

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Tuberculose

Actualités 2018

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère, Mise à jour le 23/01/2018

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.

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

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.

2. Epidémiologie de la tuberculose dans le monde en 2016

Le Rapport 2016 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde révèle des chiffres toujours aussi alarmants. Il y a eu en 2016, 10,4 millions de nouveaux cas de tuberculose à travers le monde (8,6 millions en 2012, 9,6 millions en 2014). Six pays représentent 64 % de la charge totale : l'Inde est la plus touchée, suivie par l'Indonésie, la Chine, les Philippines, le Pakistan, le Nigeria et l'Afrique du Sud. 1,7 million de personnes sont décédées en 2016 (1,3 million en 2012, 1,5 million en 2014), dont presque 400 000 personnes co-infectées avec le VIH. L'augmentation du nombre de nouveaux cas montre, en fait, une amélioration de la collecte des données. Plus de 53 millions de vie ont été sauvées depuis 2000. Mais, sur les 10,4 millions de tuberculeux estimés, seuls 6,3 ont été diagnostiqués et officiellement notifiés en 2016, ce qui veut dire que 4,1 millions de cas ne l'ont pas été et donc pas traités, dont près de la moitié en Inde, en Indonésie et au Nigeria. A l'échelle mondiale, l'incidence de la tuberculose baisse d'environ 2% par an. Ce taux doit progresser en vue d'attendre 4% à 5% d'ici 2020 pour franchir le première étape de la *Stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose*.

Plus de 95 % des cas et des décès sont recensés dans les PED. Le risque est plus élevé chez les sujets VIH + ou ceux qui souffrent d'affections qui entraînent une baisse de l'immunité. Le tabagisme augmente le risque de tuberculose évolutive : il intervient dans 8 % des cas de tuberculose dans le monde.

L'« Objectif 90-90-90 » est le nouveau plan 2016-2020 de lutte contre la tuberculose. L'idée est de diagnostiquer 90% des personnes qui en sont atteintes, dont 90 % des populations les plus fragiles et assurer 90 % de guérisons grâce aux traitements. S'ils sont atteints, ces buts devraient permettre d'éradiquer les épidémies de tuberculose à l'horizon 2035.

Le manque de fonds compromet les efforts pour lutter contre l'épidémie mondiale de tuberculose. Il manque pour assurer les soins et la prévention environ 2,3 milliards US\$ sur les 9,2 milliards US\$ d'investissements nécessaires en 2017 dans les pays à revenu faible et intermédiaire. De plus, il faut au moins 1,2 milliard de dollars US\$ supplémentaires chaque année pour accélérer le développement de nouveaux vaccins, de nouveaux produits de diagnostic, et de nouveaux médicaments.

Le Rapport sur la tuberculose dans le monde 2016 insiste sur deux difficultés majeures pour accomplir des progrès décisifs en matière de soins et de prévention :

- la tuberculose pharmaco-résistante,
- la tuberculose liée à l'infection à VIH/Sida.

La tuberculose multirésistante continue de constituer une grave crise de santé publique et une menace pour la sécurité sanitaire. L'OMS estime à 600 000 le nombre de nouveaux cas présentant une résistance à la rifampicine dont 490 000 sont des cas de tuberculose multirésistante. Trois pays supportent la charge principale de cette maladie : l'Inde, la Chine et la Russie, qui représentent près de la moitié des cas enregistrés au niveau mondial.

La tuberculose est le premier facteur de mortalité chez les PVVIH. Les sujets co-infectés tuberculose-VIH ont 20 à 30 fois plus de risque de développer une tuberculose évolutive que les sujets VIH négatifs. En 2016, il y a eu 1,4 million de nouveaux cas de tuberculose chez des séropositifs pour le VIH, dont 74% vivaient en Afrique. 40% des décès parmi les PVVIH sont dus à la tuberculose.

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

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

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 hématogène, tous les tissus de l'organisme, en particulier les ganglions, les os, la plèvre, les méninges, l'appareil urogénital.

Le diagnostic d'une ITL repose sur le virage des réactions tuberculiques cutanées (IDR à la tuberculine) ou sur la positivité d'un test de détection de l'interféron. Pour parvenir aux objectifs de l'OMS qui sont de réduire le nombre de décès de 95% et le nombre de nouveaux cas de 90% d'ici 2035, il faudrait 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 tiers de la population mondiale (soit plus de 2 milliards d'individus) est infecté par le bacille de la tuberculose, dont 10 % vont évoluer vers une tuberculose maladie. Bien que des protocoles efficaces existent (monothérapie d'INH pendant 6 mois ou association INH-RMP pendant 3 mois), il est difficilement envisageable, pour diverses raisons, les plus évidentes étant le coût et les risques de toxicité, de traiter tous les sujets de la planète ayant une ITL. 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.

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, ostéoarthrites de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs). Elles bénéficiaient de l'analyse des liquides de ponction (liquide pleural, liquide d'ascite, liquide céphalo-rachidien), de l'examen anatomopathologique des biopsies (ganglionnaire, pleurale, péritonéale et hépatique sous laparoscopie, ...).

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

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

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

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

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

5.1. La tuberculose de l'adulte

5.1.1. La tuberculose pulmonaire

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

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

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

Deux notions doivent être connues :

- la fréquence des radiographies thoraciques normales au cours de tuberculoses bactériologiquement confirmées. La recherche d'une tuberculose doit donc être systématique devant toute atteinte de l'état général même si le cliché thoracique est normal.
- la fréquence des images de condensation parenchymateuse. Le diagnostic de pneumopathie présumée bactérienne ne doit pas être porté d'emblée, même si l'on connaît la fréquence des pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae* et les recherches de MT doivent être systématiques.

5.1.2. La tuberculose extra-pulmonaire ou disséminée

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

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

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

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

5.2. La tuberculose de l'enfant

En 2016, on estime qu'un million d'enfants ont développé la tuberculose et que 250 000 en sont morts (à l'exclusion de ceux ayant le VIH).

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

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

Le diagnostic est malaisé à établir. Il est porté :

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

Les cas diagnostiqués sont basés sur les frottis, mais il est difficile d'obtenir des échantillons de qualité chez l'enfant, qui présente le plus souvent une tuberculose paucibacillaire, l'incidence est donc sous-estimée.

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.

6. Diagnostic

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

Le diagnostic de tuberculose chez un sujet VIH positif n'est souvent que de présomption. L'IDR à la tuberculine n'apporte pas d'argument positif, car elle est négative chez ces malades anergiques. La radiographie thoracique est souvent suffisante pour le diagnostic de tuberculose pulmonaire, la scanner thoracique étant réservé aux images difficilement interprétables sur les clichés standards (par exemple : miliaire tuberculeuse).

L'imagerie extra-thoracique est le plus souvent indispensable au diagnostic des tuberculoses extra-pulmonaires (en particulier, l'échographie abdomino-thoracique dans les PED).

L'examen bactériologique est la clé du diagnostic et permet de le confirmer. Il repose sur la présence de bacilles alcool-acido-résistants (BAAR) à l'examen microscopique direct (EMD) avant tout traitement avec concordance clinique et/ou efficacité thérapeutique. La multiplication des sites bacillaires impose la recherche de BAAR dans une grande variété de prélèvements : crachats, tubages gastriques, lavage bronchoalvéolaire (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, quelque soit le prélèvement (liquide biologique [expectoration, urine, liquide de

ponction], biopsie, hémocultures, ...) est longue : elle peut prendre 3 à 6 semaines pour devenir positive.

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

- l'examen microscopique : en 2008, l'OMS a révisé la définition des cas frottis positif pour les pays à haute prévalence d'infection VIH, définissant un cas frottis positif à partir d'un résultat de crachat frottis positif (≥ 1 BAAR/100 champs) sur 2 crachats collectés, le deuxième n'étant examiné que si l'examen du premier crachat est négatif. De plus, l'utilisation d'un microscope à fluorescence augmente la sensibilité de 10 % par rapport à la méthode classique de Ziehl-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, un très bon marqueur des TB-MR. L'OMS recommande ce test comme test initial pour toute personne présentant des signes et symptômes de tuberculose. Plus d'une centaine de pays l'utilisent et 6,9 millions de cartouches ont été fournies dans le monde en 2016.

En 2016, l'OMS a recommandé 4 nouveaux tests de diagnostic, un test moléculaire rapide dans les centres de santé périphérique ne pouvant pas utiliser le Xpert MTB/RIF® et 3 tests pour détecter les résistances aux médicaments antituberculeux de première et deuxième intention.

Chez l'enfant, seul le test Xpert® MTB/RIF est disponible pour aider au diagnostic de la tuberculose pédiatrique particulièrement difficile à diagnostiquer.

- 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. Le test à l'INF-gamma mesure la réponse immunitaire ex-vivo aux antigènes de *M. tuberculosis*, mais ne permet pas de différencier les infections actives des infections latentes. Il est peu performant en cas de co-infection tuberculose-VIH et en cas d'infection extra-pulmonaire. Un nouveau test sanguin utilise la nanotechnologie pour détecter les antigènes MTB chez les patients suspects de tuberculose pulmonaire et/ou extrapulmonaire : 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 (ADA_p) dans le liquide pleural, marqueur diagnostique de la pleurésie tuberculeuse,
- détection d'un antigène, la lipoarabinomannane (LAM), constituant glycolipidique de la paroi bactérienne dans les urines des sujets tuberculeux (LAM urine-Test®) infectés par le VIH avec < 100 CD4/mm³
- cytologie de l'aspiration ganglionnaire après ponction à l'aiguille fine.

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

7- La stratégie thérapeutique

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

La Stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose a été adoptée en mai 2014 par l'Assemblée mondiale de la santé. Elle a succédé à la stratégie Halte à la tuberculose (2006-2015) et à la stratégie DOTS (début des années 1990-2005). Que la tuberculose soit ou non associée au sida, le schéma thérapeutique doit être une chimiothérapie courte de six mois, comportant quatre médicaments : Isoniazide (INH), Rifampicine (RMP), Ethambutol (EMB) et Pyrazinamide (PZA). INH, RMP et PZA sont des bactéricides, EMB est un bactériostatique. Leur association a pour but de prévenir l'apparition des résistances. Le schéma thérapeutique comporte les 4 médicaments pendant 2 mois, suivi d'une bithérapie (INH+RMP) les 4 mois suivants.

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

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

Comme chaque année, le Rapport sur la tuberculose 2016 traite du traitement de la tuberculose multi-résistante (tuberculose-MR) 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, la rifampicine et l'isoniazide.

La maladie étant due à des bacilles résistants ne réagissant pas au traitement conventionnel de première intention, la tuberculose multirésistante peut être traitée en ayant recours à des médicaments de seconde intention. Toutefois, les possibilités de traitements 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 (tuberculose-UR) 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. En 2016, près de 6,2% des tuberculoses-MR était en fait une tuberculose-UR.

L'OMS a rédigé des recommandations, qui ont été actualisées en 2011, pour 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 18 à 24 mois.

Un traitement plus court peut être terminé en 9 à 12 mois pour les patients atteints d'une tuberculose-MR qui n'est pas résistante aux médicaments de 2^{ème} intention (fluoroquinolones, médicaments injectables). Un nouveau test de diagnostic, appelé MTBDRsl, homologué par l'OMS en 2016, est basé sur l'ADN et identifie les mutations génétiques des souches multirésistantes responsables des résistances aux fluoroquinolones et aux médicaments antituberculeux injectables de seconde intention. Ce test est une condition préalable essentielle pour identifier les cas de TB-MR remplissant les conditions requises pour prendre un schéma thérapeutique plus court et moins cher.

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 développés pour leurs activités contre les mycobactéries : ce sont les dérivés nitro-imidazolés (dilamanide) et les diarylquinolines (bedaquiline).

La bedaquiline est commercialisée sous le nom de Sirturo® et le délamanide sous le nom de Delyba®. Ces molécules sont indiquées dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les patients adultes lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

En juin 2017, 89 pays avaient introduit la bedaquiline et 54 pays la délamanide pour tenter d'améliorer l'efficacité des traitements de la TB-MR.

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 $> 50/\mu\text{l}$, 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 ($\text{CD4} < 50/\mu\text{l}$) et dont la tuberculose est pulmonaire, la mise en route du TARV doit être très précoce (dans les 15 jours du traitement antituberculeux). La durée optimale du début de la prescription des ARV doit dépendre non seulement du degré d'immunodépression mais aussi de la localisation de la tuberculose. Lorsque celle-ci ne se limite pas à une forme pulmonaire, et en particulier en cas d'atteinte méningée, il semble souhaitable de retarder le début du TARV autour de la 8^{ème} semaine.

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

La corticothérapie (prednisone : 0,5 à 1 mg/kg/j) est administrée, pendant 1 à 3 mois maximum, en particulier chez l'enfant dans les localisations suivantes : adénopathies médiastinales avec

atélectasie, miliaire aiguë hémotogène, tuberculose des séreuses (méningée, pleurale, péritonéale, péricardique).

8. La prévention

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

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

Le traitement préventif de la tuberculose, qui est identique à celui de l'infection tuberculeuse latente, 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 pendant au moins 6 mois. Une monothérapie par RMP, l'association INH-RMP pendant 3 mois sont aussi efficaces et moins hépatotoxiques. Le traitement préventif réduit le risque d'apparition de la tuberculose évolutive à court terme de 40% par rapport à ce qu'il aurait été sans le traitement.

Le contact proche d'un patient tuberculeux est un facteur de risque majeur de contracter l'infection. 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 2 premières années suivant l'infection. Pour les enfants, l'OMS et l'UICITMR ont recommandé, dès 2003, que tous les enfants contacts des PED ayant moins de 5 ans apparemment sains reçoivent une chimioprophylaxie par INH à la dose de 5 mg/kg/j pendant 6 mois.

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

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

Références

- Aubry P., Kamanfu G., Mlika-Cabanne N., Nikoyagize E., Fagard C., Niyongabo T., Larouze B. La tuberculose à l'heure du sida en Afrique subsaharienne. Expérience d'un pays d'Afrique centrale : le Burundi. *Med. Trop.*, 1994, 54, 67-74.
- Fagard C., Aubry P., Kamanfu G., Niyongabo T. La tuberculose extra-pulmonaire et disséminée chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine à Bujumbura (Burundi). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1995, 88, 7-10.
- Niyongabo T., Henzel D., Idi M., Nimubona S., Gikoro E., Melchior J.C., Matheron S., Kamanfu G., Samb B., Messing B., Begue J., Aubry P., Larouze B. Tuberculosis, human immunodeficiency virus infection and malnutrition in Burundi. *Nutrition*, 1999, 15, 289-293.
- Ngom A., Aka-Danguy E., Koffi N., Tchamran M., Moh K., Kouassi B. Epidémiologie de la tuberculose à Abidjan, Côte d'Ivoire. Evolution sous la poussée de l'infection à VIH. *Med. Trop.*, 1999, 59, 165-168.
- OMS. Traitement préventif de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH. *REH*, 1999, 74, 385-398.
- Uffredi M.L., Grosset J. Données récentes sur la tuberculose. *mt*, 2000, 6, 429-433.
- OMS. Plan mondial d'extension de la stratégie DOTS. Progrès de la lutte antituberculeuse dans les pays fortement touchés, 2001. *REH*, 2001, 76, 181-183.

- Ratsirahonana O., Rasololo Razanamparany V., Rasolonavalona T. et coll. Résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à Antananarivo en 2000. Arch. Inst. Pasteur de Madagascar, 2002, 68, 44-47.
- Anane R. La tuberculose de l'enfant en Afrique. Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Med. Trop., 2003, 63, 473-480.
- OMS. Vaccin BCG. REH, 2004, 79, 27-38.
- OMS. Aide/mémoire de la tuberculose. REH, 2004, 79, 125-128.
- Billy C., Perronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses, 8-038-C-10, 2004, 12 p.
- Boulahbal F., Chaulet P. La tuberculose en Afrique. Epidémiologie et mesures de lutte. Med. Trop., 2004, 64, 224-228.
- Belaka B., Bakondé B., Douti K et coll Tuberculose du nouveau-né : résurgence en milieu de forte endémie de VIH. Med. Trop., 2004, 64, 367-371.
- Trébucq A. La lutte contre la tuberculose dans le monde : résultats et déficits. Med. Trop., 2004, 64, 587-594.
- OMS. Nouveau schéma thérapeutique pour raccourcir les traitements antituberculeux. REH, 2006, 81, 19-20.
- OMS. Normes internationales applicables au traitement de la tuberculose. REH, 2006, 81, 43-47.
- OMS. Plan mondial «Halte à la tuberculose» 2006-2015-résumé. REH, 2006, 81, 86-88.
- OMS. Parer à la menace de tuberculose à bacilles ultrarésistants. REH, 2006, 81, 386-390.
- Dubrous P., Alaoui H., N'Dounga Mikolo B., Koeck J.L. Diagnostic biologique de la tuberculose dans les pays à faibles ressources : perspectives nouvelles. Méd. Trop., 2009, 69, 618-628.
- Marigot-Outtandy D., Perronne C. Les nouveaux antituberculeux. Réanimation, 2009, 18, 334-342.
- OMS. Lutte mondiale contre la tuberculose : principales constatations tirées du rapport publié par l'OMS en décembre 2009. REH, 2010, 85, 69-79.
- OMS. Tuberculose. Aide-mémoire n° 104. Novembre 2010.
- Török M.E., Farrar J.J. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. N. Engl. J. Med., 2011, 365, 1538-1540. .
- OMS. Plan mondial Halte à la tuberculose 2011-2015, 20 p.
- ONU/SIDA. Journée mondiale Sida 2011. Rapport ONU/SIDA. Atteindre l'objectif zéro. Une riposte plus rapide, plus intelligente, plus efficace.
- OMS. Rapport OMS 2011 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde.
- Bonnet M. Les nouveaux tests diagnostiques de la tuberculose maladie : de la théorie à la pratique dans les pays du sud. Revue des Maladies Respiratoires, 2011, 28, 1310-1321.
- Dagara A.Y., Adjih K., Tchaptchet Heunda S. et coll. Prévalence de la co-infection VIH-tuberculose et impact de l'évolution VIH sur la tuberculose pulmonaire au Togo. Bull. Soc. Pathol. Exot., 2011, 104, 342-346.
- Villarino M.E., Borisov A.S et al. Three months of rifapentins and isoniazid for tinent 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.
- OMS. Centre des médias. Tuberculose. Aide-mémoire. Janvier 2018.