

La lettre d'information du diplôme et de la capacité de médecine tropicale des pays de l'océan indien.

N° 30 – décembre 2012

La lettre d'information n°30 du 31 décembre 2012 est consacrée à la tuberculose dans les pays en développement.

Cette lettre d'information a pour références le Rapport OMS 2012 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde, le Rapport ONUSIDA 2012 et le Bulletin de Veille Sanitaire n° 18/2012 de la Cire océan Indien.

Infection tuberculeuse latente et tuberculose maladie

L'homme est le seul réservoir de *Mycobacterium tuberculosis* (MT), lequel se transmet par voie aérienne par l'intermédiaire des gouttelettes infectieuses émises par un patient bacillifère. 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 restant à l'état quiescent. Les sujets infectés présentent 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. 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 uro-génital. 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.

Co-infection tuberculose/infection à VIH/Sida

Depuis 1986, le «duo diabolique» créé par la co-infection tuberculose - sida a modifié les aspects de la tuberculose. Dans l'histoire naturelle de l'infection par le VIH, la tuberculose survient à un stade relativement précoce, avant les autres infections opportunistes. La forme la plus fréquente de tuberculose chez les malades infectés par le VIH est la tuberculose pulmonaire, mais on observe plus fréquemment chez les VIH positifs des tuberculoses extra-pulmonaires isolées ou associées à la tuberculose pulmonaire et des tuberculoses disséminées. Des antécédents de tuberculose sont souvent retrouvés, ce qui est en faveur d'une réinfection endogène.

Diagnostic de la tuberculose liée au VIH

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, le scanner thoracique étant réservé aux images difficilement interprétables sur les clichés standards (par exemple, une 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 pays en développement). L'examen bactériologique permet de confirmer le diagnostic. Il repose sur la présence de bacilles alcool-acido-résistants (BAAR) à l'examen microscopique direct (EMD) avant tout traitement. 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'EMD reste faible. La culture sur le milieu solide de Löwenstein-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 long : 3 à 6 semaines pour que la culture devienne positive.

C'est pourquoi, le développement de nouveaux outils de diagnostic est une des priorités pour l'OMS. Les nouvelles méthodes diagnostiques sont :

- l'examen microscopique : l'OMS a révisé en 2008 la définition des cas frottis positif pour les pays à haute prévalence d'infection à VIH, définissant un cas frottis positif à partir d'un résultat de crachats 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 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 comme le test moléculaire rapide XpertMTB/RIF®, capable de diagnostiquer la tuberculose et la résistance à la rifampicine, test simple d'utilisation, nécessitant peu de manipulations et à risque faible de production d'aérosol, ce qui permet son utilisation par du personnel peu qualifié au niveau des centres de santé dans les pays du sud.

- par contre, 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 tuberculique chez les patients VIH positifs. Quant aux tests de libération interféron-gamma qui permettent le diagnostic des ITR, ils n'ont pas de place actuellement dans les pays à forte incidence de tuberculose-maladie qui ne prennent pas en compte les ITR.

Stratégie thérapeutique de la tuberculose liée au sida

Que la tuberculose soit ou non associée au sida, le schéma thérapeutique est classiquement une chimiothérapie de six mois, comportant quatre médicaments : isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide. Leur association a pour but de prévenir l'apparition des résistances. Le schéma thérapeutique comporte les quatre médicaments pendant deux mois, suivi d'une bithérapie (isoniazide+ rifampicine) les quatre mois suivants. La résistance aux antituberculeux pose un problème majeur chez les sujets VIH positifs. La tuberculose multirésistante (TB-MR) et la tuberculose ultra-résistante (TB XDR ou TB-UR) sont associées à des taux de mortalité élevés. Les sujets infectés par le VIH y sont particulièrement sensibles. En cas de tuberculose résistante, la durée du traitement est d'au moins 9 mois. Parmi les nouveaux antituberculeux, la linézolide est active dans les TB-MR et TB-XDR, mais son efficacité est contrebalancée par ses effets secondaires.

Dans les co-infections VIH-tuberculose, le traitement antituberculeux doit être prescrit entre 2 à 8 semaines avant la mise sous traitement antirétroviral (TARV). Chez les malades dont les CD4 sont > 50 /ml, 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 ($CD4 < 50$ /ml) 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.

Prévention de la tuberculose

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. 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 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 pour les pays où la tuberculose reste un important problème de santé publique une vaccination unique par voie intradermique le plutôt possible après la naissance sans contrôle tuberculique ou revaccination, y compris chez les nourrissons infectés par le VIH qui sont asymptomatiques.

Epidémiologie de la tuberculose dans le monde en 2012.

Le rapport 2012 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde de l'OMS fournit les informations les plus récentes sur l'épidémie de la tuberculose dans le monde. En voici les principaux résultats.

- La cible des objectifs du Millénaire pour le Développement consistant à réduire de moitié et à commencer à inverser la progression de l'épidémie de tuberculose d'ici à 2015 a déjà été atteinte. Ainsi, le taux de mortalité par tuberculose a diminué de 41% depuis 1990.

- Cependant, le fardeau que représente la tuberculose à l'échelle mondiale reste énorme. En 2011, on estimait à 8,7 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose (dont plus d'un million de personnes vivaient avec le VIH) et 1,4 million de personnes sont décédés de cette maladie (dont 430 000

séropositives). Cinquante neuf % des cas ont été détectés en Asie, 26% en Afrique. La proportion des cas de tuberculose infectée par le VIH est plus élevée dans les pays de la Région Afrique (39% estimés) et représenterait 79% des cas de co-infection tuberculose-VIH dans le monde.

- L'accès aux soins à la tuberculose s'est élargi depuis le milieu des années 1990, époque où l'OMS a lancé une nouvelle stratégie mondiale de lutte contre la tuberculose (stratégie *DOTS* suivie de la stratégie *Halte à la tuberculose*). Entre 1995 et 2011, 51 millions de personnes ont été traitées avec succès contre la tuberculose dans les pays ayant adopté la stratégie OMS, ce qui a permis de sauver 20 millions de vie.

- Les progrès contre la tuberculose multirésistante (TB-MDR) restent lents. Le nombre de cas notifiés atteint près de 60 000 en 2011, mais on estime que seul un cas sur cinq (19%) est notifié. L'OMS estime que près de 9% des cas de TB-MDR dans le monde seraient des cas de tuberculose ultra-résistance (TB-XDR).

- Des progrès supplémentaires ont été enregistrés dans la mise en œuvre des activités conjointes contre la tuberculose et le VIH. On estime que ces activités ont permis d'épargner 1,3 million de vie entre 2005 et fin 2011. Dans la Région Afrique, 69% des malades tuberculeux ont subi un dépistage du VIH en 2011. A l'échelle mondiale, 48% des personnes tuberculeuses infectées par le VIH ont été placées sous traitement antirétroviral en 2011.

- Des innovations dans le domaine du diagnostic sont mises en application. C'est le cas du test moléculaire rapide Xpert MTB/RIF, déjà cité. Entre décembre 2010 et juin 2012, 1,1 million de tests ont été acquis par des PED, dont l'Afrique du sud (37% des achats de tests).

- La mise au point de médicaments et de vaccins nouveaux progresse également.

- Mais, les fonds manquent pour financer les activités de soins et de lutte contre la tuberculose. Entre 2013 et 2015, ces activités nécessiteront jusqu'à US\$ 3 milliards par an. Les donateurs apportent plus de 60% du financement actuel. Les fonds manquent aussi pour la recherche et le développement. US\$ 2 milliards par an sont nécessaires, le déficit de financement était de US\$ 1,4 milliard en 2010.

Références

- OMS. Rapport OMS 2012 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde.
- UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2012.
- Bulletin de Ville Sanitaire n°18/2012. Cire océan Indien, novembre 2012, 1-34.

Professeur Pierre Aubry. Texte écrit le 15/12/2012