

COMMUNICATION

L'éradication de la tuberculose : progrès et obstacles

MOTS-CLÉS : TUBERCULOSE. TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE. OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE

Eradication of tuberculosis: progresses and obstacles

KEY-WORDS: TUBERCULOSIS. MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS. PATIENT COMPLIANCE

Christian PERRONNE *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La tuberculose, maladie avec plus de neuf millions de nouveaux cas par an dans le monde, représente une cause majeure de mortalité sur la planète avec un million et demi de décès en 2014. Plus de 95 % des cas mortels s'observent dans les pays en développement. Dans la moitié des cas, la tuberculose est bacillifère, donc contagieuse. Depuis une vingtaine d'années, l'émergence de la résistance puis de la multirésistance des bacilles de la tuberculose aux antituberculeux classiques pourrait ralentir à moyen terme l'objectif de l'éradication mondiale. On rapporte dans le monde près de 500 000 cas de tuberculose multirésistante. On décrit de plus en plus de souches ultra-résistantes dans certains pays, avec même apparition de cas de tuberculose toto-résistante. Les principaux facteurs reconnus depuis longtemps favorisant la tuberculose sont la pauvreté, la malnutrition et le sida. La multirésistance est devenue depuis quelques années un facteur d'extension significatif. En France, l'incidence de la tuberculose-maladie a régulièrement baissé depuis les années soixante. Elle était de 16,5 cas pour 100 000 en 1993 puis est descendue à 7,3 cas pour 100 000 en 2014. La répartition de la maladie est hétérogène avec trois régions qui restent à plus haut risque : la

* Infectiologie. Hôpitaux universitaires Paris – Ile de France – Ouest, Assistance publique – Hôpitaux de Paris, Université de Versailles Saint Quentin, Paris-Saclay, Garches, France

Tirés-à-part : Professeur Christian PERRONNE, Département des Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Universitaire Raymond Poincaré, 92380 Garches ; e-mail : c.perronne@aphp.fr

Article reçu le 17 juillet 2015, accepté le 29 février 2016

Guyane, Mayotte et l'Île de France. La naissance dans un pays de forte endémie tuberculeuse est un facteur de risque élevé avec une incidence dix fois plus forte. Les personnes sans domicile fixe sont à très haut risque avec une incidence en 2014 de 177,4 pour 100 000. Même si le nombre de tuberculoses multi-résistantes reste très faible en France, il augmente régulièrement par importation de cas. La lutte anti-tuberculeuse passe tout d'abord par le dépistage rapide, l'isolement et le traitement bien conduit des cas contagieux. L'observance thérapeutique est essentielle et pose des problèmes majeurs dans de nombreux pays. En complément de ces actions, des efforts de prévention sont indispensables. La vaccination par le BCG doit rester généralisée dans les pays de forte endémie et garde tout son intérêt pour les enfants à risque dans les pays développés à faible endémie. Le BCG n'apportant qu'une protection partielle contre la forme pulmonaire, donc contagieuse, de la maladie, l'éradication de la tuberculose nécessite d'améliorer le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente pour augmenter la prescription d'un traitement anti-tuberculeux préventif lorsque cela est indiqué.

SUMMARY

Active tuberculosis, with more than nine millions new cases per year in the world, represents a major cause of global mortality with one and a half million deaths in 2014. More than 95 % of lethal cases are observed in developing countries. Half of the cases are sputum smear positive, then contagious. For approximately two decades, the emergence of resistance and then multi-resistance of tuberculous bacilli to classical anti-tuberculous agents could, on the middle term, slow down the objective of global eradication. Not far from 500 000 cases of multi-drug resistant tuberculosis cases are reported throughout the world. Extended resistant bacilli are more frequently observed in some countries and strains resistant to all drugs are described. The main well known risk factors to develop tuberculosis are poverty, malnutrition and AIDS. For several years, multi-resistance appears as a significant factor of extension. In France, the incidence of active tuberculosis regularly declines since the sixties. It was 16.5 cases per 100 000 in 1993, subsequently declining to 7.3 cases per 100 000 in 2014. The distribution of the disease is heterogeneous with three regions at higher endemic risk: French Guiana, Mayotte and the Ile de France (Greater Paris). Birth in a country with high endemic levels of tuberculosis leads to a 10-fold increase of incidence. Homeless people have the highest risk with an incidence in 2014 of 177.4 per 100 000. In France, the number of multi-drug resistant tuberculosis cases remains very low, but it regularly increases by importation of cases. Tuberculosis control measures mainly rely on the early detection, isolation and adequate treatment of contagious cases. Adhesion to treatment is a key-point but is highly problematic in many countries. In addition to these measures, a significant reinforcement of preventive measures is crucial. BCG vaccination should remain universal in countries with a high endemic level and remains a useful tool in developed countries with a low endemic profile for children considered at higher risk. As the protection conferred by the BCG vaccine on the pulmonary, i.e. contagious, form of the disease is only partial, tuberculosis eradication needs to better diagnose latent tuberculous infection in order to prescribe more and more preventive anti-tuberculosis treatments, when indicated.

La tuberculose est une maladie infectieuse bien décrite depuis la fin du XIX^e et le début du XX^e siècle, dont l'éradication est envisagée [1]. Les bactéries responsables de la tuberculose humaine sont des mycobactéries du complexe tuberculosis : *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum*. Ce sont des bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR), aérobies stricts. La tuberculose pulmonaire est presque toujours due à *M. tuberculosis* ou bacille de Koch (BK). La contamination est inter-humaine, par voie aérienne directe ainsi qu'à partir de gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées (gouttelettes de Pflügge). Depuis une vingtaine d'années, l'ampleur de la pandémie de VIH/Sida, la misère, la malnutrition, le manque d'hygiène, les guerres, ainsi que l'apparition de formes multi-résistantes aux traitements ont rendu l'objectif de l'éradication impossible à atteindre à moyen terme [2]. Même si elle régresse dans les pays développés, la tuberculose reste un fléau à l'échelle mondiale [3].

De la physiopathologie à l'épidémiologie mondiale

La primo-infection tuberculeuse (PIT) représente l'étape d'inoculation de l'infection, habituellement par inhalation de bacilles. Elle peut être responsable de symptômes modérés transitoires et passe le plus souvent inaperçue. L'infection persiste habituellement à l'état latent, c'est l'infection tuberculeuse latente (ITL) avec des bacilles vivants mais dormants. On distingue deux phases, l'ITL récente, faisant suite à la PIT et l'ITL tardive qui peut durer des années ou des décennies après la guérison apparente de la PIT. Si on inclut les ITL, deux milliards d'individus sont infectés dans le monde. Il s'agit globalement d'une évolution favorable car un tiers de la population mondiale était infectée il y a encore quelques années. La tuberculose-maladie représente la forme active de la maladie responsable de signes et symptômes cliniques. La tuberculose-maladie avec 9,6 millions de nouveaux cas en 2014 dans le monde, représente une cause majeure de mortalité sur la planète. Des progrès sensibles ont été faits, grâce au Plan mondial « Halte à la tuberculose » de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) lancé en 2006. En effet, cette organisation estimait récemment à plus de trois millions le nombre annuel de décès [3]. Ce nombre est tombé à 1,5 millions de décès en 2014. Depuis la fin des années 1990, la prévalence mondiale de la maladie a régressé de 42 %. L'Asie puis l'Afrique sont les continents les plus touchés. Cette maladie représente la première cause de mortalité due à une bactérie unique. Plus de 95 % des cas mortels s'observent dans les pays en développement. Dans la moitié des cas, la tuberculose est bacillifère, donc contagieuse. En Afrique, l'incidence annuelle de la tuberculose-maladie a été en 2014 de 281 pour 100 000 habitants, soit le double de la moyenne mondiale. Les succès observés à l'échelle mondiale ont encouragé l'OMS à poursuivre et même intensifier les efforts. Ainsi l'Assemblée mondiale de l'OMS a adopté en mai 2014 une Stratégie mondiale pour mettre fin à la tuberculose. Cette évolution favorable peut être freinée par l'ampleur de la pandémie de VIH/Sida dans les pays en voie de développement et par le développement de la multirésistance du BK. En effet en 2014, 26,7 % des décès par tuberculose ont été observés chez des personnes vivant avec le VIH. La

multi-résistance du BK (MDR pour multi-drug resistance) est un autre obstacle potentiel. Elle se définit par une résistance touchant au moins la rifampicine et l'isoniazide, mais un nombre plus grand d'antituberculeux sont souvent touchés. On rapporte dans le monde près de 500 000 cas de tuberculose MDR [3]. On décrit depuis 2003 de plus en plus de souches ultra-résistantes (XDR pour extended drug resistance) dans certains pays. Les souches XDR sont des souches MDR qui résistent en plus aux fluoroquinolones et aux anti-tuberculeux injectables que sont les aminosides. Dans le monde, 10 % des souches MDR sont XDR avec même apparition de cas de tuberculose toto-résistante. Les pays de l'ex-Union soviétique et l'Afrique du Sud ont été particulièrement touchés par ces souches MDR. En 2014, les régions du monde les plus touchées par la tuberculose MDR sont la Fédération de Russie avec tous les pays européens ou asiatiques de l'ex-URSS, la Chine et l'Inde. L'incidence de la tuberculose MDR reste stable dans les Amériques, en Afrique et en Europe. Les principaux facteurs favorisant la tuberculose sont la pauvreté, la malnutrition et le sida. Les guerres récurrentes dans certaines régions du globe menacent les programmes anti-tuberculeux. La multi-résistance est devenue depuis quelques années un facteur d'extension significatif. En cas d'infection à VIH, a fortiori au stade de sida, le passage de l'ITL à la tuberculose-maladie est plus élevé, de l'ordre de 30 % au lieu de 10 % en population générale. Le sida est responsable de formes aiguës et disséminées plus fréquentes ainsi que d'une létalité plus élevée proche de 15 %. Le regroupement de malades atteints de sida est la cause de transmissions nosocomiales de la tuberculose. L'infection à VIH entraîne une plus grande susceptibilité aux effets secondaires des antituberculeux. Le risque de passer d'une ITL à la tuberculose-maladie est variable selon l'âge de la PIT et selon le terrain, notamment en cas d'immunodépression [4]. Le risque est élevé chez l'enfant, avec un risque approximatif accru chez les nourrissons et les adolescents : 30 à 40 % chez le nourrisson de moins d'un an, 10 à 20 % chez le nourrisson de 1 à 2 ans, 5 % chez le jeune enfant de 2 à 4 ans, 2 % chez l'enfant de 5 à 10 ans et 10 à 20 % chez les enfants de plus de 10 ans et les adolescents. De plus le risque de méningite ou de forme disséminée de tuberculose est accru chez les nourrissons : 10 à 20 % des tuberculoses avant 1 an, 2 à 5 % entre 1 et 2 ans et moins de 0,5 % après 2 ans. Chez l'adulte, le risque de passage de l'ITL à la tuberculose-maladie est variable selon le contexte. Il est faible (environ 10 %) chez un adulte immunocompétent mais le risque est plus élevé pendant les 2 ans qui suivent la contamination tuberculeuse : environ 5 % la première année, 2,5 % la deuxième année puis 2,5 % pour le restant de la vie. Les réactivations tardives de tuberculose-maladie se font souvent lors du vieillissement. Le risque est plus élevé chez l'adulte immunodéprimé (notamment par corticothérapie, chimiothérapie, infection à VIH, immunothérapie par anticorps monoclonaux) ou avec certains facteurs de risque autres (anastomose jéjuno-iléale, silicose, insuffisance rénale chronique, hémodialyse). La tuberculose-maladie est habituellement pulmonaire (72,8 % des cas en France en 2013). Une dissémination par voie lymphatique ou par voie sanguine provoque une miliaire et des localisations extra-pulmonaires. Une localisation extra-pulmonaire apparaît dans 25 % des cas (environ 70 % au cours du sida). En l'absence de traitement, la

tuberculose pulmonaire active est mortelle dans 50 % des cas. La moitié des survivants (25 %) guérissent spontanément, l'autre moitié des personnes (25 %) sont des porteurs chroniques qui contribuent à propager la maladie. Sous traitement adapté et suivi, la tuberculose devrait toujours guérir. La tuberculose multi-résistante comporte jusqu'à 80 % de mortalité chez l'immunodéprimé.

Principaux objectifs de la lutte anti-tuberculeuse

Les principaux objectifs visent à diminuer la transmission du BK en s'appuyant sur l'amélioration des conditions socio-économiques, l'éducation sanitaire, la vaccination par le BCG, le dépistage des malades contagieux grâce aux examens microscopiques des crachats, leur isolement et leur mise rapide sous traitement curatif, la mise en culture du BK pour antibiogramme afin de dépister les multi-résistances, le dépistage systématique de l'entourage proche familial, amical et professionnel des cas contagieux par une radio pulmonaire et le traitement antituberculeux préventif des ITL chez les enfants et les immunodéprimés. Dans la Stratégie mondiale pour mettre fin à la tuberculose, le but est de réduire le nombre de décès de 95 % et l'incidence de 90 % entre 2015 et 2035. L'OMS souhaite que plus aucune famille ne supporte de coûts catastrophiques liés à la tuberculose.

Évolution de l'épidémiologie de la tuberculose en France

En France, l'incidence de la tuberculose a régulièrement baissé depuis les années soixante avec un rebond transitoire au début de l'épidémie de sida suivi d'un léger rebond au moment de la mise en place du Programme national de lutte contre la tuberculose en 2007 qui a permis d'améliorer le dépistage. Ainsi l'incidence de la tuberculose-maladie qui était de 16,5 cas pour 100 000 en 1993, est passée en-dessous de 10 cas pour 100 000 en 2003 puis est descendue à 7,3 cas pour 100 000 en 2014 [5]. La répartition est hétérogène avec trois régions qui restent à plus haut risque avec les incidences suivantes en 2014 : la Guyane 24,1 pour 100 000, Mayotte 13,2 pour 100 000 et l'Ile de France 14,9 pour 100 000. La naissance dans un pays de forte endémie tuberculeuse est un facteur de risque élevé avec, en 2014, 59,6 % des cas nés à l'étranger. Les personnes originaires d'Afrique sub-saharienne représentent le plus grand nombre de cas diagnostiqués sur le territoire, suivies par les personnes originaires d'Afrique du Nord puis d'Asie. Les immigrants développent la maladie à un âge plus jeune (pic entre 25 et 44 ans) que les personnes nées en France qui développent plus souvent la maladie après 65 ans. Les personnes sans domicile fixe sont à très haut risque avec une incidence en 2014 de 177,4 pour 100 000. Globalement, la quasi-disparition de la méningite tuberculeuse autochtone est un bon marqueur de la nette régression de la maladie dans le pays. Depuis l'avènement des traitements antituberculeux après la deuxième guerre mondiale, la résistance primaire à la streptomycine et à l'isoniazide a été régulièrement constatée en France sur une petite proportion de souches. Au niveau national le nombre de cas de tuberculose MDR est passé de 48 cas en 1992 à 89 cas en 2012, 112 cas en 2014.

L'amélioration de la prise en charge a permis d'abaisser la proportion de cas chroniques de tuberculose MDR de 35 % en 1996 à 6,7 % en 2012. En France, l'identification de souches XDR était rarissime jusqu'en 2008 mais leur proportion parmi les souches MDR recensées augmente régulièrement depuis 2009. En 2014, 26 souches XDR ont été isolées en France. Actuellement pratiquement tous les cas de tuberculose MDR sont des cas importés, la majorité provenant de pays de l'ex-Union soviétique. En 2012, 26 Géorgiens ont été soignés en France ce qui représente une véritable immigration médicale.

Méthodes diagnostiques : du microscope à la biologie moléculaire

La technique la plus efficace est l'examen microscopique des crachats (bacilloscopie) et des prélèvements broncho-alvéolaires par coloration de Ziehl-Neelsen, avec une lecture à l'objectif $\times 100$ du microscope ou par coloration à l'auramine et lecture en fluorescence. Au moins trois examens à des moments différents des crachats « profonds » ou recueillis par tubage gastrique à jeun sont nécessaires. L'examen microscopique est la technique ayant le meilleur rapport coût/efficacité en milieu tropical. Actuellement, la lecture des lames de crachats se fait de plus en plus par fluorescence avec objectif à diodes lumineuses LED qui facilite beaucoup la lecture. Dans les pays à ressources limitées, on n'examine souvent que 2 crachats, mais il existe un léger gain de rendement si l'on réalise un examen supplémentaire sur un troisième crachat. Le nombre des bacilles observés sur les frottis est important à noter car il correspond à la contagiosité du malade. Un examen microscopique positif correspond à au moins 10^4 bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) par ml. La culture, le plus souvent non réalisée dans les pays en développement devrait être faite dans les centres de référence pour évaluer la prévalence des BK résistants. En France, elle est réalisée systématiquement. La culture classique sur milieu solide demande habituellement 6 à 8 semaines. Ce délai très long est souvent responsable de retards diagnostiques et surtout de retards dans l'identification de la résistance. Les techniques en milieu liquide par système fluorescent MGIT permettent une culture en 10 à 20 jours et permettent la réalisation d'antibiogrammes rapides sur les anti-tuberculeux de première ligne [6]. L'antibiogramme permet de rechercher une résistance primaire aux anti-tuberculeux de première ligne ou secondaire lors de l'échec du traitement avec rechute. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande pour les pays en développement l'utilisation du Xpert MTB/ RIF*. Cet automate peut être utilisé dans un laboratoire peu équipé et même dans un laboratoire mobile. Pour l'utilisation de cet appareil, le laboratoire n'a pas besoin d'être aux normes habituelles d'isolement. Il permet une détection rapide de *M. tuberculosis* en quelques heures et, énorme avantage, permet de diagnostiquer d'emblée la résistance à la rifampicine. Cette résistance étant rarement isolée, cet automate permet de détecter très rapidement les souches de BK multi-résistantes. L'inconvénient de cet appareil est qu'il ne permet pas de réaliser de culture. C'est pourquoi cet automate est peu utilisé dans les pays développés où la culture est réalisée systématiquement avec pratique d'antibiogrammes rapides. En France, des

laboratoires dans chaque région sont équipés de kits de détection rapide de la résistance à la rifampicine basés sur la biologie moléculaire.

Le traitement est long et complexe, source de problèmes majeurs d'observance.

Les antituberculeux de première ligne sont l'isoniazide (INH), la rifampicine (RMP), le pyrazinamide (PZA) et l'éthambutol (EMB) [7]. La streptomycine, malgré sa toxicité cochléo-vestibulaire et rénale et sa voie d'administration intramusculaire, ainsi que la thiacétazone, malgré le risque d'allergie grave au cours du sida, sont encore employées dans certains schémas thérapeutiques africains du fait de leur faible coût. Les antituberculeux de seconde ligne sont réservés aux tuberculoses résistantes, dans les centres de référence. Les plus récents sont onéreux et pas toujours bien tolérés. Le traitement comporte toujours une association de plusieurs antituberculeux afin de prévenir la sélection de mutants résistants et d'agir sur les bacilles extra- mais aussi intra-cellulaires. Les antituberculeux se prennent une fois par jour, à distance des repas. La recommandation actuelle est de privilégier les traitements courts de 6 mois, utilisant les antituberculeux majeurs avec une phase d'attaque utilisant une quadrithérapie RMP+INH+PZA+EMB pendant 2 mois, suivie d'une phase d'entretien utilisant une bithérapie RMP+INH pendant 4 mois (régime 2RHZE/6RH). Pour améliorer l'observance et éviter le développement de bacilles résistants, il faut privilégier les associations fixes de médicaments combinés sous une seule forme galénique. En France il existe une combinaison commercialisée de RMP+INH+PZA, le Rifater[®]. En cas d'infection à VIH, il faut démarrer le traitement antituberculeux en premier puis introduire le traitement antirétroviral quelques semaines plus tard pour éviter la survenue d'un syndrome de restauration immunitaire qui peut entraîner une aggravation des signes de la tuberculose avec fièvre et parfois détresse respiratoire. Il existe des fluoroquinolones actives sur le BK [8-12]. Des résultats préliminaires avaient suggéré que l'utilisation d'une fluoroquinolone active sur le BK permettrait de raccourcir la durée du traitement à 4 mois. Deux grands essais randomisés conduits en Afrique, l'un avec la gatifloxacine, l'autre avec la moxifloxacine, ont montré une négativation plus rapide des crachats avec la fluoroquinolone mais un taux de rechute supérieur chez beaucoup de malades dans les bras avec traitement raccourci à 4 mois [13-15]. Cette stratégie raccourcie pourrait s'avérer efficace dans certaines populations (tuberculose non excavée, sujets dénutris plus maigres et malades infectés par le VIH) [16]. Ces études n'ont pas permis de valider ce raccourcissement car la non infériorité n'a pas pu être démontrée sur l'ensemble des populations traitées. Le programme de l'OMS de lutte antituberculeuse recommande les traitements courts supervisés (DOTS = directly observed therapy, short), supervision dont il existe plusieurs variantes mais dont le but est identique : obtenir une bonne observance du traitement, un traitement court complet, éviter les échecs, les perdus de vue, les arrêts de traitement afin d'empêcher les résistances et la dissémination de BK résistants [7]. Le succès de la stratégie DOTS dépend de l'engagement des pouvoirs publics vis-à-vis d'un programme national de lutte antituberculeuse, du dépistage des cas par l'examen microscopique

des frottis d'expectoration pour les personnes suspectes de tuberculose identifiées dans les services généraux de santé, du traitement normalisé de courte durée pour au moins tous les cas de tuberculose à frottis positif dans des conditions convenables de prise en charge, d'un approvisionnement régulier et ininterrompu pour tous les antituberculeux essentiels et d'un système de surveillance permettant la supervision et l'évaluation du programme. La durée du traitement doit, dans certains cas, être allongée au-delà de 6 mois : absence de pyrazinamide (9 mois), tuberculose osseuse ou neuroméningée (9 à 12 mois), résistance ou intolérance ou mauvaise observance (jusqu'à plus de un an après la négativation des cultures de crachats). En cas de co-infection à VIH, si l'infection à VIH est contrôlée par antirétroviraux efficaces, la durée du traitement antituberculeux est identique (6 mois). Une prolongation de ce traitement doit être envisagée si le malade infecté par le VIH reste bacillifère après 2 mois de traitement.

Comment gérer la multi-résistance ?

La multi-résistance est secondaire à des monothérapies intempestives conséquences d'une mauvaise prise en charge le plus souvent liée à des défaillances du système de santé, mais aussi à des problèmes d'observance liés au malade [2, 6]. Tout malade suspect ou confirmé d'être atteint d'une tuberculose MDR doit impérativement et immédiatement être strictement isolé et confié à un service spécialisé, si possible équipé de chambres à pression négative. La prise en charge doit se faire en lien avec le Centre National de Référence des Mycobactéries. L'antibiogramme doit y être contrôlé [6,17]. Il faut associer au moins trois ou quatre médicaments actifs sur l'antibiogramme pour une durée très prolongée (≥ 18 mois). Les antituberculeux de deuxième ligne sont responsables de nombreux effets secondaires, rendant la réalisation du traitement très difficile. L'observance doit être vérifiée en permanence. Les antituberculeux de deuxième ligne peuvent être d'anciens médicaments dont l'efficacité est souvent limitée et/ou qui sont difficiles à manier car potentiellement responsables d'effets secondaires graves (éthionamide, cyclosérine, PAS, clofazimine, thiacétazone). Les aminosides (streptomycine, amikacine) peuvent rester efficaces mais ont l'inconvénient d'être administrés par injection et peuvent être responsables de surdité ou d'insuffisance rénale. La capréomycine est également injectable. Des antibiotiques plus récents ont une activité antituberculeuse. Certaines fluoroquinolones sont actives contre *Mycobacterium tuberculosis* [8-12]. La molécule de cette famille la plus efficace dans cette indication est la moxifloxacine puis, par ordre d'efficacité décroissante, la gatifloxacine, la lévofloxacine et l'ofloxacine. Le problème majeur actuel est la résistance du BK aux fluoroquinolones, qui est déjà élevée dans le monde et croisée entre les différentes molécules de cette famille. Le linézolide, surtout utilisé comme antistaphylococcique, est actif mais son profil de tolérance est défavorable [18]. Les carbapénèmes, administrés par voie veineuse peuvent être actifs s'ils sont associés à un inhibiteur de bêta-lactamase comme l'acide clavulanique. La prise en charge des tuberculoses MDR et XDR est complexe avec des durées de traitement très prolongées, souvent 18 à 24 mois. Ces

données mettent en exergue le besoin crucial de nouveaux antituberculeux, mais ceux-ci restent rares [19, 20]. Il existe plusieurs développements prometteurs de nouvelles molécules. Cependant le processus est long et coûteux et peut demander des années. Ainsi peu de médicaments sont en phase 2 d'études cliniques. Cette situation renforce la nécessité de bon usage des molécules déjà à disposition. Deux nouveaux antituberculeux sont disponibles dans les centres spécialisés, la bédaquiline (diarylquinoline TMC 207, ex composé J) et le délamanide (nitro-imidazopyrane OPC-67683) qui posent aussi des problèmes importants de tolérance [21-23]. La chirurgie est parfois indiquée au cas par cas pour faciliter le traitement de tuberculoses MDR en excisant des lésions excavées peu accessibles aux antituberculeux. La collapsothérapie est même parfois réutilisée dans certains pays.

La prévention doit être renforcée

La prévention passe tout d'abord par le dépistage rapide et l'isolement des cas contagieux

La transmission de bacilles se faisant par voie aérienne, l'isolement respiratoire est une mesure primordiale de prévention. Tout malade suspect de tuberculose pulmonaire doit être isolé en chambre individuelle, porte fermée. Les sorties de la chambre doivent être limitées au strict minimum. Les précautions type « air » s'appliquent. Le port d'un masque chirurgical anti-projections par le malade est obligatoire lors de ses déplacements hors de la chambre. Le personnel soignant et les visiteurs doivent porter un masque de protection respiratoire FFP2 lors des soins et des visites auprès du malade. Les visites de sujets immunodéprimés de l'entourage doivent être évitées. Les mesures d'isolement respiratoire sont à maintenir jusqu'à l'obtention de signes objectifs d'amélioration clinique et jusqu'à la disparition ou la nette réduction de la concentration de BAAR à l'examen microscopique des crachats.

Vaccination par le BCG

Le bacille de Calmette et Guérin vaccinal est une souche vivante atténuée de *M. bovis*. Actuellement la vaccination par le BCG se fait à la naissance ou dès le premier mois de vie. Le BCG est contre-indiqué en cas d'immunodépression (sida) mais la pandémie de sida n'a pas modifié la vaccination systématique des enfants dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV) de l'OMS. Le BCG assure, chez l'enfant, un taux de protection de 80 % contre les formes graves (miliaire, méningite) et d'environ 50 % contre la tuberculose pulmonaire commune. Cette efficacité partielle contre la forme contagieuse de la maladie explique que le BCG, à lui seul, ne peut pas permettre d'éliminer la tuberculose dans un pays. Malgré cette limite, le BCG reste un outil de prévention efficace. La vaccination généralisée des nouveau-nés par le BCG est fortement recommandée dans les pays tropicaux, d'autant plus que le BCG protégerait en partie contre la lèpre. En France, l'obligation vaccinale en

population générale a été suspendue en 2007 mais la vaccination BCG reste fortement recommandée dès le premier mois de vie pour les enfants issus de familles à risque originaires d'un pays de forte endémie ou en situation de précarité ainsi que pour tous les nouveau-nés dans les régions à risque (Guyane, Mayotte et Ile de France). La couverture vaccinale par le BCG reste élevée en Ile de France, surtout pour les enfants à risque. Elle serait insuffisante en Guyane. Il n'y a pas d'estimation de cette couverture à Mayotte. L'incidence nationale de la tuberculose a continué de diminuer malgré la suspension de l'obligation vaccinale et l'incidence des méningites tuberculeuses de l'enfant reste exceptionnelle [24]. La suspension de l'obligation vaccinale BCG pour les professionnels de santé qui a été recommandée par le Haut Conseil de la santé publique a cependant été maintenue par les autorités de santé.

Améliorer le diagnostic de l'ITL pour augmenter la prescription d'un traitement préventif lorsque cela est justifié

Le dépistage autour d'un cas de tuberculose contagieuse, longtemps négligé est crucial et son renforcement a permis de contribuer au déclin de la tuberculose en Ile de France. L'entourage d'un malade atteint d'une tuberculose bacillifère doit faire l'objet d'une enquête systématique [4]. Pour qu'il y ait transmission, le contact entre individus est habituellement étroit et prolongé ou étroit et répété. La transmission nécessite la présence simultanée du cas index et du sujet-contact dans une même pièce. La transmission est exceptionnelle dans le milieu extérieur. En pratique, la transmission dans le milieu familial et amical se fait habituellement pour des contacts de 8 heures en moyenne et dans le milieu professionnel ou scolaire (pour des enfants de plus de 5 ans) pour des contacts de 40 heures en moyenne. Dans les enquêtes, on identifie deux fois plus de sujets-contact contaminés dans le milieu familial que dans le milieu amical ou professionnel. La recherche des sujets-contact doit porter sur les 3 mois qui précèdent le diagnostic de la tuberculose-maladie chez le cas-index. Cette enquête peut remonter plus en amont en cas de signes respiratoires plus anciens chez le cas-index. L'enquête autour d'un cas-index doit utiliser la technique des cercles. On dépiste d'abord les personnes de l'entourage proche (premier cercle). Si une contamination est repérée, on dépiste un deuxième cercle composé de l'entourage moins proche. Si on dépiste un cas secondaire de tuberculose-maladie, on dépiste l'entourage du cas secondaire. Dans les autres situations, on ne dépiste pas au-delà. Il est à noter que l'interrogatoire du cas-index est plus contributif lorsqu'il est réalisé lors de l'hospitalisation. À l'interrogatoire doivent s'ajouter un examen clinique et un test immunologique. En cas de signes faisant suspecter une tuberculose-maladie, doivent s'ajouter une radiographie pulmonaire et une bacilloscopie (examen microscopique des crachats). Les tests immunologiques utilisés pour le diagnostic de l'ITL sont l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine ou un test de détection de la production d'interféron-gamma (Igra) [25]. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est le test classique, mais ce test est de réalisation et d'interprétation souvent très aléatoires. Il oblige à faire revenir le sujet pour lecture ce qui est souvent problématique. L'injection intradermique de 0,1 ml

de tuberculine (PPD) à 5 unités doit se faire à la face antérieure de l'avant-bras. On mesure le diamètre de l'induration 48 à 72 heures après l'injection intradermique. L'IDR est considérée comme négative si l'induration est inférieure à 5 mm de diamètre. On peut considérer en pratique courante comme marqueur d'ITL une IDR positive avec, selon le contexte, les diamètres suivants de l'induration : ≥ 10 mm pour un adulte, ≥ 15 mm pour un adulte avec ITL récente, ≥ 5 mm pour un sujet immunodéprimé, ≥ 10 mm pour un enfant vacciné par le BCG, ≥ 5 mm pour un enfant non vacciné par le BCG. En pratique, on ne tient pas compte d'une vaccination BCG réalisée dans l'enfance pour interpréter l'IDR d'un adulte. Une IDR phlycténulaire doit faire rechercher une tuberculose-maladie. Les tests Igra sont de réalisation beaucoup plus facile sur une simple prise de sang. La lecture ne dépend pas de l'opérateur et ne nécessite pas de revoir le sujet. Un Igra doit être utilisé selon les recommandations du Haut Conseil de la santé publique [25]. Ces tests ne sont pas indiqués pour le diagnostic de la tuberculose-maladie (sauf chez l'enfant de 5 ans et plus). Ces tests sont recommandés chez l'enfant de 5 ans et plus, chez l'adulte (en particulier l'adulte immunodéprimé) et les personnes âgées. Ils ont l'avantage de ne pas réagir en cas de vaccination BCG antérieure. Ainsi, les rares personnes qui ont reçu une vaccination BCG à l'âge adulte (notamment des personnels soignants) doivent être dépistées par Igra. Les Igra, malgré une sensibilité supérieure à celle de l'IDR chez les immunodéprimés et les personnes âgées peuvent être pris en défaut et rester négatifs dans d'authentiques ITL. Les Igra sont surtout indiqués dans le dépistage autour d'un cas contagieux afin de poser l'indication d'un traitement antituberculeux préventif. Ces tests sont beaucoup plus coûteux que l'IDR, ce qui limite leur utilisation dans les pays en développement. Tout sujet-contact d'un cas de tuberculose contagieuse doit bénéficier d'un examen clinique avec la recherche de fièvre ou fébricule, de sueurs, d'un amaigrissement et d'une radio pulmonaire. On n'envisage un traitement d'ITL que si le sujet-contact est asymptomatique sans foyer radiologique évolutif. En cas de signes cliniques ou radiologiques il faut effectuer des recherches de *M. tuberculosis* et en cas de confirmation diagnostique de tuberculose-maladie, entreprendre un traitement antituberculeux curatif avec quadrithérapie initiale. Chez un sujet-contact avec facteur de risque d'évolution rapide vers la tuberculose-maladie, le test immunologique (IDR ou Igra) doit être réalisé immédiatement. En cas de négativité, le test doit être refait 10 semaines (8 à 12 semaines) plus tard pour mettre en évidence un éventuel virage. Chez un sujet-contact sans facteur de risque, on pratique un dépistage en un temps. Dans ce cas, le test immunologique doit être réalisé environ 10 semaines (8 à 12 semaines) après le dernier contact avec le cas-index en période contagieuse.

Indications d'un traitement de l'ITL chez les sujets-contact

Les enfants et adolescents sans facteur de risque spécifique doivent bénéficier du traitement préventif si l'ITL est documentée [4]. Les sujets-contact avec facteur de risque comme une immunodépression (ex. corticothérapie, chimiothérapie, hémopathie maligne, infection à VIH, anticorps anti-TNF, etc.) ou autre (anastomose

jéjuno-iléale, silicose, insuffisance rénale chronique, hémodialyse) doivent aussi bénéficier du traitement préventif si l'ITL est documentée. Un traitement immédiat d'une possible ITL, même non documentée, chez les sujets-contact à haut risque avec immunodépression profonde (ex : transplanté, chimiothérapie aplasante, VIH au stade sida, etc.) peut être indiqué après avis d'expert. Ce traitement systématique peut être justifié par la fréquence du passage à la tuberculose-maladie et du risque accru de forme grave. En dehors des situations à risque décrites ci-dessus, l'indication de traitement d'une ITL diagnostiquée chez un adulte-contact immunocompétent et bien portant se décide au cas par cas et repose sur un avis d'expert car l'indication dépend souvent de plusieurs facteurs de risque d'évolution rapide vers la tuberculose-maladie : ITL récente (virage d'un test immunologique, IDR \geq 15 mm), grand adolescent de 15 à 17 ans révolus, jeune né en France (plus de chance que l'ITL diagnostiquée soit récente), immigré depuis moins de 2 ans (même s'il n'est pas sûr que l'ITL diagnostiquée soit liée au cas-index), contact familial ou amical très proche, épidémie dans une collectivité. Il faut également tenir compte de la balance bénéfico-risque lorsque le risque de tuberculose maladie est très faible en gardant à l'esprit que les antituberculeux sont mieux tolérés avant 40 ans.

En cas de contamination hospitalière ou dans un établissement de santé

Il est impératif d'informer les patients-contact (ex. voisin de chambre) ou les soignants-contact [4]. Il faut rechercher des facteurs de risque d'évolution rapide vers la tuberculose-maladie chez ces personnes. Les soignants doivent être pris en charge par la médecine du travail. Il faut proposer un traitement de l'ITL aux sujets-contacts avec facteur de risque d'évolution rapide vers la tuberculose-maladie en suivant les recommandations ci-dessus. En cas de refus de traitement préventif justifié, il faut prévenir ces personnes qu'elles devront signaler le contagé et l'ITL documentée si elles développent un jour un facteur de risque d'évolution rapide vers la tuberculose-maladie (pour poser l'indication différée d'un traitement de l'ITL), une fièvre inexplicquée, une altération de l'état général ou une toux persistante (pour rechercher une tuberculose-maladie). Il faut également les prévenir si la souche de *M. tuberculosis* est résistante (copie anonymisée de l'antibiogramme).

Indications de traitement d'une ITL hors situation de contagé

Un traitement préventif est indiqué pour toute personne chez qui est découverte une situation immunodéprimante (ex. infection à VIH) ou soumise à une immunodépression (ex. corticothérapie, chimiothérapie anti-cancéreuse, greffe, anticorps anti-TNF, etc.) et pour laquelle il y a une ITL documentée ou des antécédents de tuberculose-maladie non ou insuffisamment traitée, ainsi que pour les personnes immigrées originaires d'un pays de forte endémie (dans lequel l'incidence de la tuberculose-maladie est supérieure à 40 cas pour 100 000 habitants), dont l'immunodépression est déjà présente [4].

Schémas de traitement de l'ITL

L'association isoniazide-rifampicine pendant 3 mois doit être privilégiée. Une forme combinée de l'association isoniazide-rifampicine est commercialisée pour l'adulte de plus de 50 kg (Rifinah®). Une association incluant la rifampicine peut poser problème chez certaines personnes en raison des interactions de la rifampicine avec de nombreux médicaments (corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus et autres médicaments anti-rejet de greffe, pilule contraceptive, antirétroviraux, antifongiques imidazolés, anticoagulants oraux, etc.). En cas d'impossibilité d'utiliser la rifampicine, on peut utiliser l'isoniazide en monothérapie pendant 9 mois chez le sujet immunocompétent et pendant 9 à 12 mois chez le sujet immunodéprimé. Ces traitements prophylactiques sont souvent proposés à des personnes en bonne santé. L'observance nécessite une forte motivation. Il faut s'assurer de la surveillance clinique et biologique du traitement pendant toute sa durée. En cas de contact avec une tuberculose MDR ou XDR, le traitement antituberculeux préventif qui pourrait être proposé aux sujets-contact doit reposer sur un avis d'experts car il s'agirait d'un traitement préventif « à la carte » non validé, avec l'utilisation d'antituberculeux de deuxième ligne ou de recours, potentiellement responsables d'effets secondaires graves. Ce type de traitement nécessite un suivi clinique et biologique régulier par des médecins spécialisés, après avis auprès du Centre National de Référence des Mycobactéries.

RÉFÉRENCES

- [1] Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29(5):481-91.
- [2] Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multi-drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2009; 4(9):e6914.
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report, 2015. Geneva:WHO. [consulté le 09/05/2016]. Disponible sur : http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- [4] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis et rapports. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques (Rapport) [En ligne]. 2013 Octobre [consulté le 16/07/2015]. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr>
- [5] Aït Belghiti F, Antoine D. L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(9-10):164-71.
- [6] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis et rapports. Lignes directrices du diagnostic et de la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants (Rapport & 2 avis). [En ligne]. 2014 Décembre [consulté le 16/07/2015]. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr>.
- [7] World Health Organization. Treatment of tuberculosis; guidelines for national programmes. 3rd ed., rev. Geneva: World Health Organization, June 2004.
- [8] Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, Muzanye G, Engle M, Mosher AW, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3):331-8.

- [9] Conde MB, Efron A, Loredó C, De Souza GR, Graça NP, Cezar MC, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet*. 2009;373(9670):1183-9.
- [10] Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, Muzanye G, Padayatchi N, Bozeman L, et al. Tuberculosis trials consortium. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(3):273-80.
- [11] Wang JY, Wang JT, Tsai TH, Hsu CL, Yu CJ, Hsueh PR, et al. Adding moxifloxacin is associated with a shorter time to culture conversion in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;1:65-71.
- [12] Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, Davies GR, Levin J, Mthiyane T, et al. and the Gatifloxacin for TB (OfloTub) study team. A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;2:128-38.
- [13] Gospodarevskaya E, Tulloch O, Bunga C, Ferdous S, Jonas A, Islam S, et al. Patient costs during tuberculosis treatment in Bangladesh and Tanzania : the potential of shorter regimens. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(7):810-7.
- [14] Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1588-98.
- [15] Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014; 371:1577-87.
- [16] Phillips PP, Nunn AJ, Paton NI. Is a 4-month regimen adequate to cure patients with non-cavitary tuberculosis and negative cultures at 2 months? *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:807-9.
- [17] Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis : 2011 update. *Eur Respir J*. 2011;38(3):516-28.
- [18] Schechter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):49-55.
- [19] Barry CE 3rd, Blanchard JS. The chemical biology of new drugs in the development for tuberculosis. *Curr Opin Chem Biol*. 2010;4:456-66.
- [20] Ma Z, Lienhardt C, McIlleron H, Nunn AJ, Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline : the need and the reality. *Lancet*. 2010;375:2100-9.
- [21] Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2009; 360(23):2397-405.
- [22] Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:986-93.
- [23] Rustomjee R, Diacon AH, Allen J, Venter A, Reddy C, Patientia RF, et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(8):2831-5.
- [24] Van Bui T, Lévy-Brühl D, Che D, Antoine D, Jarlier V, Robert J. Impact of the BCG vaccination policy on tuberculous meningitis in children under 6 years in metropolitan France between 2000 and 2011. *Euro Surveill*. 2015;20(11):pii=21064.
- [25] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis et rapports. Utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma (Rapport & avis). [En ligne]. 2011 Juillet [consulté le 16/07/2015]. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr>.