hautement recommandé, en particulier lorsque la prise de médicaments n'est pas surveillée.

Le rapport sur la tuberculose 2013 traite particulièrement du traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR ou TB-MDR) qui est devenue un problème de santé publique partout dans le monde. La tuberculose multirésistante est causée par des bacilles résistants à, au moins, les deux médicaments antituberculeux les plus efficaces, la rifampicine et l'isoniazide.

La tuberculose multirésistante résulte avant tout d'un traitement inadapté : l'utilisation inappropriée ou incorrecte des antituberculeux ou l'utilisation de médicaments de médiocre qualité, peuvent entraîner une résistance aux médicaments. La maladie étant due à des bacilles résistants ne réagissant pas au

traitement conventionnel de première intention, la tuberculose multirésistante peut être traitée en ayant recours à des médicaments de seconde intention. Toutefois, les possibilités de traitement de seconde intention sont limitées et les médicaments recommandés ne sont pas toujours disponibles. La chimiothérapie requise est longue, jusqu'à deux ans de traitement, plus coûteuse et peut entraîner de graves effets indésirables chez les patients. Dans certains cas, une résistance encore plus grave aux médicaments peut se développer : la tuberculose ultrarésistante (TB-UR ou TB-XDR) est une forme de tuberculose multirésistante qui répond à un nombre encore plus restreint de médicaments disponibles, y compris les médicaments antituberculeux de seconde intention les plus efficaces. Environ 9,6% des TB-MR sont résistants à quatre médicaments essentiels antituberculeux : rifampicine, isoniazide, fluoroquinolones et agents injectables de 2^{ème} ligne. La tuberculose ultrarésistante est déjà signalée dans 92 pays.

Le traitement des cas de TB-MR est encore peu documenté. L'OMS a rédigé des recommandations, qui ont été actualisées en 2011, sur le traitement des souches multirésistantes : un aminoside injectable, le pyrazinamide, une fluoroquinolone et l'éthionamide doivent être systématiquement utilisés, l'ajout de l'acide para-aminosalicylique (PAS) ou de cyclosérine afin d'atteindre une pentathérapie au début du traitement étant également recommandé, sous réserve de sensibilité de l'une des ces deux molécules. La durée du traitement est de 20 mois.

Les « nouveaux » médicaments anti-tuberculeux sont classés en deux groupes : ceux déjà existants chez lesquels ont été découvertes secondairement des propriétés anti-mycobactériennes et les nouvelles molécules développées pour leur activité contre les mycobactéries.

Ceux déjà existants comprennent la moxifloxacine (Izilox®, Avelox®) de la classe des fluoroquinolones, la linézolide (Zyvoxid®) de la classe des oxazolidines, la rifapentine (Priftin®) de la classe des rifamycines. La linézolide est active sur les tuberculoses résistantes, mais son efficacité est contre-balançée par ses effets secondaires.

D'autres molécules ont été développées pour leurs activités contre les mycobactéries : ce sont les dérivés nitro-imidazolés (dilamanide) et les diarylquinolines (bedaquiline).

La seule nouvelle molécule actuellement spécialisée est la bedaquiline (TMC-207), commercialisée sous le nom de Sirturo®. Elle a obtenu la licence de la FDA/US en phase II en décembre 2012. Elle peut être ajoutée au régime recommandé par l'OMS chez les adultes atteints de TB-MR sous les conditions suivantes :

- quand un traitement efficace contenant quatre médicaments de deuxième ligne en plus du pyrazinamide, selon les recommandations de l'OMS, ne peut être mis en place,
- quand il existe une résistance à n'importe quelle fluoroquinolone en plus des résistances multiples aux autres médicaments.

La bedaquiline est prescrite en comprimés et pendant une durée de 6 mois. Elle est délivrée en France sur ATU nominative. Son action doit être réévaluée en 2015.

En cas de co-infection tuberculose/VIH, le traitement antirétroviral (TARV) doit être commencé en temps opportun. Le traitement antituberculeux doit être prescrit entre 2 à 8 semaines avant la mise sous TARV. Chez les malades dont les CD4 sont > 50/µl, il est raisonnable de différer la prescription d'ARV jusqu'à la fin de la phase initiale du traitement antituberculeux (2 mois). Chez les malades dont l'immunodépression est intense (CD4 < 50/µl) et dont la tuberculose est pulmonaire, la mise en route du TARV doit être très précoce (dans les 15 jours du traitement antituberculeux). La durée optimale du début de la prescription des ARV doit dépendre non seulement du degré d'immunodépression mais aussi de la localisation de la tuberculose. Lorsque celle-ci ne se limite pas à une forme pulmonaire, et en particulier en cas d'atteinte méningée, il semble souhaitable de retarder le début du TARV autour de la 8^{ème} semaine.

Il existe de nombreuses interférences médicamenteuses entre les antiviraux et la rifampicine, ce qui contre-indique l'utilisation des antiprotéases et de la névirapine.

La corticothérapie (prednisone : 0,5 à 1 mg/kg/j) est administrée, pendant 1 à 3 mois maximum, en particulier chez l'enfant dans les localisations suivantes : adénopathies médiastinales avec atélectasie, miliaire aiguë hémotogène, tuberculose des séreuses (méningée, pleurale, péritonéale, péricardique).

8. La prévention

La prévention de la tuberculose passe en premier lieu par un diagnostic précoce, un traitement adapté et l'application des mesures d'hygiène visant à réduire le risque de transmission.

Il faut exiger l'isolement des tuberculeux contagieux des autres malades non tuberculeux, pendant la phase initiale du traitement. Le risque de tuberculose nosocomiale est réel chez le VIH positif.

Le traitement préventif de la tuberculose est recommandé chez les sujets infectés par le VIH, ayant une IDR à la tuberculine positive et qui ne sont pas atteints de tuberculose évolutive. Le médicament de référence est l'INH, en dose quotidienne auto administrée, à raison de 5 mg/kg/j (maximum : 300 mg) pendant 9 mois. La rifapentine (900 mg), dérivée de la rifampicine, à durée de vie longue, associée à l'INH (10 à 15 mg/kg) en administration hebdomadaire est plus active que l'INH seul avec 2 fois moins de tuberculose active. Le traitement préventif réduit le risque d'apparition de la tuberculose évolutive à court terme de 40% par rapport à ce qu'il aurait été sans le traitement.

Le contact proche d'un patient tuberculeux est un facteur de risque majeur de contracter l'infection. L'OMS et l'UICMR ont recommandé dès 2003 que tous les enfants contacts des PED ayant moins de 5 ans apparemment sains reçoivent une chimioprophylaxie par INH à la dose de 5 mg/kg/j pendant 6 mois.

Il y a peu de progrès en ce qui concerne les vaccins. Douze vaccins sont en essais cliniques (phase II). Un vaccin, le *Mycobacterium vaccae*, bactérie non pathogène, adjuvant à l'antibiothérapie standard, est en phase III.

Il faut donc continuer la vaccination par le BCG chez les enfants dès la naissance dans toutes les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse qui sont selon les estimations de l'OMS : le continent africain dans son ensemble ; le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et du Moyen-Orient ; les pays d'Amérique Centrale et du Sud ; les pays de l'Europe Centrale et de l'Est. Le vaccin BCG a un effet protecteur attesté contre les formes graves de la tuberculose chez les jeunes enfants, méningite tuberculeuse et miliaire en particulier. L'OMS recommande une vaccination unique par voie intradermique le plutôt possible après la naissance sans contrôle tuberculinique ou revaccination, y compris chez les nourrissons infectés par le VIH qui sont asymptomatiques. Par contre, la vaccination est contre-indiquée chez les nourrissons symptomatiques, vu le risque de bécégite généralisée. Les différentes souches de BCG sont sensibles à l'INH, à la rifampicine, à l'éthambutol, à la streptomycine, mais toutes résistantes au pyrazinamide. La durée de la protection est de 10 à 20 ans.

L'importance de l'endémie tuberculeuse et la prévalence élevée de l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne et en Asie du sud-est ont expliqué la flambée de tuberculose dans ces deux continents. La tuberculose est encore pour longtemps «une maladie de notre temps».

Références

- Aubry P., Kamanfu G., Mlika-Cabanne N., Nikoyagize E., Fagard C., Niyongabo T., Larouze B. La tuberculose à l'heure du sida en Afrique subsaharienne. Expérience d'un pays d'Afrique centrale : le Burundi. *Med. Trop.*, 1994, 54, 67-74.
- Fagard C., Aubry P., Kamanfu G., Niyongabo T. La tuberculose extra-pulmonaire et disséminée chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine à Bujumbura (Burundi). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1995, 88, 7-10.
- Niyongabo T., Henzel D., Idi M., Nimubona S., Gikoro E., Melchior J.C., Matheron S., Kamanfu G., Samb B., Messing B., Begue J., Aubry P., Larouze B. Tuberculosis, human immunodeficiency virus infection and malnutrition in Burundi. *Nutrition*, 1999, 15, 289-293.
- Ngom A., Aka-Danguy E., Koffi N., Tchamran M., Moh K., Kouassi B. Epidémiologie de la tuberculose à Abidjan, Côte d'Ivoire. Evolution sous la poussée de l'infection à VIH. *Med. Trop.*, 1999, 59, 165-168.
- OMS. Traitement préventif de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH. *REH*, 1999, 74, 385-398.
- Uffredi M.L., Grosset J. Données récentes sur la tuberculose. *mt*, 2000, 6, 429-433.
- OMS. Plan mondial d'extension de la stratégie DOTS. Progrès de la lutte antituberculeuse dans les pays fortement touchés, 2001. *REH*, 2001, 76, 181-183.
- Ratsirahonana O., Rasololo Razanamparany V., Rasolonavalona T. *et coll.* Résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à Antananarivo en 2000. *Arch. Inst. Pasteur de Madagascar*, 2002, 68, 44-47.
- Anane R. La tuberculose de l'enfant en Afrique. Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Med. Trop.*, 2003, 63, 473-480.
- OMS. Vaccin BCG. *REH*, 2004, 79, 27-38.
- OMS. Aide/mémoire de la tuberculose. *REH*, 2004, 79, 125-128.

- Billy C., Perronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses*, 8-038-C-10, 2004, 12 p.
- Boulahbal F., Chaulet P. La tuberculose en Afrique. *Epidémiologie et mesures de lutte. Med. Trop.*, 2004, 64, 224-228.
- Belaka B., Bakondé B., Douiti K et coll Tuberculose du nouveau-né : résurgence en milieu de forte endémie de VIH. *Med. Trop.*, 2004, 64, 367-371.
- Trébucq A. La lutte contre la tuberculose dans le monde : résultats et déficits. *Med. Trop.*, 2004, 64, 587-594.
- OMS. Nouveau schéma thérapeutique pour raccourcir les traitements antituberculeux. *REH*, 2006, 81, 19-20.
- OMS. Normes internationales applicables au traitement de la tuberculose. *REH*, 2006, 81, 43-47.
- OMS. Plan mondial «Halte à la tuberculose» 2006-2015-résumé. *REH*, 2006, 81, 86-88.
- OMS. Parer à la menace de tuberculose à bacilles ultrarésistants. *REH*, 2006, 81, 386-390.
- Dubrous P., Alaoui H., N'Dounga Mikolo B., Koeck J.L. Diagnostic biologique de la tuberculose dans les pays à faibles ressources : perspectives nouvelles. *Méd. Trop.*, 2009, 69, 618-628.
- Marigot-Outtandy D., Perronne C. Les nouveaux antituberculeux. *Réanimation*, 2009, 18, 334-342.
- OMS. Lutte mondiale contre la tuberculose : principales constatations tirées du rapport publié par l'OMS en décembre 2009. *REH*, 2010, 85, 69-79.
- OMS. Tuberculose. Aide-mémoire n° 104. Novembre 2010.
- Török M.E., Farrar J.J. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, 1538-1540. .
- OMS. Plan mondial Halte à la tuberculose 2011-2015, 20 p.
- ONU/SIDA. Journée mondiale Sida 2011. Rapport ONU/SIDA. Atteindre l'objectif zéro. Une riposte plus rapide, plus intelligente, plus efficace.
- OMS. Rapport OMS 2011 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde.
- Bonnet M. Les nouveaux tests diagnostiques de la tuberculose maladie : de la théorie à la pratique dans les pays du sud. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2011, 28, 1310-1321.
- Dagara A.Y., Adjih K., Tchaptchet Heunda S. et coll. Prévalence de la co-infection VIH-tuberculose et impact de l'évolution VIH sur la tuberculose pulmonaire au Togo. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2011, 104, 342-346.
- Villarino M.E., Borisov A.S et al. Three months of rifapentins and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, 2155-2166.
- Bulletin de Ville Sanitaire n°18/2012. Cire océan Indien, novembre 2012, 1-34.
- OMS. Rapport OMS 2012 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde.
- UNAIDS report on the global AIDS epidemic, 2012. 5-Tuberculosis and HIV, 58-61.
- OMS. Tuberculose. Aide-mémoire N° 104. Mars 2013.
- WHO. Global Report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic, 2013.
- WHO. Global tuberculosis report, 2013.
- WHO. The use of betaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, 2013.
- Dinh A., Perronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'adulte et l'enfant. *EMC-Maladies infectieuses* 2013 ; 10(4) :1-11[article 8-038-C-30].
- OMS. Tuberculose. Aide-mémoire N°104. Octobre 2013.

Note sur la situation de la tuberculose dans l'océan Indien :

La situation de la tuberculose dans l'océan Indien est hétérogène avec des pays de forte endémie comme Madagascar et des pays de faible endémie comme La Réunion. Les derniers chiffres connus datent de 2009.

A Madagascar, l'incidence et la prévalence de la tuberculose sont en augmentation constante : l'incidence est passée de 217 cas pour 100 000 habitants en 2000 à 261 cas/100 000 en 2009, la prévalence de 377/100 000 à 478/100 000 les mêmes années. La mortalité évolue de façon parallèle : 40,6/100 000 en 2000 à 47,6/100 000 en 2009. Le taux de tuberculose associée au VIH est de 2,4% (prévalence estimée du VIH inférieure à 0,2% chez les adultes). Le taux de multirésistance est estimé à 0,5% des nouveaux cas.

A La Réunion, l'incidence de la tuberculose est de 5,8/100 000 en 2009 *versus* 11,9/100 000 en 2000. (inférieure à celle de la métropole qui est de 8,2 cas /100 000 en 2009).

L'incidence de la tuberculose est en baisse constante à Mayotte : elle est de 17,7/100 000 en 2009 *versus* 25,7/100 000 en 2000.

Pour les autres îles, l'incidence est en décroissance plus lente

- aux Comores, grâce à la mise en place du programme national de lutte contre la tuberculose en 1988, l'incidence est passée de 56/100 000 en 2000 à 39/100 000 en 2009,

- à Maurice, il y a une faible tendance à la baisse ; 22/100 000 en 2009, 24/100 000 en 2000,
 - il en est de même aux Seychelles : 31/100 000 en 2009, 37/100 000 en 2000.
- La multiplication récente des cas d'infection à VIH/Sida dans ces îles fait craindre une augmentation de la tuberculose dans les années à venir.

Référence :

- InVS. Bulletin de veille sanitaire n°18/2012 de la Cire océan Indien.