

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Tuberculose Actualités 2023

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 20/11/2023
www.medecinetropicale.com

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.

Puis, on a assisté, dès 1986, à une recrudescence de la TB dans le monde. C'est aux États-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.

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.

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.

Le Rapport mondial sur la tuberculose 2021 avait traité de la tuberculose dans le monde en 2020 et avait révélé que la pandémie de COVID-19 a eu un impact majeur sur la tuberculose.

2. Épidémiologie de la tuberculose dans le monde en 2023

Le rapport sur la tuberculose dans le monde 2023 de l'OMS indique une reprise significative de l'extension des services de diagnostic et de traitement de la tuberculose en 2022. à l'échelle mondiale. Il montre que les effets néfastes des perturbations causées par l'épidémie de COVID-19 sur les services de lutte contre la tuberculose tendent à s'estomper. Ce rapport s'appuie sur des données provenant de 192 pays et zones sur 215 représentant plus de 99% de la population mondiale. La tuberculose a été diagnostiquée chez 7,7 millions de personnes en 2022. C'est le chiffre le plus élevé enregistré depuis que l'OMS a

commencé à surveiller la tuberculose au niveau mondial en 1995. Rappelons les chiffres pendant l'épidémie de la COVID-19 : 5,8 millions en 2020, 6,4 millions en 2021 *versus* 7,1 millions en 2019. Cette augmentation en 2022 est attribuée à une bonne reprise de l'accès aux services de santé et de la prestation des services dans de nombreux pays. L'Inde, l'Indonésie et les Philippines qui représentaient plus de 60 % du recul mondial du nombre de personnes chez qui la tuberculose venait d'être diagnostiquée en 2020 et 2021, ont dépassé en 2022 les niveaux de 2019.

A l'échelle mondiale, on estime que 10,6 millions de personnes ont contracté la tuberculose en 2022 contre 10,3 millions en 2021. En 2022, la plupart des personnes atteintes de tuberculose se trouvaient dans la Région de l'Asie du Sud-Est (46%), la Région africaine (23 %), et la Région du Pacifique occidental (18 %) de l'OMS. Les proportions étaient plus faibles dans les Régions de la Méditerranée orientale (8,1 %), des Amériques (3,1 %) et de l'Europe (2,2 %).

d

Le nombre total de décès liés à la tuberculose, y compris chez les PVVIH, était de 1,3 million en 2022, contre 1,4 million en 2021. Cependant, au cours de la période 2020-2022, les perturbations liées à l'épidémie de COVID-19 ont entraîné plus d'un demi-million de décès supplémentaires dus à la tuberculose. La tuberculose reste la principale cause de décès chez les PVVIH. La tuberculose est restée la deuxième cause de décès par maladie infectieuse en 2022.

La tuberculose multirésistante (TB-MR) demeure un problème de santé publique. Alors qu'environ 410 000 personnes ont contracté une tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (TB-MR/TB-RR) en 2022, seulement deux personnes sur cinq environ ont eu accès à un traitement.

Malgré une reprise importante, les progrès ont été insuffisants pour atteindre les objectifs mondiaux en matière de lutte contre la tuberculose fixés en 2018, principalement en raison des perturbations causées par la pandémie de COVID-19 et les conflits en cours. Cependant, les objectifs de 2018 ont été renforcés en 2023 par l'Assemblée générale des Nations-Unies par de nouveaux objectifs pour la période 2023-2027. Ces nouveaux objectifs sont les suivants :

- faire en sorte que 90 % des personnes qui en ont besoin bénéficient des services de prévention et de prise en charge de la tuberculose,
- utiliser un test rapide recommandé par l'OMS comme première méthode de diagnostic de la tuberculose,
- garantir la disponibilité d'au moins un nouveau vaccin antituberculeux sûr et efficace,
- combler les déficits de financement pour la mise en œuvre et la recherche sur la tuberculose d'ici 2027.

Le financement des services de lutte contre la tuberculose dans les pays à revenu faible ou intermédiaire est passé de 6,4 milliards USD en 2018 à 5,8 milliards USD en 2022, ce qui représente un déficit de financement de 50 % dans la mise en œuvre des programmes de lutte contre la tuberculose requis. Le financement annuel de la recherche sur la tuberculose oscillait entre 0,9 milliards USD et 1,0 milliard entre 2018 et 2022, soit la moitié de l'objectif fixé en 2018.

En résumé, la riposte à la tuberculose reprend après la pandémie de COVID-19, mais il faut agir et investir plus vite pour atteindre de nouveaux objectifs.

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 microgouttelettes infectieuses en suspension dans l'air émises par un patient bacillifère. Un sujet infecté ayant déclaré une forme contagieuse de la maladie et non traitée 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. Les recommandations cliniques en cas d'ITL privilégient des traitements courts à base de rifampicine.

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 uro-génital.

Le diagnostic d'une ITL repose sur le virage des réactions tuberculiques cutanées (IDR à la tuberculine). Pour parvenir aux objectifs de l'OMS qui sont de réduire la nombre de décès de 95 % et le nombre de nouveaux cas de 90 % d'ici 2035, il faut disposer de nouveaux tests diagnostiques pour prévenir l'émergence d'une tuberculose active parmi les personnes atteintes d'une ITL. En effet, on considère qu'un quart de la population mondiale (soit près de 2 milliards d'individus) est infecté par le bacille de la tuberculose, dont 5 à 10 % vont évoluer vers une tuberculose maladie. L'identification de marqueurs du risque de passage de l'infection latente à la tuberculose maladie, permettant une intervention thérapeutique plus ciblée, est donc très utile dans la lutte anti-tuberculeuse.

Ceci est permis par les tests d'amplification des acides nucléiques, en particulier par le test PCR Xpert MTB/RIF, adopté par l'OMS en décembre 2010 et qui permet d'établir à la fois la présence de MT et une résistance à la rifampicine en moins de deux heures. Le risque de progression d'une ITL vers une tuberculose maladie dépend du délai depuis l'infection et de l'état immunitaire du patient, en particulier de la coexistence d'autres pathologies, dont l'infection à VIH.

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, ostéo-arthrites 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 micronodulaires 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 sujet 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, ostéo-arthrites), 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.

5.1.3. La tuberculose selon le sexe

Historiquement, il y a toujours eu significativement plus de cas de tuberculose signalés chez les hommes que chez les femmes dans la plupart des régions du monde. Ce qui a été confirmé récemment en Inde : il existe bien des différences significatives entre les sexes en ce qui concerne la présentation de la tuberculose et les résultats du traitement, et les facteurs qui influencent les résultats globaux varient en fonction du sexe. Les femmes présentent une charge mycobactérienne plus faible, atteignent plus facilement les concentrations thérapeutiques cibles et sont moins susceptibles que les hommes de connaître une évolution défavorable.

5.2. La tuberculose de l'enfant

En 2020, 1,1 million d'enfants ont contracté la tuberculose sur un total de 10 millions de tuberculeux.

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 contagion 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, ostéo-articulaires, 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.

La tuberculose de l'enfant est une tuberculose paucibacillaire, dont l'incidence est sous-estimée, si le diagnostic est limité à la recherche des MT. D'où, en 2020, l'intérêt des tests d'amplification des acides nucléiques, dont seul le test Xpert® MTB/RIF est disponible pour aider au diagnostic de la tuberculose pédiatrique particulièrement difficile à diagnostiquer.

Des séquelles respiratoires prolongées sont observées après tuberculose pulmonaire dans l'enfance en Afrique. Les enfants sont exposés à un risque ultérieur de dégradation de la fonction respiratoire près de 4 fois plus important que celui du groupe contrôle. Le dommage est principalement de type restrictif et s'associe à une altération de la qualité de vie.

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.

L'infection à VIH doit être recherchée activement chez tout enfant ayant une tuberculose pulmonaire en Afrique. La co-infection tuberculose/VIH est un facteur aggravant la mortalité chez les enfants.

L'incidence des tuberculoses résistantes est difficile à évaluer chez l'enfant, car les formes pédiatriques sont souvent pauci-bacillaires et la sensibilité aux antibiotiques ne peut être testée.

La tuberculose avant l'âge de 3 mois est une maladie grave due à la compression par des adénopathies médiastinales et au risque de miliaire. La contamination a lieu in utero (tuberculose congénitale rare), à la naissance ou peu après.

6. Diagnostic

Le diagnostic de la tuberculose repose classiquement 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, le 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-Neelsen. 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 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 longue : elle peut prendre 3 à 6 semaines pour devenir positive.

C'est pourquoi, le développement de nouveaux outils de diagnostic a été l'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 du 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-Neelsen 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 Xpert®MTB / RIF est simple d'utilisation, nécessite peu de manipulations et à 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 depuis 2010. 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 (TB-RR), un très bon marqueur des tuberculoses multirésistantes (TB-MDR). L'OMS recommande ce test comme test initial pour toute personne présentant des signes et symptômes de tuberculose. D'autres tests d'amplification génique ont été mis au point, comme le Test génotype®MTBDRplus, ou le Test PCR Cobas Amplicor Roche®.

- Un nouveau test sanguin utilise la nanotechnologie pour détecter les antigènes MT chez les patients suspects de tuberculose pulmonaire et/ou extra-pulmonaire : c'est le **test Nanodisk-spectrométrie de masse (MS)**. Il améliore le diagnostic des tuberculoses et du suivi de la pathologie, car il permet de mesurer la sévérité des infections actives.

D'autres tests diagnostiques sont utiles :

- **dosage de l'adénosine désaminase (ADAp)** 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®) infectés par le VIH avec $< 100 \text{ CD4/mm}^3$
- **cytologie de l'aspiration ganglionnaire** après ponction à l'aiguille fine.

Le diagnostic de la tuberculose a rapidement évolué grâce aux tests de diagnostic moléculaires comme le Xpert MTB/Rif et Xpert MTB/RiF Ultra et, plus récemment, le Truenat MTB, MTB Plus et MTB-RIF qui détectent la présence du bacille de la tuberculose et sa résistance aux antibiotiques.

Mais, dans les PED ne disposant pas de ces tests de diagnostic moléculaires, le diagnostic de tuberculose pulmonaire repose encore 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 I. Résumé des 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
Au niveau des laboratoires périphériques	
Examen microscopique : examen de 2 crachats, au moins 1 crachat \geq BAAR/100 champs microscopiques.	Réduction du délai de résultat, gain de sensibilité.
Microscopie à fluorescence.	10 % plus sensible que l'examen classique.
PCR automatisée en circuit fermé.	Gain de sensibilité pour la détection de MT chez les cas frottis négatifs. Rapide (100 minutes).
Dosage de l'adénosine désaminase (ADAp)	Marqueur diagnostique de la pleurésie tuberculeuse.
Au niveau des laboratoires de référence	
Culture de MTB sur milieu liquide (système Bactec)	10 % plus sensible et temps de détection plus rapide que sur milieu solide
Diagnostic moléculaire de la résistance à la rifampicine	Très sensible et spécifique sur les frottis BAAR positifs et très rapide (100 minutes)

Seulement 57 % des cas de tuberculose dans le monde sont confirmés bactériologiquement, les autres cas sont cliniquement diagnostiqués avec des tests bactériologiques négatifs ou inexistantes et notifiés à l'OMS en tant que tels. Dans les pays à haut niveau socio-économique, 80 % des cas de tuberculose sont confirmés bactériologiquement. Dans les pays du Sud et, en particulier, en Afrique subsaharienne, tuberculose suspectée ne veut pas dire tuberculose confirmée.

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 multi-résistantes, voire à des intolérances médicamenteuses causes de l'abandon du traitement. La dénutrition joue un rôle majeur dans l'évolution péjorative de la tuberculose.

La tuberculose figure dans l'objectif 3.3 des ODD qui consiste à mettre fin aux épidémies de sida, de tuberculose, de paludisme et de maladies tropicales négligées d'ici à 2030. La *stratégie de l'OMS* visant à mettre fin à la tuberculose a pour objectif de réduire de 90% les décès dus à la tuberculose et de 80 % le taux d'incidence de la tuberculose d'ici 2030, par rapport au niveau de référence de 2015.

En septembre 2018 s'est tenue la première réunion de haut niveau sur la tuberculose à l'Assemblée générale des Nations-Unies. Parmi les nouveaux objectifs pour la période 2018-2022 figurent le traitement de 40 millions de personnes atteintes de la tuberculose.

La *Stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose* a succédé à la *stratégie Halte à la tuberculose* (2006-2015) et à la *stratégie DOTS* (début des années 1990 à 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), Éthambutol (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.

Chez l'adulte, la posologie quotidienne est, 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.

Chez l'enfant, elle est 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 schéma de référence de la tuberculose multi-sensible qui repose sur une quadrithérapie initiale pendant 8 semaines suivie d'une bithérapie pendant 16 semaines date de plus de 40 ans. Des essais prospectifs de non-infériorité ont été menés dans 18 sites en Asie et en Afrique de 2018 à 2020. Ces essais ont montré qu'une stratégie comportant un traitement initial avec bédaquiline-linzéolide pendant 8 semaines est non inférieure au traitement standard de la tuberculose en ce qui concerne les résultats cliniques. Cette stratégie est associée à une durée de traitement plus courte et aucun problème de sécurité n'a été retrouvé.

La confirmation bactériologique de la tuberculose est nécessaire pour tester la résistance aux médicaments antituberculeux. Les tests peuvent être effectués à l'aide de tests moléculaires rapides, de tests de sensibilité phénotypique ou de séquençage génétique de référence. Ils permettent de classer la tuberculose pharmacorésistante. On distingue la tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR) ; la tuberculose multirésistante (TB-MDR) résistante à la fois à la rifampicine et l'isoniazide ; la tuberculose résistante à la rifampicine et aux fluoroquinolones (TB-XDR); et la tuberculose résistante à la rifampicine et aux fluoroquinolones et à au moins à un des deux médicaments « récents » : la bédaquiline et le linézolide (TB-UR).

La tuberculose multirésistante (TB-MDR) demeure un problème de santé publique et une menace pour la sécurité sanitaire. Seulement, une personne sur trois atteinte de tuberculose pharmaco-résistante avait un accès au traitement en 2020.

La confirmation bactériologique de la tuberculose est nécessaire pour tester la résistance aux « nouveaux » médicaments antituberculeux qui sont classés en deux groupes : ceux déjà existants chez lesquels ont été découvertes secondairement des propriétés antimycobactériennes 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.

D'autres molécules ont été développées pour leurs activités contre les mycobactéries : ce sont les dérivés nitro-imidazolés (délamanide, commercialisée sous le nom de Sirturo® et prétonamide commercialisé sous le nom de Dovprela®) et les diarylquinolines (bédaquiline,

sous le nom de Delyba®). Un nouvel antituberculeux, le télacabec (Q203), un inhibiteur du cytochrome bc1, est la 3^{ème} nouvelle classe de médicaments modernes.

Les traitements standard pour traiter la tuberculose pharmacorésistante nécessitent des schémas comprenant de nombreux médicaments (jusqu'à réalisant une pentathérapie, sont plus longs (de 18 à 24 mois), avec des injections douloureuses, la prise quotidienne de près de 20 comprimés et pouvant entraîner de graves effets secondaires. Ils ne permettent de guérir qu'un malade sur deux.

Un test de diagnostic, appelé MTBDRsl, homologué par l'OMS en 2016, identifie les mutations génétiques des souches multirésistantes responsables des résistances aux fluoroquinolones et aux antituberculeux injectables de seconde génération. Ce test est une condition préalable essentielle pour identifier les cas de TB-MDR remplissant les conditions requises pour prendre un schéma thérapeutique plus court et moins cher.

C'est le but de l'essai clinique MSF qui démontre l'efficacité d'un traitement plus court, moins cher et moins toxique contre la tuberculose multirésistante (essai clinique TB-PRACTECAL). Un nouveau protocole thérapeutique oral, d'une durée de six mois est plus sûr et plus efficace que le standard de soins actuel pour traiter les tuberculoses multirésistantes (TB-MDR). Ce traitement associe bédaquiline, pretomanide, linezolid et moxifloxacine (BpaLM). Ce nouveau protocole est très efficace contre la tuberculose résistante et entraîne un taux nettement inférieur d'effets secondaires.

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 anti-protéases 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 hématogène, 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 sujet VIH positif.

Le traitement des personnes présentant une ITL, à haut risque d'évoluer vers la tuberculose maladie, hors les PVVIH, consiste à utiliser un ou plusieurs médicaments antituberculeux en particulier dans les régions endémiques de tuberculose que sont l'Asie du Sud-Est, le Pacifique occidental et l'Afrique subsaharienne. Le médicament de référence est l'isoniazide (INH) à la dose de 5 mg/kg/j pendant 6 mois ou l'association INH (5 mg/kg/j) et rifampicine

(RMP) à la dose de 10 mg/kg/j pendant 3 mois. Un traitement associant INH et rifapentine une fois par semaine pendant 3 mois peut être proposé en remplacement d'une monothérapie à l'INH pendant 6 mois. Depuis 2018, un traitement court par INH et rifapentine pendant un mois a été recommandé, Il donne un pourcentage de patients qui terminent le traitement significativement plus élevé dans les autres schémas thérapeutiques. Le traitement préventif de la tuberculose recommandé chez les personnes infectées par le VIH (PVVIH) ayant une IDR à la tuberculine positive et qui sont peu susceptibles d'avoir une tuberculose évolutive est un traitement préventif avec l'isoniazide (TPI) pendant 6 mois qu'ils prennent ou non un traitement antirétroviral.

Les personnes séronégatives pour le VIH qui sont des contacts de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire et qui ne présentent pas de tuberculose évolutive doivent recevoir un traitement préventif antituberculeux comme ceux traités pour une infection tuberculeuse latente.

Le contact proche d'un patient tuberculeux est un facteur de risque majeur de contracter l'infection. La durée de surveillance des sujets adultes contacts doit être prolongée, le risque de progression vers la maladie étant en moyenne de 10 % tout au long de leur vie, mais le risque est le plus élevé au cours des deux premières années suivant l'infection. Pour les enfants, l'OMS et l'UICMTR 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.

Pour parvenir à mettre fin à la tuberculose d'ici 2035, il faut associer à un diagnostic et à un traitement précoces une prévention des populations à risque et la vaccination par le BCG du nourrisson à la naissance. La vaccination par le BCG est recommandée dans les pays ou les milieux dans lesquels l'incidence de la tuberculose est forte : 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.

Les vaccins vivants atténués disponibles sont sûrs et efficaces, en particulier pour prévenir les formes les plus graves de tuberculose, telles que la méningite tuberculeuse de l'enfant et la tuberculose miliaire. Une dose unique du vaccin BCG doit être administrée à tous les nouveau-nés en bonne santé à la naissance. Les enfants nés infectés par le VIH ne doivent pas être vaccinés. Les nourrissons prématurés (âge gestationnel > 31 semaines) et les nourrissons de faible poids de naissance (< 2 500 g) en bonne santé et cliniquement stables peuvent être vaccinés. La vaccination par le BCG est contre-indiquée chez les femmes enceintes, mais est autorisée pendant l'allaitement.

La durée de la protection est de 10 à 20 ans. Il n'y a aucun effet bénéfique à une revaccination par le BCG.

La couverture vaccinale mondiale par le BCG a diminué pendant la pandémie de COVID-19 de 88 % en 2019 à 84 % en 2021.

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. Épidémiologie de la tuberculose à Abidjan, Côte d'Ivoire. Évolution 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., Rasolonalona 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. Épidémiologie et mesures de lutte. *Med. Trop.*, 2004, 64, 224-228.
- Belaka B., Bakondé B., Douti K et coll Tuberculose du nouveau-né : résurgence en milieu de forte endémie de VIH. *Med. Trop.*, 2004, 64, 367-371.
- Trébuq A. La lutte contre la tuberculose dans le monde : résultats et défis. *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].
- Aubry P. Actualités sur la tuberculose. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2014, 107, 127-128
- OMS. Rapport 2014 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. 22 octobre 2014.
- Comolet T. La tuberculose à bacilles multi-résistants : Défis d'une émergence globale. *Bull Soc Pathol Exot*, 2015; 108 : 290-298.
- OMS. Global tuberculosis report 2015.
- Zak DE, Nicholson AP, Sciba TJ. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet*, 2016; publication avancée en ligne le 23 mars. doi.org/10.1016/ S0140-6736(15)01316-1
- Levin M et Kaforou M. Predicting active tuberculosis progression by RNA analysis. *Lancet*, 2016; publication avancée en ligne le 23 mars. doi.org/10.1016/ S0140-6736(16)00165-3
- OMS. Rapport 2016 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. 13 octobre 2016
- Segbedji KAR, Djadou KE, Tehagbele OB et coll. Tuberculose de l'enfant au Togo : aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs. *Med Santé Trop* 2016 ; 26 : 318-322.
- Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, Van der Wert MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection. An Updated Network Meta-Analysis. *Ann Intern Med.*, 2017; 167 : 248- 255.
- Liu C, Zhao Z, Fan J et coll. Quantification of circulating Mycobacterium tuberculosis antigen peptides allows rapid diagnosis of active disease and treatment monitoring. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017, 114, 3969-3974.
- OMS. Rapport 2017 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. 30 octobre 2017.
- Theron G, Peter J, Richardson M, et coll. Genotype MTBdRsl assay for resistance to second line antituberculosis drug. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8 : 1-178.
- Horo K, N'Guessan R, Koffi M-O et coll. Test Xpert MTB/RIF et dépistage des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire en routine dans une zone de haute endémie tuberculeuse. *Revue des maladies respiratoires*, 2017 ; 34 : 749-757.
- OMS. Aide-mémoire sur la tuberculose (mis à jour en janvier 2018). *REH* 2018 ; 93 : 39-43.
- OMS. Vaccins BCG : note de synthèse de l'OMS – Février 2018. *REH* 2018; 93 : 73-96.
- Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN. Daily vs intermittent antituberculosis therapy for pulmonary tuberculosis in patients with HIV. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018;178; 485-493.
- Trébucq A. Editorial. La tuberculose plus que jamais une maladie d'actualité. *BEH* 2018; 6-7 : 94-95.
- OMS. Global Tuberculosis Report 2018.
- OMS. Global Tuberculosis Report 2019.
- Swindells S, Ramchandani R, Gupta A et coll. One month of rifapentine et isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med* 2019; 380: 1001-1011.
- Tait DR, Hatherill M, Van Der Leeren O et coll.: Final Analysis of a Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 ; 381 :2429-2439.
- OMS. Infection tuberculeuse latente. Lignes directrices unifiées et actualisées pour la prise en charge programmatique 2018.
- Churchyaed GJ, Swindells S. Controlling latent TB tuberculosis infection in high-burden countries: a neglected strategy to end TB. *PLoS Med* 2019; 16: e1002787.

- Campbelle JR, Winters N, Menziès D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 368: m549.
- OMS. Global Tuberculosis Report 17 octobre 2020
- OMS. Global Tuberculosis Report 14 octobre 2021.
- OMS. 33^e réunion du Groupe spécial international pour l'éradication des maladies- 14-15 mars 2022. *REH* 2022 ; 97 : 325-336
- OMS. Tuberculose. Principaux faits. 14 octobre 2021.
- OMS. Augmentation du nombre de cas de tuberculose et de décès dus à la maladie pendant la pandémie de COVID-19. 27 octobre 2022. Communiqué de presse.-
- OMS. Global Tuberculosis Report 2022. 08 novembre 2022.
- Jayasooriya S, Dimambro-Denson F, Beecroft C et coll. Patients with presumed tuberculosis in sub-Saharan Africa that are not diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2023; 78: 50-60.
- Paton NI, Cousins C, Suresh C et al. TRUNCATE-TB Trial Team. Treatment strategy for rifampicin- susceptible tuberculosis. *N Engl J Med* 2023. 388: 873-887.
- Kim S, Thal R, Szkwarko D. Management of latent tuberculosis infection. *JAMA* 2023; 329 : 421-422.
- Nkereuwem E et al. Reduced lung function and health-related quality of life after treatment for pulmonary tuberculosis in Gambian children: a cross-sectional comparative study. *Thorax* 2023; 78 : 281-287
- Deshmukh S et coll. Sex difference in TB clinical presentation, drug exposure, and treatment outcomes in India, *Chest* 2023 ; 163 : 778-789.
- Yang JS et coll. Impact of deprivation on the incidence and severity of tuberculosis in children: a retrospective study from 2007 to 2020, in a tertiary care center in Paris, France. *Jediatr* 2023; 259 : 113395
- WHO. Global Tuberculosis Report 2023