

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

***N° 34 – Décembre 2013***

***La lettre d'information n°34 du 31 décembre 2013 est consacrée à la tuberculose suite à la parution du Rapport sur la tuberculose dans le monde en 2013.***

La tuberculose, maladie en recrudescence depuis 1986, est devenue pharmaco-résistante depuis 1994. 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.

La lettre d'information n°30 du 31 décembre 2012 était consacrée à la co-infection tuberculose et infection à VIH/Sida qui reste un problème majeur dans la lutte anti-tuberculeuse, 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, il est vrai, 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.

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

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 soignée et guérie 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<sup>ème</sup> ligne. La tuberculose ultrarésistante est déjà signalée dans 92 pays.

Dans la lutte contre la tuberculose, les moyens diagnostiques étaient jusqu'en 2010 limités à l'examen

microscopique (de faible sensibilité chez les PVVIH) et à la culture de durée trop longue. Un nouveau test a modifié la donne : le test Xpert®MTB-RIF qui est un test moléculaire permettant 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. En juillet 2013, 1 402 machines étaient en place dans le monde et 3,2 millions de tests réalisés. Un autre test, le Genotype®MTBDR permet de dépister la résistance à la fois à la rifampicine et à l'isoniazide.

Le déploiement du test Xpert® augmente la demande pour le traitement des patients atteints de TB-MR. 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-balancée 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.

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.

La tuberculose est présente partout dans le monde. En 2011, le plus grand nombre de nouveaux cas de tuberculose a été enregistré en Asie, qui totalise 60% des nouveaux cas à l'échelle mondiale. Toutefois, l'Afrique subsaharienne compte la plus grande proportion de nouveaux cas par habitant, avec plus de 255 cas pour 100 000 habitants en 2012 (moyenne dans le monde : 125/100 000). Rappelons qu'en 2012, 8,6 millions de personnes ont développé la tuberculose et 1,3 million en sont mortes et que plus de 95% des cas et des décès surviennent dans les pays en développement.

Toutes ces données intéressent-elles les îles du sud-ouest de l'océan Indien et en particulier les îles à faible revenu?

Madagascar est la seule île où l'incidence de la tuberculose est élevée et en augmentation : 261 pour 100 000 habitants en 2009, 217 en 2000. Mais la co-infection VIH/tuberculose n'était en 2009 que de 2,4% et la tuberculose multirésistante ne représentait que 0,5% des nouveaux cas. Une surveillance au niveau national est cependant nécessaire pour suivre les groupes à risque représentés par les tuberculeux co-infectés par le VIH et les cas résistants à la rifampicine.

Références :

- WHO. Global Report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic, 2013.

- WHO. Global tuberculosis report, 2013.

- WHO. The use of bedaquiline 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.

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

Texte rédigé par le Professeur Pierre Aubry le 13/12/2013

[aubry.pierre@wanadoo.fr](mailto:aubry.pierre@wanadoo.fr)