Les signes cliniques typiques, la région d'origine et l'âge fournissent des indications pour poser le diagnostic

La tuberculose en Suisse: rare et parfois compliquée

Ekkehardt Altpeter[a], Otto Schoch[b,c], Peter Helbling[a]

[a] Office fédéral de la santé publique, Division Maladies transmissibles, Berne
[b] Kantonsspital St. Gallen, Departement Innere Medizin, Klinik für Pneumologie und Schlafmedizin, St. Gallen
[c] Ligue pulmonaire suisse, Centre de compétence tuberculose, Berne

Introduction

En règle générale, la tuberculose (TB) est facilement traitable. Des décès ont néanmoins été observés en Suisse au cours des dernières années, même parmi les jeunes. Cela s'explique partiellement par le fait que la grande majorité des médecins n'a que très peu d'expérience en matière de TB en raison de la rareté de la maladie. Par ailleurs, des connaissances spécifiques sont requises au vu du risque de résistance aux médicaments antituberculeux; ces connaissances ne sont néanmoins pas très répandues.

Le décès d'une adolescente de nationalité suisse, originaire d'Afrique de l'Ouest, a ainsi été notifié à l'*Office fédéral de la santé publique* (OFSP). La jeune femme était décédée d'une tuberculose pulmonaire alors qu'elle suivait depuis plusieurs mois un traitement prescrit par son médecin de famille pour des symptômes respiratoires. Il n'est pas rare de voir que, chez les personnes originaires d'Europe du Sud ou de l'Est traitées en Suisse depuis des mois pour toux chronique, le diagnostic d'une TB soit finalement posé lors d'un court séjour dans le pays d'origine. Dans un autre cas, une résistance aux fluoroquinolones a été rapportée, alors qu'en présence d'une résistance à la rifampicine, le médecin traitant n'avait pas pensé à une multirésistance, qui aurait nécessité une autre combinaison médicamenteuse.

Ekkehardt Altpeter

Système de notification et compétences

Le corps médical comme les laboratoires de microbiologie sont soumis au devoir de notification des cas de TB diagnostiqués.

Les médecins rapportent au service du médecin cantonal chaque cas pour lequel une indication de traitement par au moins trois antituberculeux est ou devrait être posée (c.-à-d. même en cas de décès ou quand ils ont été perdus de vue avant le début du traitement). Cela est également valable pour les cas pour lesquels la détection microbiologique de l'agent pathogène n'a pas

été possible et pour lesquels la décision d'un traitement de combinaison n'a été prise que sur la base de signes cliniques et/ou radiographiques (environ 20% de l'ensemble des cas déclarés). Le traitement des infections tuberculeuses latentes s'effectue avec moins de trois médicaments et ne nécessite pas d'être déclaré.

Les laboratoires rapportent les résultats de microscopie positifs, les mises en évidence biomoléculaires et les mises en évidence dans des cultures, détermination de souche incluse. De la même manière, une résistance aux quatre substances isoniazide (H), rifampicine (R), éthambutol (E) et pyrazinamide (Z) doit être signalée.

Les isolats résistant à la rifampicine font l'objet d'un test de sensibilité aux médicaments de réserve (fluoroquinolones, capréomycine, amikacine et autres) au sein du *Centre national des mycobactéries* de l'Université de Zurich. Un «Fingerprinting» ADN systématique de ces souches permet de déterminer les voies de transmission.

A l'OFSP, toutes les notifications relatives à un même cas sont regroupées, ce qui permet d'analyser la situation épidémiologique et d'élaborer des recommandations destinées aux médecins et aux autorités.

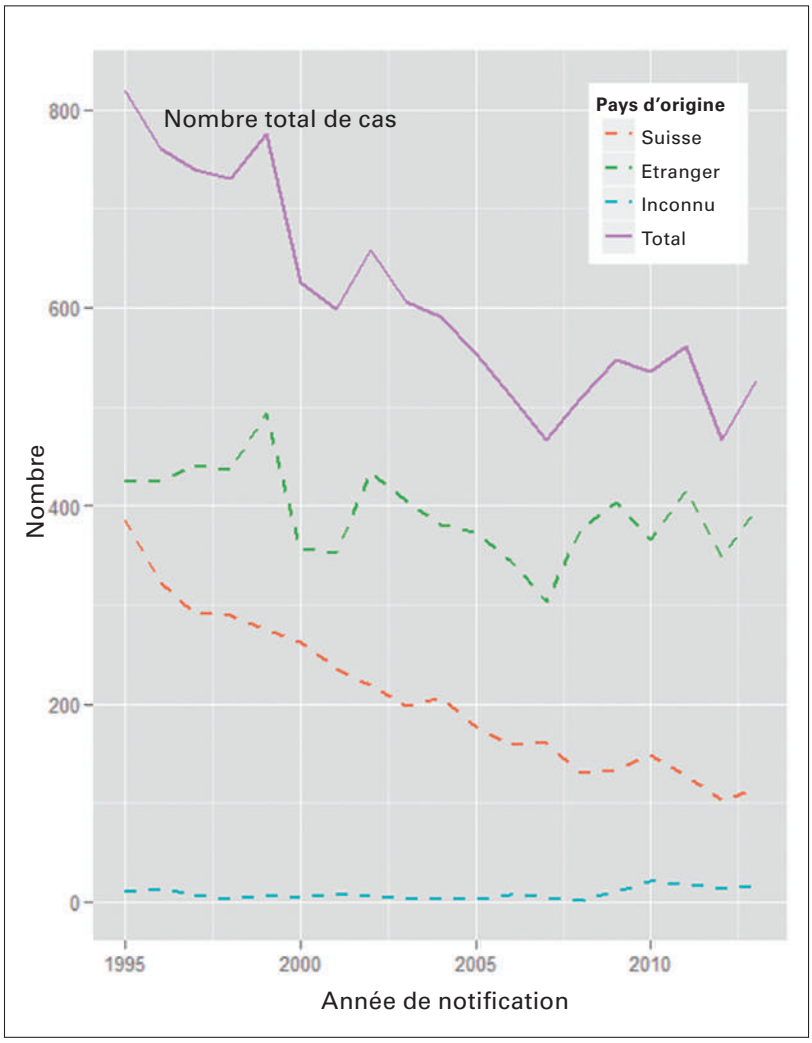

Figure 1: Cas de tuberculose rapportés en Suisse entre 1995 et 2013.
Le nombre de cas annuels de tuberculose a baissé quasi continuellement de 1995 à 2007 et varie depuis entre 450 et 600.

Tableau 1: Régions d'origine étrangère pour les cas de tuberculose de 2008 à 2013.

Origine	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Erythrée	26	38	23	43	39	49	218
Somalie	28	60	41	36	22	29	216
Portugal	21	21	28	19	22	26	137
Kosovo	10	22	21	24	23	13	113
Inde	16	13	22	14	13	13	91
Tibet	11	5	13	17	18	21	85
Sri Lanka	11	9	15	14	8	10	67
Thaïlande	14	10	11	11	8	9	63
Macédoine	16	12	6	11	5	10	60
Serbie	12	11	6	11	10	7	57

Ici figurent les dix régions d'origines les plus fréquentes en Suisse pour les cas de TB chez des patients d'origine étrangère.

Le service du médecin cantonal décide, souvent en collaboration avec la Ligue pulmonaire cantonale et le médecin traitant, de mettre éventuellement en place d'autres mesures telles que l'isolement, la prise médicamenteuse sous surveillance directe ou l'examen des personnes de contact (enquête d'entourage).

Epidémiologie en Suisse (2008–2013)

Au cours de la période de notification s'étendant de 2008 à 2013, ce sont entre 489 et 577 cas de TB qui ont été rapportés chaque année. Le total était de 3232 sur 6 ans. Les 88 cas (2,7%) résidant à l'étranger ou au Liechtenstein sont exclus de la suite de l'analyse.

Sur le total de 3144 cas restants, les personnes d'origine étrangère étaient nettement plus représentées (73%, n = 2304) que les Suisses (24%, n = 759). L'origine était inconnue pour 81 cas (3%). Est considérée comme «personne d'origine étrangère» (par la suite «étranger») toute personne de nationalité étrangère et/ou née à l'étranger. Dans 797 cas (soit 25% du total), il s'agissait de demandeurs d'asile, de réfugiés reconnus ou de personnes admises à titre provisoire. Ces dernières années, le nombre de cas a baissé de manière plus marquée chez les Suisses que chez les étrangers (fig. 1).

Chez les Suisses, le nombre de cas augmente régulièrement avec l'âge. Les étrangers atteints de TB sont nettement plus jeunes, avec un pic pour la classe d'âge des 20–49 ans (fig. 2). La plupart des étrangers atteints de TB arrivaient d'Erythrée, de Somalie et du Portugal (tab. 1).

Dans 70% des cas (2209 sur 3144), le poumon était touché. Pour 81% des isolats issus du complexe *Mycobacterium tuberculosis* signalés, il s'agissait de l'espèce *M. tuberculosis* (2017/2485). Les espèces *M. bovis* et *M. caprae* ont principalement été observées chez les Suisses, *M. africanum* principalement chez les étrangers. Les Suisses souffraient dans 20% des cas d'une TB extrapulmonaire sans atteinte pulmonaire; chez les étrangers, cette proportion était de 30% (tab. 2).

Une résistance à l'isoniazide et la rifampicine était présente dans 2554 isolats. Dans 2396 cas (93,8%), l'isolat était sensible aux deux substances. En tout, 149 isolats présentaient au moins (c.-à-d. en plus d'éventuelles autres résistances) une résistance à l'isoniazide (5,8%); 57 cas présentaient au moins une résistance à la rifampicine (2,2%). Une tuberculose multirésistante était présente chez 48 personnes (1,9%), leur isolat affichant au moins une résistance à l'isoniazide et à la rifampicine. Pour 84,2% (48/57) des cas avec résistance à la rifampicine, il s'agissait en réalité d'une TB MDR (multidrug resistant; MDR), si bien qu'il est toujours nécessaire d'envisager une TB MDR en cas de résis-

tance à la rifampicine. En cas de TB MDR avec résistance aux fluoroquinolones (moxifloxacine, levofloxacine) et simultanément à l'amikacine, la kanamycine ou la capréomycine, on parle alors de tuberculose ultrarésistante (TB-UR). Un tel cas a été rapporté en Suisse en 2013.

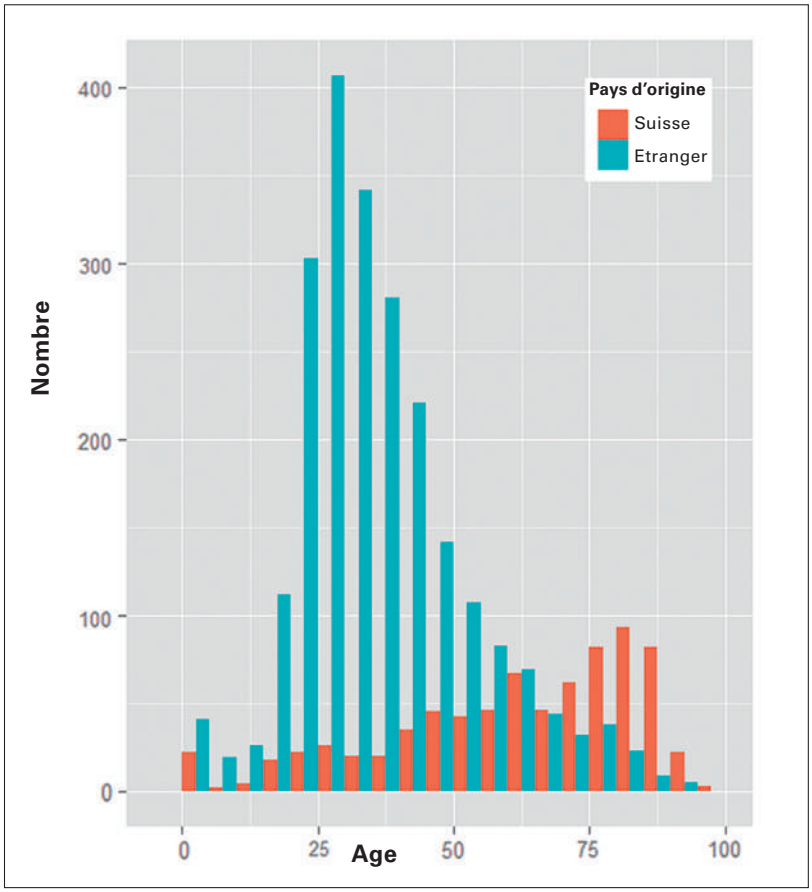

Figure 2: Répartition par âge des cas de tuberculose rapportés en Suisse entre 2008 et 2013. Le nombre de cas chez les Suisses augmente continuellement avec l'âge. Chez les personnes d'origine étrangère, c'est principalement la classe d'âge des 20–49 ans qui est touchée. Deux effets se conjuguent: d'une part cela est typique de la TB dans chaque cohorte de naissance, d'autre part ce sont principalement les jeunes adultes qui immigrent.

Alors que le test de sensibilité conventionnel (phénotypique) se base sur la culture et que le résultat n'est disponible qu'après plusieurs semaines (au plus tôt après 2 à 3 semaines en cas d'expectorations positives, plus tard pour les autres cas), les méthodes biomoléculaires (génotypiques) peuvent réduire cette période d'attente du résultat à 1 jour ouvré (théoriquement en l'espace de 4 heures) [1]. Elles peuvent être directement utilisées à partir d'échantillons respiratoires, parfois même à partir d'autres échantillons. En fonction du test utilisé, la rifampicine (le médicament le plus important) est testée seule (GeneXpert MTB/RIF®), ou en combinaison avec de l'isoniazide (par ex. GenoType MTBDR*plus*®). Dans la mesure où les cas de résistance à la rifampicine s'accompagnent la plupart du temps d'une résistance à l'isoniazide, le résultat fournit une indication précoce de TB MDR. Les tests moléculaires de résistance à la rifampicine ont notamment une haute valeur prédictive négative pour l'exclusion d'une TB MDR, c'est-à-dire qu'en cas de résultat négatif au test, une TB MDR est très improbable. Ils constituent ainsi une aide précieuse dans le choix d'une première combinaison médicamenteuse (début avec schéma standard ou MDR) avant d'obtenir, plusieurs semaines plus tard, les résultats du test de sensibilité phénotypique conventionnel basé sur les cultures.

Le nombre de cas de TB MDR a augmenté au cours des dernières années: il est passé de 6 cas en 2008 (et une moyenne de 7 cas les années précédentes) à 13 cas en 2013. En ce qui concerne l'année 2014, les données provisoires présentent des chiffres aussi élevés. Avec 2,4% (n = 45/1 874 de 2008 à 2013), les étrangers présentent plus souvent une TB multirésistante que les Suisses (0,5%, n = 3/609). Parmi toutes les personnes chez qui un traitement préalable par antituberculeux est connu dans l'anamnèse, 9,1% (20/220) présentent une TB MDR; pour les personnes sans traitement préalable, cette proportion est de 0,8% (13/1620).

Tableau 2: Espèce, origine et organes touchés – cas de tuberculose en Suisse de 2008 à 2013.
La principale espèce est *M. tuberculosis*, avec 2017/2485 (81,2%) des isolats. *M. bovis* et *M. caprae* sont principalement observés chez les Suisses, *M. africanum* principalement chez les étrangers. Les formes purement extra-pulmonaires sont plus fréquentes chez les étrangers que chez les Suisses. Il n'est techniquement pas toujours possible de déterminer l'espèce, en particulier lorsqu'un seul résultat biomoléculaire de laboratoire est disponible.

	Suisse			Etranger		
Espèce	**Pulmonaire**	**Extrapulmonaire***	**Total**	**Pulmonaire**	**Extrapulmonaire***	**Total**
M. tuberculosis	389	88	477	1085	455	1540
M. bovis / caprae	17	12	29	1	11	12
M. africanum	1	1	2	25	10	35
Inconnue, mais appartenant au complexe *M. tuberculosis*	78	24	102	202	86	288
Total	**485**	**125**	**610**	**1313**	**562**	**1875**

* Les cas à la fois pulmonaires et extrapulmonaires figurent dans la catégorie des cas pulmonaires.

Avec 4,0% (25/631), le pourcentage de TB MDR est particulièrement élevé chez les demandeurs d'asile. Parmi ces derniers, le pourcentage de cas de TB MDR était même de 21,3% (13/61) en cas de traitement antituberculeux préalable, et de 1,1% sans ce traitement préalable (4/368). Les principales régions d'origine des patients atteints de TB MDR sont les pays ex-membres de l'Union soviétique, de la corne de l'Afrique, ainsi que le Tibet (tab. 3).

Diagnostic et recommandations

En Suisse comme dans les autres pays développés (incluant tous les pays voisins [3]), la TB est devenue une maladie rare. Sa probabilité a tellement baissé au cours des dernières décennies qu'un médecin n'a que peu de chance de rencontrer un jour un patient présentant une TB. Comme les exemples de cas cités en introduction l'illustrent, une TB doit toujours être envisagée en présence de signes cliniques typiques de la maladie. L'origine et l'âge jouent un rôle essentiel pour renforcer la suspicion. Dans de vastes régions d'Afrique et d'Asie, mais également dans certaines régions d'Europe de l'Est, l'incidence et la prévalence de la TB restent élevées. Il y a quelques décennies, les maladies tuberculeuses étaient en Suisse bien plus fréquentes qu'aujourd'hui. C'est pourquoi les personnes âgées présentent un risque plus élevé d'infection par mycobactéries. Un affaiblissement du système immunitaire, par ex. en raison d'un traitement immunosuppresseur, peut ainsi entraîner une activation de la TB.

Pour les médecins ne disposant que de peu d'expérience en matière de TB, il est avant tout essentiel de penser à la TB dans les situations mentionnées: patient âgé, originaire d'une région à risque, en présence de symptômes typiques. Il peut s'avérer judicieux de s'adresser à un spécialiste avant toute nouvelle orientation. Les informations fondamentales se trouvent dans le *Manuel de la tuberculose* de la *Ligue pulmonaire Suisse*

Tableau 3: Origine des patients présentant une tuberculose multirésistante en Suisse entre 2008 et 2013.
Les 27 pays les plus touchés par la tuberculose multirésistante sont, d'après l'Organisation mondiale de la santé [3], les anciens Etats membres de l'Union soviétique (Arménie, Azerbaïdjan, Biélorussie, Estonie, Géorgie, Kazakhstan, Kirghizistan, Lettonie, Lituanie, Moldavie, Fédération de Russie, Tadjikistan, Ukraine, Ouzbékistan), la Bulgarie, les pays du sous-continent indien (Pakistan, Bangladesh, Inde), l'Asie du Sud-Est (Indonésie, Viêtnam, Birmanie, Philippines), la Chine, l'Afrique (République démocratique du Congo, Ethiopie, Nigeria, Afrique du Sud).

Région	Pays	Testés	TB MDR	RR*	95% intervalle de confiance	
Total		2554	48	1		
Europe	Suisse	609	3	0,3*	0,1	0,8
	Allemagne	30	1	2,8	0,4	9,2
Etats des Balkans	Kosovo	89	2	1,6	0,4	4,3
	Roumanie	13	1	6,1	0,9	18,5
	Serbie	45	1	1,9	0,3	6,3
Ex-Union soviétique	Arménie	2	1	26,1*	4,9	52,1
	Estonie	1	1	36,5*	8,2	60,0
	Géorgie	15	3	11,8*	3,7	25,5
	Russie	13	2	9,8*	2,4	23,8
	Ukraine	6	1	11,9*	1,9	32,0
	Ouzbékistan	4	2	26,1*	7,5	48,9
Corne de l'Afrique	Erythrée	186	3	1,0	0,3	2,6
	Somalie	176	6	2.0	0,8	4,1
	Soudan	8	1	9,4*	1,4	26,7
	Ethiopie	45	2	3,0	0,7	8,2
Afrique Centrale	Cameroun	36	1	2,4	0,4	7,7
	Congo (Kinshasa)	15	1	5,4	0,8	16,6
Asie du Sud	Inde	80	1	1,1	0,2	3,7
Asie de l'Est	Chine (Tibet inclus)	90	13	7,9*	4,3	13,3
	Mongolie	5	1	13,9*	2,2	35,7
Amérique du Sud	Brésil	40	1	2,1	0,3	7,0
Autres		1064	0			
Traitement antérieur	Oui	220	20	4,9*	2,9	7,9
	Non	1620	13	0,4*	0,2	0,8
	Non	714	15	1,2	0,6	2,0

* RR (risque relatif médian, avec intervalle de confiance de 95%) d'une TB MDR (pas de test d'hypothèse nulle, mais estimation de la fourchette de valeurs la plus probable des risques relatifs). Si l'intervalle de confiance de 95% n'inclut pas le 1, le risque relatif est alors considérablement augmenté ou diminué. Pour les échantillons de petite taille, la valeur significative est cependant limitée. Le calcul se base sur la formule de Bayes.

et de l'OFSP (édition révisée de la version abrégée 2014, disponible sur www.tbinfo.ch/fr [2]) ou sont disponibles par téléphone via la hotline du *Centre de compétence tuberculose* de la *Ligue pulmonaire suisse* (0 800 388 388). Comme le révèle une enquête réalisée pour le compte de l'OFSP, pas encore rendue publique, il existe chez les médecins de famille une certaine incertitude à l'égard des investigations à réaliser en cas de suspicion de tuberculose. Les médecins ne sont pas toujours conscients du fait qu'un test IGRA *(Interferon Gamma Release Assay)* ou un test à la tuberculine n'est généralement pas indiqué pour le diagnostic différentiel en présence de symptômes tuberculeux. Ces tests ont pour objectif le diagnostic des infections tuberculeuses latentes (asymptomatiques) dans le cadre d'enquêtes d'entourage ou préalablement à l'introduction d'un traitement immunosuppresseur. A l'inverse, une radiographie thoracique est indiquée en fonction de l'origine et/ou de l'âge, même si peu de symptômes typiques d'une TB (fig. 3) sont présents: toux présente depuis plus de 3 semaines, particulièrement si productive, hémoptysie, fièvre intermittente, perte de poids et sueurs nocturnes. Par ailleurs, un outil Internet mis à disposition par l'OFSP permet de répondre en 32 langues et de manière interactive aux questions d'un patient relatives aux symptômes de la TB et aux antécédents. Cet outil est disponible sans enregistrement sur www.tb-screen.ch et apporte une aide dans la prise de décision pour réaliser ou non une radiographie à la recherche d'une TB. Une radiographie thoracique pathologique (typique pour une TB ou simplement compatible) doit par la suite entraîner des analyses microbiologiques.

Les analyses microbiologiques d'une anomalie pulmonaire décelée à la radiographie comprennent un examen microscopique d'échantillons respiratoires, ainsi que la mise en culture. Les méthodes de biologie moléculaire (amplification génique) sont désormais un standard dans le diagnostic de la TB. GeneXpert MTB/RIF® est une méthode rapide recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et formée de deux composantes. La première vérifie la présence de mycobactéries appartenant au complexe *M. tuberculosis*, la seconde teste la présence d'une résistance à la rifampi-

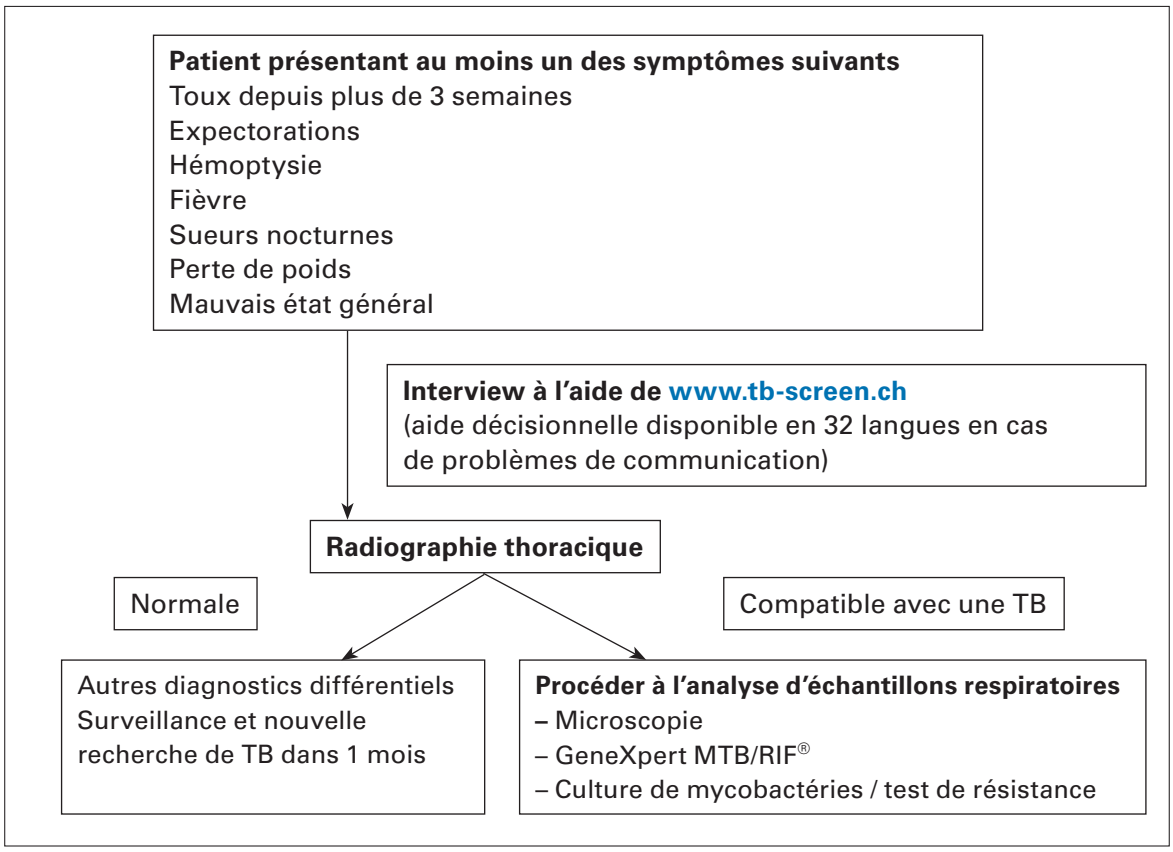

Figure 3: Schéma d'investigation de la tuberculose pulmonaire.
Les symptômes peuvent être peu marqués; l'indication d'investigations supplémentaires doit donc être large. Le site www.tb-screen.ch peut aider dans la prise de décision pour ou contre une radiographie thoracique, en particulier en cas de problèmes linguistiques. Les images radiographiques indiquant une TB doivent toujours faire l'objet d'examens complémentaires sur la base d'échantillons respiratoires.

cine. Une TB contagieuse (expectorations positives à l'examen microscopique) peut pratiquement être exclue si la première composante du test s'avère négative. Si elle s'avère positive alors que la seconde composante est négative (absence de résistance à la rifampicine), un traitement standard peut alors être initié. Si la seconde composante du test indique une résistance à la rifampicine, il convient d'envisager la présence d'une TB MDR. Dans ce cas, le choix du traitement doit faire l'objet d'une discussion avec un spécialiste expérimenté (hotline du *Centre de compétence tuberculose de la Ligue pulmonaire suisse:* 0 800 388 388). Dans tous les cas, il est nécessaire de réaliser le test de sensibilité sur culture (phénotypique), et ce également pour tester d'autres médicaments. Le test GeneXpert MTB/RIF® n'évalue pas la sensibilité à l'isoniazide. Après obtention des autres résultats du test de sensibilité, il se peut qu'il soit nécessaire d'ajuster le traitement; dans ce cas, un spécialiste expérimenté doit être consulté.

Il faut s'attendre à une TB MDR dans 2% des cas. Les situations suivantes présentent une majoration du risque que la TB soit multirésistante: traitement préalable par antituberculeux, chez les demandeurs d'asile et/ou les personnes issues de régions à haut risque pour une TB MDR. Ces régions comprennent par exemple les pays de l'ex-Union soviétique, la Chine (et, en Suisse, en particulier les Tibétains), ainsi que la corne et le sud de l'Afrique [3, figures 5.2 et 5.3]. Chez ces patients, il est particulièrement indiqué de tester la résistance à la rifampicine [1, 2, 4].

Remarque

Tous les calculs ont été réalisés à l'aide des logiciels Stata SE13 et R-statistics. R-statistics est un logiciel gratuit, de même que les bibliothèques statistiques ggplot2, BayesCourse et RODBC.

Photo de couverture

Mycobacterium tuberculosis;
© National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).

Disclosure statement

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

1 Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance. N Engl J Med 2010;363(11):1005–15.
2 Ligue pulmonaire suisse et Office fédéral de la santé publique, Manuel de la tuberculose - Guide à l'usage des professionnels de la santé, 2014. www.tbinfo.ch
3 WHO. Global Tuberculosis Report 2014, http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
4 Helbling P, Altpeter E, Egger JM, Zellweger JP. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in Switzerland. Swiss Med Wkly. 2014;144:w14053.

L'essentiel pour la pratique

En Suisse, l'expérience des médecins en matière de tuberculose (TB) est en déclin car la maladie est devenue rare. Il est d'autant plus essentiel qu'en présence de symptômes typiques, la TB soit considérée dans le diagnostic différentiel, et ce, en particulier chez les patients originaires d'un pays avec une forte prévalence de TB ou chez ceux ayant vécu pendant une longue période dans un tel pays, mais également chez les Suisses âgés.

En cas de symptômes pulmonaires, une radiographie thoracique s'impose comme la première étape des investigations. En cas d'anomalie radiologique associable à une TB, des échantillons respiratoires doivent être pris pour analyses microbiologiques en vue de confirmer le diagnostic. Le prélèvement d'expectorations spontanées ou provoquées est peu invasif, et la mise en évidence microscopique de bâtonnets acido-résistants a valeur d'indication du degré de contagiosité de la TB. Le diagnostic peut être posé rapidement grâce au recours à des procédés d'amplification moléculaire plus sensibles (par ex. GeneXpert MTB/RIF®) à partir des mêmes expectorations ou à partir d'autres échantillons respiratoires. Cependant, il est nécessaire de toujours réaliser des mises en culture, ce qui permet de tester également la sensibilité aux médicaments antituberculeux.

Il convient d'envisager précocement la possibilité d'une tuberculose multirésistante (TB MDR); celle-ci se définit par une résistance à au moins la rifampicine et l'isoniazide. Les signes annonceurs sont un traitement antituberculeux dans l'anamnèse ou la provenance d'un pays dans lequel la TB MDR est fréquente. Pour ces cas en particulier, la réalisation immédiate d'un test moléculaire apporte une aide précieuse. En cas de résistance à la rifampicine, il est nécessaire de consulter un spécialiste expérimenté quant au choix du schéma thérapeutique.

Correspondance:
Dr Ekkehardt Altpeter
Office fédéral de la santé publique
Division Maladies transmissibles
CH-3003 Berne
ekkehardt.altpeter[at]bag.admin.ch