

Un traitement complexe nécessite une collaboration étroite entre médecin de famille et spécialiste

Tuberculose: prévention, latence et multirésistance

Yvonne Schmiedel, Stefan Zimmerli

Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern

Introduction

La tuberculose (TB) reste l'une des maladies infectieuses les plus fréquentes dans le monde et provoque chaque année plus d'un million de décès. Dans les pays développés comme la Suisse, elle est devenue rare, avec une incidence de moins de 100 cas de maladie par million d'habitants par an. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a annoncé l'objectif de faire baisser le taux d'incidence à l'échelle mondiale d'ici 2035 pour atteindre le niveau des pays développés. Cet objectif semble ambitieux en présence de pays comptant actuellement >10000 cas par million d'habitants. Dans le monde entier, la plupart des cas de TB résultent de la réactivation d'une TB latente. Le traitement de la TB latente peut réduire le risque de réactivation. Toutefois, il dure quatre à neuf mois et peut avoir des effets indésirables. Par ailleurs, même sans traitement préventif, seule une faible minorité des TB latentes se réactivent. C'est pourquoi il convient de traiter uniquement les individus présentant le risque de réactivation le plus élevé. Etant donné que leur identification peut s'avérer difficile, la prophylaxie doit ici faire l'objet d'une discussion. En Suisse, la seule vaccination disponible contre la TB par BCG (bacille de Calmette et Guérin) n'est aujourd'hui encore utilisée que dans des cas exceptionnels. Les connaissances relatives à son action peuvent influencer notre traitement de la TB.

Près d'un demi million de personnes dans le monde contractent chaque année une tuberculose multirésistante (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB en anglais; TB-MR en français). De nouveaux cas surviennent régulièrement aussi en Suisse. Le défi principal réside dans le traitement d'une durée de presque deux ans et incluant cinq à sept médicaments aux nombreux effets indésirables. L'étroite collaboration entre le médecin de famille et un spécialiste en matière de TB est déterminante pour un suivi efficace du patient et une bonne observance du traitement. L'objet du présent article est donc de permettre une compréhension élémentaire du traitement de la TB-MR. Le traitement de la tuberculose sensible à tous les médicaments courants est resté inchangé au cours des dernières années.



Il a été décrit de manière détaillée il y a deux ans dans le *Swiss Medical Forum* (Brändli O, La tuberculose: situation actuelle, *Forum Med Suisse* 2013;13(25):493–8).

Physiopathologie

Notre compréhension de la physiopathologie de la tuberculose est décisive pour notre gestion de l'infection, mais présente toutefois d'importantes lacunes. Elle repose sur des études qui ont souvent été publiées il y a plusieurs dizaines d'années ainsi que sur des expériences menées sur des modèles animaux, toutes ne reflétant que de manière incomplète la TB chez l'être humain. Il convient de résumer certains aspects à titre préliminaire.

Une seule gouttelette d'aérosol inhalée, comptant moins de dix agents pathogènes *Mycobacterium tuberculosis* expulsés par la toux, peut déclencher une infection en périphérie du poumon. Les bactéries peuvent d'abord se reproduire apparemment librement dans les macrophages alvéolaires et infecter de plus en plus de macro-



Yvonne Schmiedel

phages attirés par chimiotactisme. Ce processus, permettant la formation d'un important réservoir infectieux, est stimulé par les glycolipides sécrétés par les mycobactéries [1]. Par le biais d'une bactériémie cliniquement muette, les mycobactéries se disséminent dans tout l'organisme, où se forment d'autres foyers d'infection. Les bactéries semblent également parvenir aux cellules non phagocytaires (cellules endothéliales de différents organes, pneumocytes), où elles persistent pendant des années en dehors des granulomes et peuvent éventuellement se réactiver [2]. Les mycobactéries sont également transportées, probablement dans des cellules dendritiques, vers les ganglions lymphatiques régionaux, où elles déclenchent une réaction immunitaire faisant intervenir les lymphocytes T et favorisant le développement de granulomes. Stimulés par l'interféron gamma, les macrophages bloquent alors la multiplication bactérienne, non inhibée auparavant, et tuent les mycobactéries ou les contraignent à un état métabolique réduit.

L'infection initiale se déroule généralement de manière asymptomatique [3]. Il existe probablement chez de nombreuses personnes infectées un continuum de granulomes dont certains renferment des mycobactéries mortes, d'autres englobent des mycobactéries métaboliquement inactives et d'autres encore contiennent des mycobactéries se reproduisant activement. L'observation selon laquelle une TB réactivée est issue d'un foyer unique, qu'il soit à l'intérieur ou à l'extérieur d'un granulome, et ce même chez les personnes infectées par le VIH et fortement immunosupprimées, amène à envisager un équilibre local entre contrôle immunologique et réplication bactérienne. La mise en évidence de lésions fibrotiques sur les radiographies précoces de 70% de tous les patients atteints de TB réactivée indique la possibilité de réactivations infracliniques, en l'absence d'anamnèse de contact ou de signes d'une précédente TB active [4].

Une seule gouttelette d'aérosol inhalée, comptant moins de dix agents pathogènes *Mycobacterium tuberculosis* expulsés par la toux, peut déclencher une infection en périphérie du poumon

Notre compréhension des mécanismes déclenchant la réactivation d'une TB latente est limitée. La réaction immunitaire qui contrôle d'abord l'infection peut lors de la réactivation, lorsqu'elle devient excessive, entraîner une immunopathie, une destruction tissulaire, occasionnellement la formation de cavernes, une irruption dans les voies respiratoires, une toux et la production d'un aérosol infectieux. Les mycobactéries

semblent commander activement ce processus central pour leur transmission réussie. Cela est corroboré par le maintien exceptionnellement fidèle des épitopes immunodominants, qui peuvent favoriser une réaction immunitaire excessive [5].

Diagnostic: tuberculose latente versus tuberculose active

Environ deux à trois mois après l'infection initiale, le *test Mantoux* (Tuberculin Skin Test, TST) et le test IGRA (Interferon Gamma Release Assays) deviennent positifs, avec la formation de granulomes. Conformément à la définition, un résultat positif en l'absence de symptômes correspond à une TB latente. Toutefois, les deux tests mettent uniquement en évidence une réaction immunologique à une infection par mycobactéries. Ils ne peuvent ainsi pas faire la différence entre une réponse immunitaire anamnétique à une infection passée et éradiquée, une infection présente (TB latente) et une TB active [6]. Le passage d'une TB latente à une TB active est caractérisé par un foyer infectieux avec ré-

Le passage d'une tuberculose latente à une tuberculose active est caractérisé par un foyer infectieux avec réponse inflammatoire activée et multiplication mycobactérienne

ponse inflammatoire activée et multiplication mycobactérienne. Durant la phase prodromique cliniquement muette d'une TB active, susceptible de durer plusieurs semaines, les mycobactéries peuvent en partie être mises en évidence par culture dans des échantillons respiratoires [7]. La preuve microbiologique de mycobactéries – qui reste la référence absolue pour le diagnostic de la TB – constitue, outre les modifications cliniques et radiologiques pathognomoniques, le critère décisif principal entre une TB active et une TB latente [8–10].

Introduit pour la première fois en 1890, le *test Mantoux* met en évidence une réaction immunitaire cellulaire retardée à un dérivé protéique purifié (PPD pour «purified protein derivative») injecté par voie intradermique, composé d'un mélange de divers antigènes de *M. tuberculosis*, en partie présents également dans les mycobactéries environnementales et la souche vaccinale du BCG [11]. Cela explique la faible spécificité du test, surtout chez les personnes préalablement vaccinées par le BCG ou suite à une infection par mycobactéries non tuberculeuses [12]. Malgré cette faible spécificité (29–39%) et la faible valeur prédictive positive concernant le développement ultérieur d'une TB active (2,7–3,1%), le TST est actuellement utilisé surtout dans

les pays en voie de développement en raison de sa mise en œuvre simple et peu coûteuse ne nécessitant pas de laboratoire [13].

En Suisse, le test IGRA est actuellement utilisé en première ligne chez les adultes et les enfants >5 ans. Lors du test IGRA, l'interféron gamma sécrété par les lymphocytes T est quantifié comme réponse immunitaire spécifique à *M. tuberculosis* [14]. Sa spécificité de 53–86%, améliorée grâce à une sélection d'antigènes, constitue son principal avantage par rapport au TST [13]. Cette spécificité n'est influencée ni par une précédente vaccination BCG, ni par une exposition antérieure à la plupart des mycobactéries environnementales. Avec 80–90%, la sensibilité estimée du test est semblable à celle du TST [13], tandis qu'avec 4–8%, la valeur prédictive positive de l'IGRA concernant une TB active ultérieure est légèrement supérieure à celle du TST [15]. Les faiblesses immunitaires, comme par exemple une infection par le VIH ou une TB antérieure [15, 16], entraînent une réduction de la sensibilité de l'IGRA et du TST.

Risque de réactivation et prophylaxie en cas de tuberculose latente

Parmi le tiers de la population mondiale souvent citée présentant une TB latente, la grande majorité ne développera jamais de TB active. Selon des estimations plus anciennes, une TB active survient chez environ 10% des personnes infectées par la forme latente. Le risque de maladie est maximal durant les une à deux premières années suivant l'infection et s'élève à près de 5% [17, 18]. Lorsqu'aucune TB ne se manifeste dans un délai de cinq ans, le risque est encore de 2%; ce risque n'est plus que de 0,5% cinq ans plus tard [6]. Les réactivations plus de 15 ans après infection sont rares [19], mais peuvent encore survenir des décennies plus tard [20]. La prophylaxie par isoniazide (INH) a permis, dans des études antérieures, d'éviter une TB active dans 55–90% des cas [21–26]. Des études actuelles rapportent des taux de progression plus faibles de la TB latente vers la forme active: dans une étude multicentrique européenne, en l'absence d'une prophylaxie, une TB est survenue dans un délai de 2,5 ans chez 3,2% des personnes présentant un contact à risque récent et un résultat positif au test IGRA. Les membres de la famille, chez lesquels 58% des nouveaux cas de TB étaient survenus, présentaient le risque de maladie le plus élevé. En présence d'une prophylaxie, une TB active n'est survenue que chez 0,6%. Afin de prévenir une TB active, 38 personnes ont ainsi dû prendre un traitement prophylactique pendant neuf mois [27]. Des taux d'incidence sur cinq ans comparativement faibles ont été démontrés par une étude néerlandaise. Avec une réduction du taux de maladie

Tableau 1: Recommandations d'une prophylaxie en cas d'infection mise en évidence (IGRA ou TST positifs) [29].

Patients VIH
Enfants et adultes avec contact de risque récent (<2 ans)
Patients débutant un traitement par inhibiteurs du TNF-alpha (facteur de nécrose tumorale alpha)
Patients sous dialyse
Patients en préparation à une transplantation organique ou hématologique
Patients atteints de silicose
La Ligue pulmonaire et l'OMS soulignent toutes deux l'urgence d'une prophylaxie chez les groupes présentant le risque de réactivation le plus élevé: les personnes infectées par le VIH et les enfants entre >1 mois et 5 ans [30].

de 2,4% à 1,2%, l'efficacité de la prophylaxie était toutefois faible [27, 28]. Dans les deux études, une enquête d'entourage après contact à risque a permis d'identifier des cas de TB active et de les traiter de manière appropriée. Des recommandations claires relatives à une prophylaxie en cas d'infection avérée se trouvent dans les directives de l'OMS actualisées en 2015 et applicables pour la Suisse, qui concordent avec les recommandations de la Ligue pulmonaire (tab. 1) [29].

En revanche, une prophylaxie n'est recommandée que de manière limitée chez les immigrants et le personnel de santé. Pour les patients sous traitement par stéroïdes de longue durée, aucune prophylaxie n'est recommandée dans les nouvelles directives [29, 30].

Chez les personnes asymptomatiques, il convient de réaliser un test IGRA uniquement si une prophylaxie est mise en place en cas de résultat positif. Pour certains groupes, la pose de l'indication peut représenter un défi. Chez les personnes nées dans des pays où l'incidence est élevée ou y ayant séjourné pendant longtemps, le moment de l'infection n'est souvent pas déterminable. Si celui-ci remonte à plus de deux ans, une prophylaxie n'est en règle générale pas indiquée [8, 31, 32]. De même, une prophylaxie est peu pertinente chez les personnes présentant un risque accru de réinfection, par exemple celles voyageant régulièrement dans des pays où l'incidence est élevée.

Traitement de la tuberculose latente: Suisse

Selon la Ligue pulmonaire, une prophylaxie par INH d'une durée de neuf mois constitue actuellement le traitement de première intention en cas de tuberculose latente (tab. 2). Dans les dernières recommandations de l'OMS de 2015, un traitement par INH sur six mois est considéré comme équivalent [29]. Un traitement par INH et rifampicine d'une durée de trois à quatre mois ou une monothérapie par rifampicine de

Tableau 2: Recommandations actuelles de l'OMS (2015) relatives au traitement d'une tuberculose latente (sélection des régimes thérapeutiques autorisés en Suisse). Différents régimes prophylactiques / effets indésirables [43].

	1 ^{er} choix	Alternative	Alternative
Médication	Isoniazide	Rifampicine	Isoniazide et rifampicine
Durée	6* ou 9 mois	3–4 mois	3–4 mois
Dose	1x jour: adultes: 5 mg/kg enfants: 10 mg/kg max. 300 mg/d	1x jour: adultes et enfants 10 mg/kg max. 600 mg/d	Même dose comme pour la monothérapie
Principaux effets indésirables	Hépatotoxicité (surtout pendant les 3–6 premiers mois), neuropathie périphérique	Hépatotoxicité, réactions cutanées, troubles digestifs, thrombopénie, purpura, syndrome fébrile ou pseudo-grippal	Voir isoniazide et rifampicine
Rares effets indésirables	Anémie, leucopénie, crises convulsives, lupus	Dyspnée, choc, anémie hémolytique, insuffisance rénale	Voir isoniazide et rifampicine
Contrôle thérapeutique	Contrôle clinique 1x/mois. Contrôle biochimique uniquement en cas d'anomalies cliniques	Contrôle clinique 1x/mois. Contrôle biochimique uniquement en cas d'anomalies cliniques	Contrôle clinique 1x/mois. Contrôle biochimique uniquement en cas d'anomalies cliniques
Remarque	Traitement de premier choix également selon les directives de l'OMS et du CDC. * Selon les nouvelles directives de l'OMS 2015, un traitement sur six mois est considéré équivalent.	ATTENTION: interactions médicamenteuses, par ex. avec contraceptifs oraux, méthadone, anticoagulants	

même durée sont disponibles comme alternatives [10, 29, 33]. Une prophylaxie par INH sur neuf mois n'a jamais été étudiée formellement. La recommandation se base sur un compromis entre la faible action protectrice d'un traitement sur six mois documentée dans une étude et l'hépatotoxicité accrue d'une durée thérapeutique de douze mois [34]. Des études montrent en réalité que l'action hépatotoxique de l'INH diminue déjà nettement après les trois premiers mois et atteint un niveau minimal au bout de six mois [34, 35]. L'efficacité suffisante du traitement par INH sur neuf mois présuppose une observance thérapeutique d'au moins 80% [10], ce qui représente un défi au vu de la durée d'administration chez les personnes infectées exemptes de symptômes. Certaines études ont pu noter une meilleure observance lorsque le traitement est de courte durée, par exemple quatre mois sous rifampicine ou trois mois sous rifampicine et INH, ainsi que sous traitement directement observé (DOT) [36–38].

Les principaux effets indésirables de l'INH et de la rifampicine sont listés dans le tableau 2. L'hépatotoxicité imputée aux deux médicaments survient nettement plus souvent sous INH que sous rifampicine [39, 40]. L'hépatotoxicité de l'INH dépend clairement de l'âge. Elle s'est manifestée presque trois fois plus souvent (7,7/1000) chez les >54 ans que chez les <35 ans (2,8/1000) [41, 42]. Comme l'a recommandé la Ligue pulmonaire, il convient d'exclure une tuberculose active avant d'initier toute prophylaxie. Outre la détermination des valeurs hépatiques avant l'initiation du traitement, des contrôles principalement cliniques ont lieu en cours de traitement, sauf chez certains groupes à risque (par ex. âge >35 ans, prise d'autres substances hépatotoxiques).

Vaccination par le BCG

Après des essais prometteurs dans les années 1950 en Angleterre [43], tous les nourrissons (<12 mois) ont été vaccinés par le BCG le plus souvent peu de temps après la naissance en Suisse entre 1960 et 1980, conformément aux recommandations de la Ligue pulmonaire [44]. Dans les pays où l'incidence est faible, tels que la Suisse, ces recommandations de vaccination sont actuellement encore valables uniquement pour les nourrissons VIH-négatifs dont les parents sont venus d'une région à forte prévalence au cours des douze derniers mois, y retournent ou y émigrent [30]. Les recommandations de vaccination par le BCG en vigueur au niveau national peuvent être consultées sur le site web www.bcgatlas.org.

La forme la plus fréquente de TB chez les enfants et les adultes est la TB pulmonaire [33]. En particulier les enfants de moins de deux ans présentent après infection un risque élevé de maladie, qui diminue rapidement jusqu'à l'âge de cinq ans pour augmenter à nouveau après la puberté [45, 46]. La protection de la vaccination par le BCG est principalement dirigée contre la TB primaire disséminée survenant en premier lieu chez les enfants de moins de deux ans, qui entraîne souvent une méningite tuberculeuse. Avant l'introduction de la vaccination par le BCG ou de médicaments antituberculeux, ces formes de TB étaient souvent fatales et représentent aujourd'hui encore une menace mortelle pour les enfants en bas âge non vaccinés. En cas de vaccination durant la première année de vie, une protection vaccinale de 60–90% a été décrite pour ces formes de TB [47, 48].

En revanche, la durée et la portée de l'action protectrice du BCG contre la TB pulmonaire sont sujettes à controverse. A défaut d'études qualitatives de longue durée, allant au-delà du jeune âge adulte, les déclarations de la plupart des études relatives à la durée de l'action protectrice du BCG sont insuffisantes.

Une étude récemment menée en Allemagne a montré que les personnes vaccinées par le BCG présentaient moins souvent un résultat positif à l'IGRA par rapport aux individus non vaccinés après exposition à risque avec une TB pulmonaire ouverte. Cela indique la pré-

sence d'une protection, même lorsque la vaccination est très ancienne [13]. De nombreuses études rétrospectives remontant jusqu'aux années 1940, réalisées aux Etats-Unis, en France et en Grande-Bretagne [49–51] avec une période d'observation jusqu'à 40 ans, mettent en évidence une protection de longue durée jusqu'à 52% [49]. Des études menées dans les années 1930–1940 décrivent une protection semblable chez des personnes infectées par la forme latente, qui présentent un risque réduit de progression vers une TB active, en cas de réexposition, par rapport aux individus non

Tableau 3: Recommandations de l'OMS relatives au traitement d'une TB-MR. Classes des médicaments contre la TB-MR et la TB-UR [55, 67, 69].

	Médicaments	Commentaires concernant l'établissement d'un traitement de la TB-MR	Effets indésirables significatifs → conséquence
Groupe 1: Médicaments oraux de première intention	pyrazinamide (Z) éthambutol (E) rifabutine (Rfb)	Débuter par un médicament de première intention très probablement efficace Pas de médicaments de première intention avec forte probabilité de résistances	<ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée (Z, Rfb), ictère, hépatite (Z, Rfb), confusion (tous), troubles visuels (E), choc, purpura, insuffisance rénale aiguë (Rfb) → arrêt du médicament • arthralgie (Z) → AINS, réduction de la dose ou arrêt du médicament
Groupe 2: Médicaments injectables	amikacine (Am) kanamycine (Km) capréomycine (Cm)	Addition d'un médicament injectable, sur la base du test de résistance et des antécédents thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> • néphrotoxicité → contrôles réguliers de la créatinine • trouble électrolytique → contrôles du K⁺ au moins mensuels, éventuellement arrêt des médicaments • toxicité vestibulaire, perte auditive (acouphènes, vertige) → réduction de la dose ou arrêt du médicament
Groupe 3: Fluoroquinolone	lévofloxacine (Lfx) moxifloxacine (Mfx) gatifloxacine (Gtx) ofloxacine (Ofx)	Addition d'une fluoroquinolone, sur la base du test de résistance et des antécédents thérapeutiques Préférence pour Mfx et Gtx particulièrement en cas de TB-UR	<ul style="list-style-type: none"> • tendinite ou rupture de tendon → réduction possible de la dose, utilisation complémentaire d'AINS, arrêt des médicaments • prolongation du QT → voir ci-dessous
Groupe 4: Médicaments bactériostatiques oraux de deuxième intention	acide para-amino-salicylique (PAS) cyclosérine (Cs) térizidone (Trd) éthionamide (Eto) prothionamide (Pto)	Addition de médicaments du groupe 4, jusqu'à ce que le régime thérapeutique soit composé d'au moins quatre médicaments efficaces La décision se base sur le profil d'effets indésirables observé jusqu'à présent et sur les coûts	<ul style="list-style-type: none"> • hypothyroïdisme (PAS, Eto, Pto) → contrôle de TSH aux mois 6, 9 • goitre (PAS, Eto, Pto); • hépatite (Eto, Pto) → contrôle des enzymes hépatiques; • gastrite (PAS, Eto, Pto) → traitement par IPP, arrêt du médicament ou réduction de la dose • neuropathie périphérique (Cs) → voir ci-dessous • épilepsie, symptômes psychotiques (Cs) → traitement anticonvulsivant/antipsychotique, arrêt du médicament ou réduction de la dose
Groupe 5: Médicaments dont le rôle dans le traitement de la TB-MR est flou	clofazimine (Cfz) linézolide (Lzd) amoxicilline/acide clavulanique (Amx/Clv) thioacétazone (Thz) imipénem (Ipm) isoniazide à haute dose clarithromycine (Clr) bédaquiline delamanid	Ajout d'un médicament de groupe 5, en accord avec un expert en matière de TB-MR, si quatre médicaments efficaces des groupes 1-4 ne sont pas déjà utilisés Si des médicaments de ce groupe sont utilisés, un minimum de deux est requis Utilisation principalement en cas de TB-UR, avec ou à la place de médicaments de groupe 5 ATTENTION: pas de combinaison en raison du potentiel d'effet synergique en terme de cardiotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie périphérique (en particulier Lzd) → Réduction de la dose voir arrêt du médicament • Anomalies de l'hémogramme (Lzd) → Arrêt du médicament en cas de myélosuppression, transfusion • Allongement de l'intervalle QT → Arrêt du médicament si >500 ms, contrôle du potassium, magnésium
Sous tests cliniques: étude de phase 3	prétomanid (PA-824) plus moxifloxacine et pyrazinamide	Phase 2b: au bout de 8 semaines, meilleure activité bactéricide pour un profil d'effets indésirables similaire à celui du placebo	

Commentaire: Le tableau présenté ci-dessus ne se veut pas exhaustif. Les effets indésirables présentés ont été sélectionnés parmi les effets indésirables les plus fréquents.

infectés. Il est intéressant de mentionner qu'il existe également des données selon lesquelles les personnes vaccinées pourraient présenter, en cas de rechute, un endiguement plus précoce de la maladie avec une charge bactérienne inférieure et, ainsi, une progression affaiblie de la maladie [52]. Une vaccination après TB éradiquée ne présente plus aucune protection [53, 54].

Résistances: TB-MR, TB-UR

La TB multirésistante (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB en anglais; TB-MR en français) est définie par la présence de résistances contre au moins la rifampicine et l'INH, tandis que la TB ultrarésistante (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB en anglais; TB-UR en français) présente en plus des résistances contre au moins un des médicaments injectables (groupe 2) et une fluoroquinolone (groupe 3) (tab. 3) [55]. Selon les estimations de l'OMS, une TB-MR est survenue chez près de 480 000 personnes en 2013 [55]. Environ la moitié provenait d'un des trois pays «à lourde charge» de TB-MR: Inde, Chine et Russie. Cette répartition est également valable pour les cas de TB-MR diagnostiqués en Suisse entre 2008–2013. Au niveau mondial, env. 9% des cas de TB-MR se sont avérés être des TB-UR [56]. Avec un taux de réussite de 48% [55], les options thérapeutiques en cas de TB-MR/TB-UR sont jusqu'à présent insuffisantes [33].

Pour l'établissement d'un traitement de la TB-MR, l'OMS recommande un traitement combiné empirique incluant au moins cinq médicaments

La différence est faite entre la TB-MR primaire, c'est-à-dire une infection par un germe d'emblée multirésistant, et une TB-MR acquise, qui se développe à partir d'une souche primairement sensible lors d'un traitement insuffisant [56]. Les deux formes surviennent localement de manière très différente. Tandis qu'en Afrique du Sud, où la prévalence de TB et de TB-MR est élevée, survient généralement une TB-MR primaire [57], tandis que la TB-MR observée en Suisse est la plupart du temps acquise.

La Ligue pulmonaire et l'OMS recommandent, pour chaque forme de TB, un test moléculaire de résistance GenXpert MTB/RIF® [10, 55]. Ce «test rapide» réalisé sur crachat, destiné au diagnostic et au contrôle de la résistance à la rifampicine, fournit un résultat en quelques heures. Une éventuelle résistance à la rifampicine est considérée comme marqueur d'une TB-MR probable [58, 59]. Les nouveaux tests de biologie moléculaire apportent souvent, en quelques jours, des indices précieux quant à l'efficacité attendue des médicaments

des groupes 1–3. Il s'écoule généralement plus de trois semaines jusqu'à l'obtention du résultat d'un test de résistance phénotypique approfondi [55, 60].

Traitement de la TB-MR

En présence d'une TB-MR, il convient de consulter un spécialiste expérimenté pour le choix et l'adaptation du traitement en cours. Etant donné que l'accompagnement du patient s'effectue en étroite collaboration avec le médecin de famille, les connaissances fondamentales relatives au traitement et aux médicaments employés semblent précieuses. Les recommandations thérapeutiques actuelles se basent sur les directives de l'OMS [10, 55, 56].

Idéalement, le traitement combiné d'une TB-MR repose sur un antibiogramme actuel, qui n'est généralement véritablement complet qu'au bout de plusieurs semaines. Lorsque le cas index est connu, son modèle de résistance peut servir de base pour l'établissement du traitement. En présence de soupçon d'une TB-MR secondaire, comme par exemple en cas d'échec thérapeutique, il convient de réaliser un nouveau test de résistance. En présence de soupçon d'une TB-MR, l'OMS recommande un traitement empirique jusqu'à réception des résultats du test de résistance [30, 55, 56]. L'initiation précoce du traitement réduit le risque de contamination de tiers, mais n'a jusqu'à présent aucun effet démontrable sur la morbidité ou la mortalité des personnes concernées. Afin d'éviter le développement d'une autre résistance en cas d'échec thérapeutique, l'addition d'un seul médicament doit dans tous les cas être évitée [56, 61, 62].

Pour l'établissement d'un traitement de la TB-MR, l'OMS recommande un traitement combiné empirique incluant au moins cinq médicaments [55, 56]:

- 1) les médicaments parmi toutes les substances de première intention encore efficaces
- 2) un médicament injectable
- 3) une fluoroquinolone
- 4) un ou plusieurs médicaments du groupe 4 et éventuellement du groupe 5 (tab. 3).

Jusqu'à disposition du test de résistance, le traitement est toutefois souvent constitué de sept médicaments, avant de passer généralement à cinq [56]. La durée totale de traitement est actuellement d'environ 20 mois, le traitement intensifié avec médicament injectable étant en règle générale achevé au bout de huit mois.

Le traitement est très pénible et les adaptations thérapeutiques sont courantes en raison des multiples effets indésirables (tab. 3) [10, 56]. L'étendue et la fréquence des contrôles dépendent de la tolérance et du schéma thérapeutique. Avant d'initier le traitement, le statut de

Correspondance:
PD Dr Stefan Zimmerli
Universitätsklinik
für Infektiologie
Inselspital
CH-3010 Berne
stefan.zimmerli[at]insel.ch

base est déterminé (analyses biochimiques sanguines, hématologie, ECG). En présence d'effets indésirables prononcés a lieu, en plus du traitement des symptômes aigus (par ex. AINS en cas de douleur), une adaptation thérapeutique avec interruption temporaire du médicament le plus probablement déclencheur, qui sera éventuellement à nouveau administré plus tard à dose réduite ou remplacé par un autre médicament (tab. 3). En raison de l'infectiosité accrue au début ainsi qu'à des fins de surveillance d'une éventuelle intolérance au traitement, survenant souvent durant les quatre à sept premiers jours, un traitement initialement stationnaire est pertinent [63]. Toutefois, même en cas de TB-MR, l'infectiosité diminue rapidement dans un délai de deux semaines après initiation d'un traitement efficace [64]. Une hospitalisation prolongée jusqu'à négativation du crachat, pouvant durer plusieurs mois, est donc uniquement indiquée dans des cas exceptionnels. Conformément aux directives actuelles de l'OMS, dans les régions à forte prévalence, la plupart des patients atteints de TB-MR bénéficient d'un accompagnement ambulatoire [56]. La gestion des personnes présentant une exposition à risque par rapport à des patients atteints de TB-MR reste jusqu'à présent indéfinie. Au vu des données insuffisantes, il n'est recommandé d'effectuer aucune prophylaxie pendant les deux

premières années, mais plutôt des contrôles réguliers au fil du temps.

Nouveaux traitements

La bédaquiline, premier nouveau médicament antituberculeux avec action bactéricide depuis 40 ans, a été employée contre la TB-UR (et la TB-MR) avec un succès remarquable [65, 66]. Il s'agit d'une diarylquinoline inhibant la synthèse d'ATP microbactérienne. Par rapport au traitement standard, son utilisation complémentaire a permis d'obtenir une négativation de la culture en <3 mois au lieu de >4 mois. Selon les définitions de l'OMS, parmi 160 patients atteints de TB-MR et sous bédaquiline, 58% étaient guéris au bout de 120 semaines par rapport à 32% sans bédaquiline. Une mortalité légèrement accrue dans le groupe sous bédaquiline n'a pas pu être imputée à une action du médicament [66]. Dans une étude française, 97% des patients sous bédaquiline présentaient déjà un résultat de culture négatif après six mois [65]. Le delamanide est un autre nouveau médicament présentant un mécanisme d'action similaire à celui de l'éthambutol et de l'INH. Comparé au traitement standard, l'addition de delamanide s'est accompagnée d'une amélioration de la négativation de la culture d'un facteur 1,5 (30 vs 45%; $p = 0,008$) au bout de deux mois. Concernant le profil d'effets indésirables, une prolongation de l'intervalle QT a principalement été mentionnée pour les deux médicaments. Jusqu'à présent, l'autorisation des deux médicaments se limite à l'utilisation en cas de TB-UR et, éventuellement, de TB-MR [56, 67, 68]. Par ailleurs, des études de phase 3 avec un traitement combiné composé de prétomanid, dérivé du nitroimidazole, de moxifloxacine et de pyrazinamide sont actuellement en cours en Afrique du Sud. Sous cette association, 71% des patients présentant un agent pathogène normalement sensible ont atteint une négativation de la culture au bout de deux mois; sous traitement standard, ils n'étaient que 38%. Des résultats similaires ont également été obtenus chez les quelques patients atteints de TB-MR [69].

Disclosure statement

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Photo de couverture

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

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

L'essentiel pour la pratique

- Un dépistage de la tuberculose (TB) latente doit avoir lieu uniquement chez les personnes pour lesquelles une prophylaxie est indiquée en cas de résultat positif.
- Une indication de prophylaxie en cas d'infection tuberculeuse latente mise en évidence existe pour: les enfants <5 ans, les immunosupprimés (VIH, inhibiteurs du TNF-alpha, transplantation), les situations à risque telles que la dialyse et la silicose, ainsi que les personnes présentant un contact à risque récent (<2 ans).
- La vaccination par le BCG, encore employée en Suisse uniquement chez les groupes à risque, assure, outre une protection contre la TB disséminée durant la petite enfance, probablement aussi une action protectrice contre la TB encore présente après plusieurs décennies.
- Malgré sa rareté, la tuberculose multirésistante (TB-MR) constitue un diagnostic différentiel important, en particulier chez les patients préalablement traités.
- Une résistance à la rifampicine mise en évidence par GenXpert MTB/RIF® doit être interprétée comme un signe de TB-MR.
- Le traitement de la TB-MR d'une durée d'au moins 20 mois est complexe et les effets indésirables fréquents. Il doit avoir lieu en étroite collaboration entre médecin de famille et spécialiste.

Literatur / Références

1. Cambier, C.J., et al., Mycobacteria manipulate macrophage recruitment through coordinated use of membrane lipids. *Nature*, 2014. 505(7482): p. 218-22.
2. Laal, S., How does Mycobacterium tuberculosis establish infection? *J Infect Dis*, 2012. 206(8): p. 1157-9.
3. Wallgren, A., The time-table of tuberculosis. *Tubercle*, 1948. 29(11): p. 245-51.
4. Stead, W.W., Pathogenesis of the sporadic case of tuberculosis. *N Engl J Med*, 1967. 277(19): p. 1008-12.
5. Comas, I., et al., Human T cell epitopes of Mycobacterium tuberculosis are evolutionarily hyperconserved. *Nat Genet*, 2010. 42(6): p. 498-503.
6. Esmail, H., et al., The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014. 369(1645): p. 20130437.
7. Oni, T., et al., High prevalence of subclinical tuberculosis in HIV-1-infected persons without advanced immunodeficiency: implications for TB screening. *Thorax*, 2011. 66(8): p. 669-73.
8. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep*, 2000. 49(RR-6): p. 1-51.
9. Mack, U., et al., LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*, 2009. 33(5): p. 956-73.
10. Schweiz, L., Handbuch Tuberkulose. 2012, Bundesamt für Gesundheit BAG: Bern, Schweiz.
11. Lee, E. and R.S. Holzman, Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(3): p. 365-70.
12. Andersen, P., et al., Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*, 2000. 356(9235): p. 1099-104.
13. Diel, R., et al., Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-gamma release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183(1): p. 88-95.
14. Dheda, K., et al., Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2005. 5(6): p. 324-5; author reply 325-7.
15. Horsburgh, C.R., Jr. and E.J. Rubin, Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*, 2011. 364(15): p. 1441-8.
16. Bellefleur, B., et al., Evaluation of a whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in 2 study populations. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(11): p. 1449-56.
17. Horsburgh, C.R., Jr., Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*, 2004. 350(20): p. 2060-7.
18. Borgdorff, M.W., et al., The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol*, 2011. 40(4): p. 964-70.
19. McCarthy, O.R., Asian immigrant tuberculosis--the effect of visiting Asia. *Br J Dis Chest*, 1984. 78(3): p. 248-53.
20. Lillebaek, T., et al., Stability of DNA patterns and evidence of Mycobacterium tuberculosis reactivation occurring decades after the initial infection. *J Infect Dis*, 2003. 188(7): p. 1032-9.
21. Comstock, G.W., C. Baum, and D.E. Snider, Jr., Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis*, 1979. 119(5): p. 827-30.
22. Comstock, G.W., S.H. Ferebee, and L.M. Hammes, A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis*, 1967. 95(6): p. 935-43.
23. Comstock, G.W., S.F. Woolpert, and C. Baum, Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a progress report. *Am Rev Respir Dis*, 1974. 110(2): p. 195-7.
24. Ferebee, S.H., Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc*, 1970. 26: p. 28-106.
25. Landry, J. and D. Menzies, Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008. 12(12): p. 1352-64.
26. Smieja, M.J., et al., Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD001363.
27. Zellweger, J.P., et al., Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN-gamma Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. 191(10): p. 1176-84.
28. Sliemers, R., et al., Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 190(9): p. 1044-52.
29. WHO, Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015, WHO: Geneva.
30. Lungenliga Schweiz, K.T., Tuberkulose in der Schweiz, Leitfaden für Fachpersonen des Gesundheitswesens, B. Lungenliga Schweiz, Editor. 2014, Bundesamt für Gesundheit BAG: Bern, Switzerland.
31. WHO, TB/HIV: Clinical Manual, in Clinical Manual. 2004, WHO Geneva.
32. Lobue, P. and D. Menzies, Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*, 2010. 15(4): p. 603-22.
33. WHO, Global TB Report, WHO, Editor. 2014, WHO: Geneva.
34. prophylaxis, I.u.a.t.c.o., Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ*, 1982. 60(4): p. 555-64.
35. Byrd, R.B., et al., Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. Role of biochemical monitoring in 1,000 patients. *JAMA*, 1979. 241(12): p. 1239-41.
36. Menzies, D., et al., Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008. 149(10): p. 689-97.
37. Fresard, I., et al., Adverse effects and adherence to treatment of rifampicin 4 months vs isoniazid 6 months for latent tuberculosis: a retrospective analysis. *Swiss Med Wkly*, 2011. 141: p. w13240.
38. Sterling, T.R., et al., Three months of rifampin and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*, 2011. 365(23): p. 2155-66.
39. Scherer, L. and J.P. Smith, Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid. *Ann Intern Med*, 1969. 71(6): p. 1113-20.
40. Kopanoff, D.E., D.E. Snider, Jr., and G.J. Caras, Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis*, 1978. 117(6): p. 991-1001.
41. Riska, N., Hepatitis cases in isoniazid treated groups and in a control group. *Bull Int Union Tuberc*, 1976. 51(1): p. 203-8.
42. Black, M., Editorial: Isoniazid and the liver. *Am Rev Respir Dis*, 1974. 110(1): p. 1-3.
43. Hart, P.D. and I. Sutherland, BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Br Med J*, 1977. 2(6082): p. 293-5.
44. Alice Zwerling, M.B., Aman Verma, Timothy Brewer, Dick Menzies & Madhukar Pai. THE BCG WORLD ATLAS. 2011 [cited 2015 19.05.2015]; A database of global BCG vaccination policies and practices]. Available from: <http://www.bcgatlas.org/>.
45. Marais, B.J., Donald, P.R., The natural history of tuberculosis infection and disease in children, in *Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference*. 2009, Elsevier Health Sciences.
46. Bentley, F.J., Grzybowski, S., Benjamin, B., Tuberculosis in Childhood and Adolescence. 1954, National Association for the Prevention of Tuberculosis: London, UK.
47. Colditz, G.A., et al., The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*, 1995. 96(1 Pt 1): p. 29-35.
48. Colditz, G.A., et al., Efficacy of BCG vaccine in the

- prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*, 1994. 271(9): p. 698-702.
49. Aronson, N.E., et al., Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. *JAMA*, 2004. 291(17): p. 2086-91.
 50. Gernez-Rieux, C. and M. Gervois, [Protection conferred by BCG during the twenty years following vaccination]. *Bull World Health Organ*, 1973. 48(2): p. 139-54.
 51. B.C.G. AND vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescents; first (progress) report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. *Br Med J*, 1956. 1(4964): p. 413-27.
 52. Russell, D.G., C.E. Barry, 3rd, and J.L. Flynn, Tuberculosis: what we don't know can, and does, hurt us. *Science*, 2010. 328(5980): p. 852-6.
 53. Brosch, R., et al., Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(13): p. 5596-601.
 54. Mangtani, P., et al., Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*, 2014. 58(4): p. 470-80.
 55. WHO, Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. 2011, WHO: Geneva.
 56. WHO, Companion handbook: to the WHO guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. 2014, WHO: Geneva.
 57. Dheda, K., et al., Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management challenges. *Infect Dis Clin North Am*, 2010. 24(3): p. 705-25.
 58. Hanrahan, C.F., et al., Xpert MTB/RIF as a measure of sputum bacillary burden. Variation by HIV status and immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 189(11): p. 1426-34.
 59. Helb, D., et al., Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol*, 2010. 48(1): p. 229-37.
 60. Minion, J., et al., Microscopic-observation drug susceptibility and thin layer agar assays for the detection of drug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2010. 10(10): p. 688-98.
 61. Joshi, J.M., Tuberculosis chemotherapy in the 21 century: Back to the basics. *Lung India*, 2011. 28(3): p. 193-200.
 62. Gandhi, N.R., et al., Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet*, 2010. 375(9728): p. 1830-43.
 63. Bharty, S., et al., Initiation of MDR TB treatment: is hospitalization worth? *Indian J Tuberc*, 2014. 61(1): p. 57-64.
 64. Dharmadhikari, A.S., et al., Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014. 18(9): p. 1019-25.
 65. Guglielmetti, L., et al., Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis*, 2015. 60(2): p. 188-94.
 66. Diacon, A.H., et al., Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*, 2014. 371(8): p. 723-32.
 67. WHO, The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis 2013, WHO: Geneva.
 68. WHO, The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. 2014 WHO: Geneva.
 69. Dawson, R., et al., Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 2015. 385(9979): p. 1738-47.