

Mise à jour sur la tuberculose pour les internistes généralistes

Prof. Dr méd. Otto Schoch^{a,b}

^a Klinik für Pneumologie und Schlafmedizin, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^b Kompetenzzentrum Tuberkulose, Lungeliga Schweiz, Bern



135 ans après la découverte de *Mycobacterium tuberculosis* par Robert Koch, la tuberculose est aujourd'hui encore l'une des 10 principales causes de mortalité à travers le monde avec 1,7 millions de décès, d'après les estimations.

Introduction

Les succès remportés jusqu'ici et les nouvelles avancées diagnostiques et thérapeutiques nourrissent l'espoir d'une fin de l'épidémie de tuberculose d'ici 2035, bien que la propagation de la tuberculose multirésistante («multidrug-resistant tuberculosis», MDR-TB), les conflits internationaux, la pauvreté et les migrations internationales compromettent l'atteinte de cet objectif formulé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). D'un point de vue clinique, le diagnostic et la prise en charge des patients avec suspicion de tuberculose ont été considérablement simplifiés grâce au diagnostic basé sur la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) au moyen du test Xpert® MTB/RIF, qui est désormais bien établi. De nouveaux développements majeurs sont également en cours pour le traitement de la tuberculose, et en particulier de la MDR-TB.

Succès déjà acquis et objectifs actuels

Des succès impressionnants ont pu être remportés grâce à la «Stop TB Strategy» déployée par l'OMS jusqu'en 2015, soutenue par l'Union contre la tuberculose et les maladies pulmonaires et par d'autres organisations, grâce au diagnostic basé sur l'examen microscopique des crachats chez les patients symptomatiques et à un traitement ambulatoire standardisé sous surveillance directe par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol durant 2 mois suivi de l'administration d'isoniazide et de rifampicine durant 4 mois, et grâce à des mesures politiques et organisationnelles d'accompagnement. A l'échelle mondiale, le taux de mortalité associé à la tuberculose a diminué de 43% depuis 1990, le nombre de décès ayant pu être évités grâce à des traitements efficaces est estimé à 43 millions, et l'incidence de la tuberculose diminue de 3% par an à travers le monde. L'OMS estime qu'en 2016,

10,4 millions de personnes ont contracté la tuberculose dans le monde, dont 1,7 millions en sont décédés.

Avec la nouvelle «End TB Strategy» introduite à partir de 2015, l'OMS a désormais formulé le nouvel objectif d'atteindre une réduction mondiale de l'incidence de la tuberculose de 142 (119–166) aujourd'hui à <10 cas pour 100 000 habitants par an d'ici 2035. Cet objectif a certes déjà été atteint il y a plus de 20 ans en Suisse, mais à l'échelle globale, il est uniquement une réalité dans 30 des 221 pays au total qui sont analysés par l'OMS. L'objectif ne pourra être atteint que si des innovations diagnostiques et thérapeutiques majeures sont développées et mises en œuvre au cours des prochaines années [1]. En Suisse, env. 550 cas de tuberculose sont déclarés chaque année, ce qui correspond à une incidence de 6,5 cas pour 100 000 habitants par an, sachant que 75% des cas sont contractés à l'étranger, le plus souvent par des personnes jeunes. Des demandeurs d'asile et des réfugiés sont de plus en plus souvent touchés et en 2015, ils représentaient env. un tiers de tous les cas de tuberculose déclarés en Suisse [1, 5].

Tuberculose multirésistante

Au cours des dernières années, il s'est avéré que la MDR-TB, qui est causée par des bactéries de la tuberculose résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine, revêtait une importance clinique et épidémiologique particulière. De grandes études mondiales des résistances ont révélé que cette forme particulière d'agent pathogène de la tuberculose était très répandue dans de vastes parties du monde, en particulier dans les pays de l'ex-Union soviétique, mais également en Afrique du Sud et en Asie (fig. 1). Dans certains pays, comme par ex. au Kirghizstan, une MDR-TB est retrouvée chez près d'un patient sur quatre qui n'a pas été préalablement traité et chez plus de la moitié des patients qui ont été



Otto Schoch

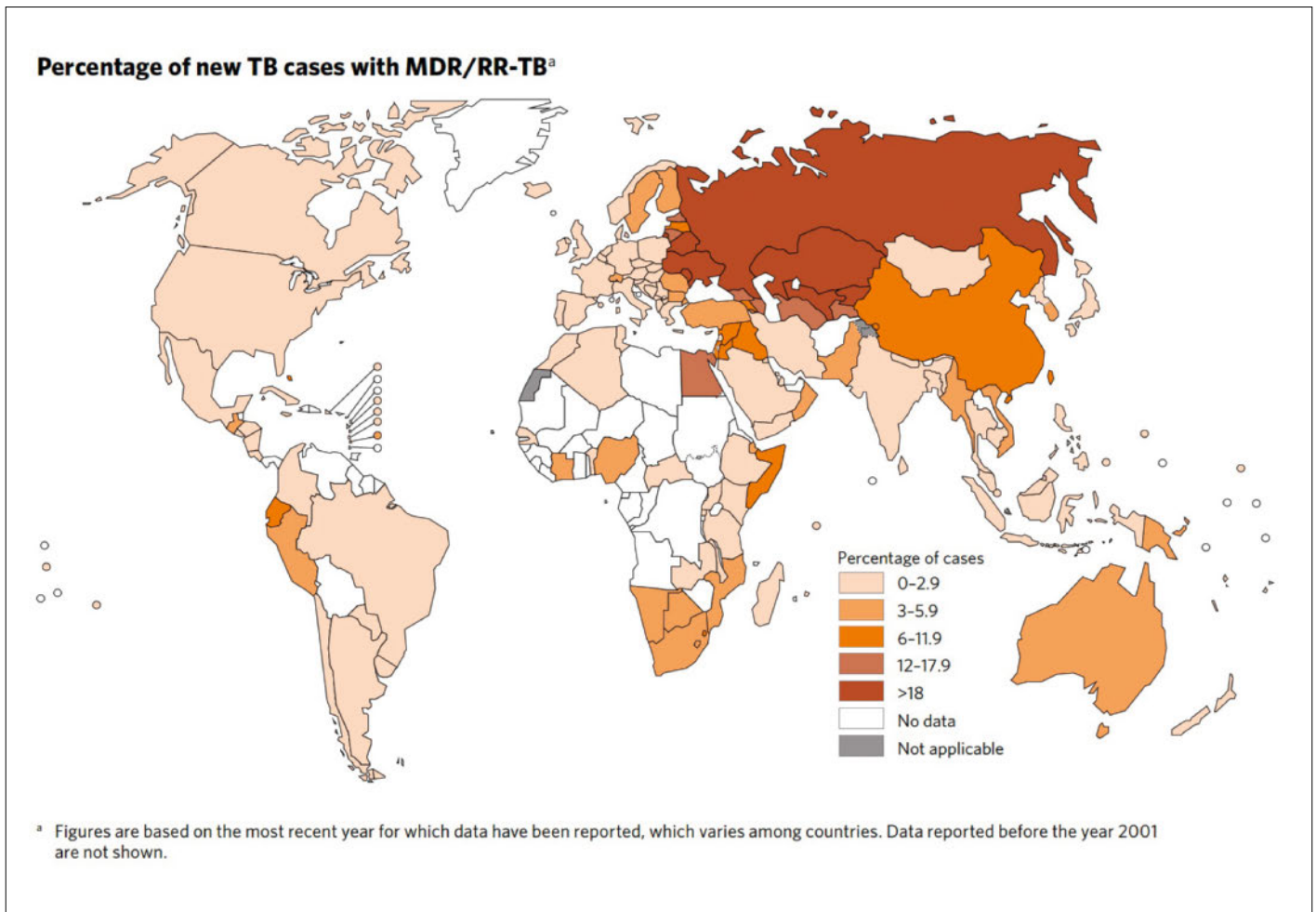


Figure 1: Proportion de tuberculoses multirésistantes parmi tous les cas de tuberculose nouvellement diagnostiqués n'ayant pas déjà fait l'objet d'un traitement. (Issu de: Global Tuberculosis Report 2016 WHO/HMT/TB/2016.13, fig. 3.18, p. 40; © 2016, reproduction avec l'aimable autorisation de l'OMS).

préalablement traités [1]. En Suisse, la MDR-TB est rare (moins de 10 cas par an), mais elle a tendance à augmenter depuis ces dernières années en rapport avec l'immigration.

Diagnostic

Les symptômes d'une tuberculose active sont connus pour être très peu spécifiques, de sorte que dans la pratique clinique, l'éventualité d'une tuberculose n'est souvent pas envisagée. Les informations contextuelles épidémiologiques concernant l'origine du patient, l'anamnèse et les examens radiographiques du thorax peuvent permettre de conforter la suspicion de tuberculose. Chez les patients de langue étrangère, un outil d'aide à l'anamnèse mis à disposition en 32 langues par l'Office fédéral de la santé publique peut apporter une aide précieuse pour déterminer la probabilité pré-test (www.tb-screen.ch). La probabilité de tuberculose est d'autant plus forte que le score total est élevé, de sorte

qu'il est vivement recommandé de réaliser une évaluation clinique minutieuse et une radiographie du thorax à partir d'un score de 10 points.

Le diagnostic définitif de tuberculose repose sur la mise en évidence de l'agent pathogène. A cet effet, le diagnostic moléculaire joue aujourd'hui un rôle déterminant, à côté de la méthode microbiologique traditionnelle avec examen microscopique et mise en culture dans un milieu liquide ou solide. Tandis que les anciennes méthodes basées sur la PCR, qui ont été utilisées à partir des années 1990, présentaient une sensibilité relativement faible probablement en raison de la plus faible quantité d'échantillon incubée, le système de test Xpert[®] MTB / RIF de l'entreprise Cepheid, qui est la méthode la plus utilisée aujourd'hui et est préconisé à l'échelle mondiale par l'OMS, se caractérise par une sensibilité nettement plus élevée, avec des résultats positifs pour le génome du complexe *Mycobacterium tuberculosis* dans env. 85% des cas où les crachats se révèlent finalement positifs après 6-8 semaines de mise

en culture. Le système entièrement automatisé utilise des capsules préfabriquées qui peuvent contenir de plus grandes quantités de crachats pour analyse par rapport aux systèmes plus anciens. Le résultat est déjà disponible à peine 2 heures après l'incubation. En outre, une résistance à la rifampicine est recherchée par analyse mutationnelle au niveau du gène *rpoB*, de sorte que le clinicien sait déjà avant l'initiation du traitement si le traitement standard peut être utilisé de façon prometteuse ou si des examens préliminaires supplémentaires ou schémas thérapeutiques alternatifs seront nécessaires en raison d'une résistance à la rifampicine. Le système est en premier lieu validé pour les crachats, mais il peut également être utilisé pour du matériel biopsié, par ex. des ganglions lymphatiques, ou pour les échantillons de selles. La méthode présente malheureusement une très faible sensibilité pour le liquide d'épanchement pleural; en cas de suspicion de tuberculose pleurale, une biopsie pleurale, de préférence prélevée par voie thoroscopique, reste donc nécessaire. Les coûts du test sont très variables; dans les pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, le système de test sponsorisé par l'OMS est proposé par le système de santé publique pour un prix inférieur à 5 CHF; en Suisse, selon la Liste des analyses pour la PCR en temps réel, le prix s'élève actuellement à 180 CHF, ce qui correspond à peu près aux coûts d'une culture de mycobactéries (sans diagnostic de l'espèce, qui coûte encore 180 CHF de plus).

Concernant la marche à suivre concrète en cas de suspicion clinique de tuberculose, des simplifications concrètes se sont établies au cours des dernières années. La pratique autrefois courante qui consistait à isoler le patient durant des jours dans une chambre individuelle et à attendre le prélèvement de trois crachats matinaux peut aujourd'hui être remplacée par un prélèvement direct «on-the-spot» de crachats avec demande de réalisation d'un test Xpert® MTB/RIF. Un deuxième crachat peut déjà être prélevé après 1 heure, ce qui n'implique pas de réduction significative de la sensibilité par rapport à l'attente jusqu'au lendemain matin pour prélever un nouvel échantillon de crachats. Lorsque le patient ne parvient pas à expectorer de crachats, il convient, selon les options disponibles, de procéder à une induction de l'expectoration par inhalation de sérum salé hypertonique (3–5 ml de NaCl 3–6% via nébuliseur à ultrasons) ou à une bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire, biopsie transbronchique (en cas de suspicion de tuberculose miliaire ou pour le diagnostic différentiel en cas de suspicion de tumeur maligne) et prélèvement des crachats post-bronchoscopie [5].

En cas de résultat négatif au test Xpert® MTB/RIF, un isolement en chambre individuelle n'est pas néces-

saire; en cas de mise en évidence du génome de *Mycobacterium tuberculosis* (donc résultat positif au test Xpert® MTB/RIF), il convient d'initier immédiatement un traitement par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol, de préférence au moyen du comprimé combiné Rimstar®, pour autant qu'aucune mutation n'ait été détectée au niveau du gène *rpoB*.

En Suisse, l'isolement d'un patient nouvellement diagnostiqué sous traitement se déroule de préférence au domicile du patient, dans son environnement habituel, et uniquement dans des cas exceptionnels à l'hôpital [4]. Le risque infectieux diminue très rapidement après l'initiation du traitement, et donc également la probabilité qu'un membre de la famille qui n'a pas déjà été infecté préalablement soit contaminé par le patient. Cette approche permet de réduire au maximum le cercle des personnes exposées, qui doivent être incluses dans une enquête d'entourage. Le cas de tuberculose doit être déclaré au médecin cantonal dans un délai d'1 semaine après l'initiation d'un traitement antituberculeux. Chez les demandeurs d'asile, il convient en outre d'informer le Secrétariat d'Etat aux migrations du plan thérapeutique, afin que le traitement puisse être mené à bien en Suisse et ce, avant un éventuel renvoi.

En cas de détection d'une mutation au niveau du gène *rpoB* lors du test Xpert® MTB/RIF, indiquant alors une résistance à la rifampicine, des examens supplémentaires s'avèrent nécessaires. Etant donné que les résultats faussement positifs sont relativement fréquents dans le contexte de faible prévalence de la résistance à la rifampicine en Suisse, une répétition du test est indiquée avant l'initiation d'un traitement pour MDR-TB (voir ci-dessous).

Traitement

Ces dernières années, deux nouveaux médicaments pour le traitement de la tuberculose ont pu être développés jusqu'à la phase de commercialisation, et ce pour la première fois depuis des décennies: le delamanide (nom commercial: Deltyba®; fabricant: Otsuka Pharmaceutical) et de la bédaquiline (nom commercial: Sirturo®; fabricant: Janssen Pharmaceutica). Ces deux substances ne sont autorisées pour le traitement de la tuberculose que lorsque que le traitement standard usuel par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol pendant 2 mois puis isoniazide et rifampicine pendant 4 mois ne peut pas être employé en raison de résistances. Comme les «médicaments orphelins», ces substances peuvent être importées en Suisse pour des patients isolés, avant tout en cas de MDR-TB avec résistances supplémentaires aux quinolones et aux médicaments injectables de deuxième ligne, c.-à-d.

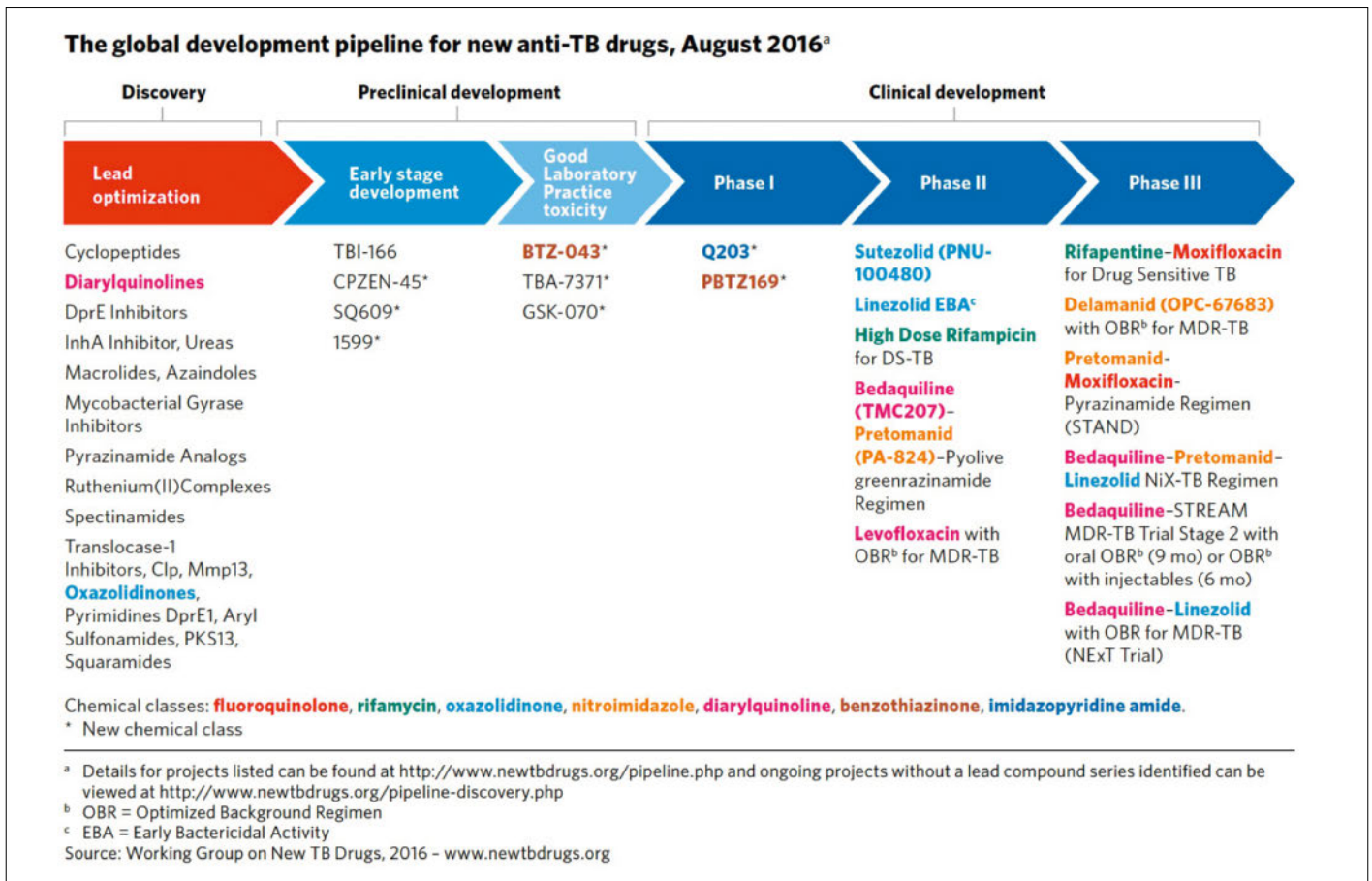


Figure 2: Aperçu des stades de développement des nouveaux médicaments antituberculeux.

(Issu de: Global Tuberculosis Report 2016 WHO/HMT/TB/2016.13, fig. 8.2, p. 127; © 2016, reproduction avec l'aimable autorisation de l'OMS et du Working Group on New TB Drugs).

en cas tuberculose ultrarésistante (XDR-TB). D'autres nouvelles substances se trouvent actuellement à différentes phases de leur développement (fig. 2).

Un nouveau traitement d'association mettant en œuvre ces nouveaux médicaments et apportant des avantages par rapport au traitement établi par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol pendant 2 mois puis isoniazide et rifampicine pendant 4 mois n'a pas encore été trouvé jusqu'ici. De nouvelles associations thérapeutiques qui pourraient être employées dans le cadre des formes sensibles et multi-résistantes de la tuberculose sont toutefois actuellement en phase d'évaluation; les résultats sont attendus ces prochaines années [2, 3].

La durée du traitement de la tuberculose, d'au minimum 6 mois, complique la bonne mise en œuvre du traitement. Ainsi, les patients devraient être vus régulièrement pendant le traitement, au moins une fois par mois, et ils devraient autant que possible être encouragés et soutenus. Les services de traduction, ou du moins les textes traduits portant sur la tuberculose, par ex. sur www.explaintb.org ou www.tbinfo.ch, peuvent s'avérer très utiles. Parallèlement à la meilleure prise en charge

individuelle possible, on recherche également des schémas thérapeutiques permettant de guérir la tuberculose de façon fiable, en peu de temps et sans risque de récurrences. Un schéma thérapeutique raccourci de 4 mois avec moxifloxacin, par ex., a été évalué dans le cadre d'une grande étude prospective, randomisée, multicentrique menée auprès de 1930 patients. Cependant, par rapport au traitement standard d'une durée de 6 mois, le traitement raccourci de 2 mois a conduit à un plus grand nombre de récurrences. Dès lors, le traitement par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol pendant 2 mois suivis de 4 mois d'isoniazide et de rifampicine est pour l'instant maintenu en tant que standard [5].

La MDR-TB constitue un défi thérapeutique de taille, car le traitement est considérablement plus complexe et la mortalité, en particulier chez les personnes co-infectées par le VIH, peut être très élevée. En vue du succès de la planification thérapeutique, il est indispensable de procéder à des tests de sensibilité, dans un premier temps génétiques, puis conventionnels, au moins pour les quinolones et médicaments injectables, tels qu'ils sont pratiqués en Suisse au centre national

des mycobactéries de l'Université de Zurich. Selon le schéma thérapeutique, la durée de traitement actuellement recommandée est d'au moins 9 mois et il n'est pas rare qu'elle soit de 24 mois ou plus. La proportion de patients ne pouvant pas être traités avec succès est considérablement plus élevée que pour le traitement de la tuberculose normale. Aussi, dans la pratique clinique quotidienne, il convient d'impliquer un collègue expérimenté dans la planification du traitement de la MDR-TB, par ex. via un «MDR-TB expert group» ou via la hotline-tuberculose du Centre de compétence tuberculose de la Ligue pulmonaire Suisse (www.tbinfo.ch; hotline gratuite: 0800 388 388).

Infection tuberculeuse latente et traitement prophylactique

La recherche d'une infection tuberculeuse latente (ITL) est pertinente lorsque, suite à un résultat positif, un traitement prophylactique est conduit afin de réduire le risque de progression en tuberculose. Au lieu du test de Mantoux (test de sensibilité à la tuberculine) qui était autrefois couramment employé pour le diagnostic d'ITL, un test sanguin immunologique est aujourd'hui réalisé dans la plupart des cas. Le vaccin BCG et les mycobactéries environnementales n'ayant pas d'influence sur le résultat, le test est plus spécifique.

Les indications typiques pour la recherche d'une ITL sont les enquêtes d'entourage en cas de contact étroit avec des patients atteints de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (crachats). L'enquête d'entourage est conduite à la demande du médecin cantonal, le plus souvent par des spécialistes de la tuberculose spécifiquement formés de la Ligue pulmonaire locale [5]. Les patients infectés par le VIH et les patients devant bénéficier d'un traitement immunosuppresseur (que ce soit avant une transplantation d'organe ou avant un traitement par anticorps anti-TNF alpha) doivent également faire l'objet d'une recherche d'ITL. En cas de résultats positifs et d'absence d'indices anamnestiques, cliniques ou radiologiques suggérant une tuberculose, sont recommandés, au choix, soit un traitement d'une durée de 9 mois par isoniazide, soit un traitement d'une durée de 4 mois par rifampicine, soit un traitement de 3 mois par isoniazide et rifampicine [5].

Perspectives

Les objectifs visionnaires formulés par l'OMS pour l'année 2035, à savoir une réduction de 95% des décès induits par la tuberculose à travers le monde et une réduction de 90% de l'incidence de la tuberculose, ne pourront être atteints que si, grâce à une recherche intensifiée, de nouveaux outils diagnostiques et théra-

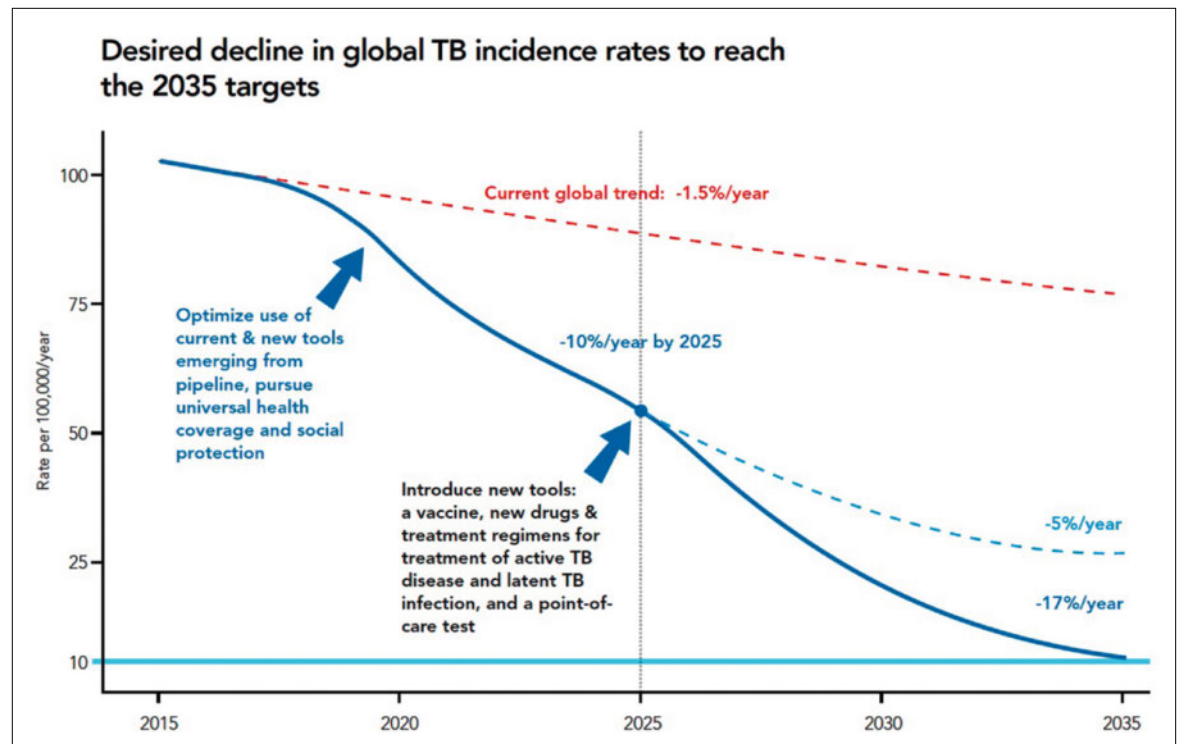


Figure 3: Evolution projetée des taux d'incidence nécessaires à travers le monde pour atteindre les objectifs visionnaires de la «End TB Strategy» d'ici 2035. (Issu de: The End TB Strategy. WHO/HTM/TB/2015.19 , p. 11; © 2015, reproduction avec l'aimable autorisation de l'OMS.)

Correspondance:
Prof. Dr méd. Otto D. Schoch
Kompetenzzentrum
Tuberkulose
der Lungenliga Schweiz
Klinik für Pneumologie
und Schlafmedizin
Kantonsspital St.Gallen
CH-9007 St.Gallen
[otto.schoch\[at\]kssg.ch](mailto:otto.schoch[at]kssg.ch)

L'essentiel pour la pratique

- La tuberculose compte parmi les 10 principales causes de mortalité à travers le monde, avec environ 10 millions de malades et 1,7 millions de décès par an.
- En Suisse, où l'on recense 550 à 600 cas par an, la tuberculose est une maladie rare, diagnostiquée chez des personnes qui ne sont pas nées en Suisse dans 75% des cas.
- La tuberculose multirésistante avec résistance à la rifampicine et à l'isoniazide est répandue dans les pays de l'ex-Union soviétique, dans le Sud de l'Afrique, en Inde et en Asie.
- En cas de symptômes non spécifiques tels que toux, expectorations et perte de poids, il convient, en particulier chez les personnes ayant vécu dans des pays avec haute prévalence de tuberculose, de réaliser une radiographie du thorax et une recherche d'agents pathogènes.
- Le test Xpert® MTB/RIF avec recherche PCR simultanée de *Mycobacterium tuberculosis* et de résistance à la rifampicine est considérablement plus sensible que la microscopie des expectorations, si bien que l'isolement du patient n'est pas nécessaire en cas de résultat négatif.
- En Suisse, le diagnostic et le traitement de la tuberculose sont préférentiellement réalisés en ambulatoire, initialement avec isolement du patient dans l'environnement domestique.
- Pendant le traitement de la tuberculose de 6 mois, l'accompagnement et le soutien intensifs du patient sont décisifs pour le succès du traitement.
- La recherche d'une infection tuberculeuse latente s'effectue dans le cadre d'enquêtes d'entourage et avant l'initiation d'un traitement immunosuppresseur afin de mettre en place un traitement prophylactique en cas de résultat positif et après exclusion de la tuberculose.

peutiques sont trouvés et implémentés rapidement dans les prochaines années (fig. 3). Avec le diagnostic basé sur la PCR, qui renseigne immédiatement sur la situation personnelle relative aux résistances, de grands progrès ont déjà été réalisés. Désormais, il convient de mettre en œuvre les nouvelles méthodes dans les endroits où elles sont le plus nécessaires. Actuellement, de nouveaux schémas thérapeutiques standardisés pour le traitement de la MDR-TB, qui apportent des simplifications essentielles pour le médecin traitant et les patients et peuvent être mis en œuvre également dans les pays où la prévalence est haute et où les ressources sont limitées, sont en phase d'évaluation.

Remerciements

Je remercie chaleureusement Hans L. Rieder, Tuberculosis Consultant Services, pour la relecture critique du manuscrit.

Disclosure statement

L'auteur n'a pas déclaré d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Global Tuberculosis Report 2016. WHO 2016. Document WHO/HTM/TB/2016.13, accessed 2. March 2017 at http://who.int/tb/publications/global_report/en/.
- 2 Pai M, et al. Tuberculosis. *Nature Reviews*. 2016;2:1–23. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
- 3 Horsburgh CR Jr et al. Treatment of Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2149–60.
- 4 Nahid P et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:853–67.
- 5 Tuberculose en Suisse – Guide à l'usage des professionnels de la santé. Editeur: Ligue pulmonaire Suisse et Office fédéral de la santé publique. Berne 2014. <http://www.tbinfo.ch/fr/publications/manuel-de-la-tuberculose.html> (accessed 7.6.2018).