

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

**La Tuberculose :
Prise en charge et stratégies thérapeutiques.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 01 décembre 2015

par

Marine GAYOUT

née le 08 octobre 1986, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jacques Buxeraud.....Président

Mme le Professeur Sylvie Rogez..... Juge

M. le Docteur Boris Melloni..... Juge

M. le Pharmacien Pierre Bregeron Juge

A mon frère Damien.

Remerciements

A monsieur le Professeur Jacques Buxeraud,

Chimie thérapeutique, Professeur Emérite de l'Université de Limoges ;

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et de juger mon travail ; qu'il trouve ici le témoignage de mon profond respect et de mon admiration pour son savoir et la passion qui l'anime.

A madame le Professeur Sylvie Rogez,

Bactériologie et Virologie, Professeurs de l'Université de Limoges et Praticien hospitalier au CHU de Limoges.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je lui suis très reconnaissante pour sa réactivité, sa disponibilité et l'intérêt porté à ce sujet. Qu'elle trouve ici le témoignage de mon profond respect et l'expression de mes sincères remerciements.

A monsieur le Docteur Boris Melloni,

Pneumologue et Chef de service de Pathologies Respiratoires à l'Hôpital du Cluzeau,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je le remercie pour l'intérêt porté à ce sujet, pour son accueil chaleureux au sein du service et pour sa disponibilité. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde considération.

A toute l'équipe du Centre de Lutte AntiTuberculeuse 87, de l'Hôpital du Cluzeau,

Je les remercie pour leur accueil, leurs conseils avisés et leur disponibilité de chaque instant. Spécialement le Dr Sagot et Lara, grâce à qui j'ai pu obtenir des informations et de la documentation précieuse pour rédiger ce travail et qui m'ont permis d'aborder ce sujet d'un point de vue pratique, partageant leurs connaissances et leurs expériences professionnelles et humaines quotidiennes au CLAT. Je salue leur travail de proximité, leur patience et leur professionnalisme.

A monsieur le Pharmacien Pierre Bregeron,

Pharmacien titulaire de la Pharmacie Bregeron à Limoges,

Qui m'a fait le plaisir et l'honneur d'accepter de juger mon travail, après avoir été mon maître de stage en 6^{ème} année d'officine. Je le remercie d'être présent à chacune des étapes de ma vie professionnelle et de sa disponibilité sans faille. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements et de toute ma gratitude.

Avec une pensée affectueuse pour toute son équipe.

A mes parents et mes frères,

Pour leur soutien inconditionnel toutes ces années.

A Lucile,

Mon acolyte durant toutes ces années d'études. Pour tous ces moments partagés...

A mes amis,

Pour m'avoir redonné confiance dans les moments de doutes.

Liste des enseignants

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

| | |
|---------------------------|---|
| BATTU Serge | CHIMIE ANALYTIQUE |
| CARDOT Philippe | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
| DESMOULIERE Alexis | PHYSIOLOGIE |
| DUROUX Jean-Luc | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| LIAGRE Bertrand | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| MAMBU Lengo | PHARMACOGNOSIE |
| ROUSSEAU Annick | BIOSTATISTIQUE |
| VIANA Marylène | PHARMACOTECHNIE |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

| | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| MOESCH Christian | HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT |
| PICARD Nicolas | PHARMACOLOGIE |
| ROGEZ Sylvie | BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE |
| SAINT-MARCOUX Franck | TOXICOLOGIE |

MAITRES DE CONFERENCES :

| | |
|---------------------------------|--|
| BASLY Jean-Philippe | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
| BEAUBRUN-GIRY Karine | PHARMACOTECHNIE |
| BILLET Fabrice | PHYSIOLOGIE |
| CALLISTE Claude | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| CLEDAT Dominique | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
| COMBY Francis | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE |
| COURTIOUX Bertrand | PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE |
| DELEBASSEE Sylvie | MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE |
| DEMIOT Claire-Elise | PHARMACOLOGIE |
| FAGNERE Catherine | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE |
| FROISSARD Didier | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE |
| GRIMAUD Gaëlle | CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT |
| JAMBUT Anne-Catherine | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE |
| LABROUSSE Pascal | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE |
| LEGER David | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| MARION-THORE Sandrine | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE |
| MARRE-FOURNIER Françoise | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| MERCIER Aurélien | PARASITOLOGIE |
| MILLOT Marion | PHARMACOGNOSIE |
| MOREAU Jeanne | MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE |
| PASCAUD Patricia | PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES |
| POUGET Christelle | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE |

TROUILLAS Patrick BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

VIGNOLES Philippe BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël ANGLAIS

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume (01.09.2015 au 31.08.2016) BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET
CLINIQUE, CANCEROLOGIE

FABRE Gabin (01.10.2015 au 31.08.2016) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

UDART Nicole

Table des matières

| | |
|---|----|
| Introduction | 12 |
| PREMIERE PARTIE : LA TUBERCULOSE ET SON DIAGNOSTIC : | 14 |
| 1. Epidémiologie | 15 |
| 1.1. Dans le monde | 15 |
| 1.2. En Europe | 17 |
| 1.3. En France | 18 |
| 2. Agent pathogène | 23 |
| 2.1. Taxonomie | 23 |
| 2.2. Caractères généraux | 24 |
| 2.2.1. Caractères bactériologiques | 24 |
| 2.2.2. Culture | 24 |
| 2.3. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 25 |
| 2.3.1. Caractères bactériologiques | 25 |
| 2.3.2. Caractères biochimiques | 26 |
| 2.3.3. Culture | 27 |
| 2.3.4. Génome et mutations | 28 |
| 2.4. <i>Mycobacterium bovis</i> | 30 |
| 2.5. <i>Mycobacterium africanum</i> | 30 |
| 3. La tuberculose | 31 |
| 3.1. Transmission | 31 |
| 3.2. Pouvoir pathogène | 32 |
| 3.3. Aspect clinique | 35 |
| 3.3.1. L'infection tuberculeuse latente | 35 |
| 3.3.2. La tuberculose maladie | 36 |
| 3.4. Physiopathologie | 40 |
| 4. Diagnostic de la tuberculose | 49 |
| 4.1. Interrogatoire du patient | 49 |
| 4.2. Diagnostic direct : diagnostic de la tuberculose maladie | 50 |
| 4.2.1. Echantillonnage | 50 |
| 4.2.1.1. Prélèvements | 50 |
| 4.2.1.2. Fluidification/Décontamination | 51 |
| 4.2.1.3. Centrifugation | 51 |
| 4.2.2. Examen microscopique direct, EM | 52 |
| 4.2.3. Culture | 53 |
| 4.2.4. Amplification génique | 55 |
| 4.2.5. Identification | 56 |
| 4.2.5.1. Identification sur critères cultureux et biochimiques | 56 |
| 4.2.5.2. Identification selon des méthodes moléculaires | 57 |
| 4.2.6. Sensibilité aux antibiotiques | 59 |
| 4.2.6.1. Méthode phénotypique : méthode des proportions [5] | 59 |
| 4.2.6.2. Méthodes génotypiques | 60 |
| 4.3. Typage moléculaire | 63 |
| 4.4. Diagnostic indirect : diagnostic de l'infection tuberculeuse | 65 |
| 4.4.1. Intradermoréaction à la tuberculine, IDR | 65 |
| 4.4.2. Tests de détection de la production d'IFN- γ , TDIG ou IGRA | 68 |
| 4.4.2.1. Test Elisa, QuantiféronTB Gold®, QF-TB Gold® | 69 |
| 4.4.2.2. Test Elispot, T-SPOT.TB® | 70 |
| 4.4.2.3. Avantages / Inconvénients de ces tests IGRA | 70 |
| 4.4.3. Comparaisons de ces tests immunologiques | 71 |
| DEUXIEME PARTIE : PREVENTION ET TRAITEMENT | 72 |
| 5. Prévention de la tuberculose | 73 |
| 5.1. Mesures préventives de contact | 73 |
| 5.1.1. Les patients | 73 |

| | |
|--|-----|
| 5.1.2. L'entourage..... | 74 |
| 5.1.3. Les professionnels [39] | 75 |
| 5.2. Mesures répressives..... | 77 |
| 5.3. La vaccination par le bacille de Camille et Guérin..... | 78 |
| 5.3.1. Historique | 79 |
| 5.3.2. Polémique vaccinale : rapport Bénéfices / Risques..... | 80 |
| 5.3.3. Politiques vaccinales..... | 81 |
| 5.3.4. Le vaccin BCG SSI®..... | 82 |
| 5.3.5. Perspectives d'avenir | 85 |
| 6. Thérapeutique antituberculeuse..... | 87 |
| 6.1. Généralité..... | 87 |
| 6.2. Les antituberculeux de première intention | 88 |
| 6.2.1. Isoniazide, INH | 89 |
| 6.2.2. Rifampicine, RMP | 93 |
| 6.2.3. Ethambutol, EMB..... | 97 |
| 6.2.4. Pyrazinamide, PZA | 99 |
| 6.2.5. Les associations d'antituberculeux..... | 102 |
| 6.3. Les antituberculeux de seconde intention | 103 |
| 6.3.1. Fluoroquinolones : ciprofloxacine, lévofloxacine et ofloxacine..... | 104 |
| 6.3.2. Aminoglycosides : streptomycine, amikacine, kanamycine | 105 |
| 6.3.3. Rifamycines semi-synthétiques : rifabutine | 107 |
| 6.3.4. Thioamides : prothionamide et éthionamide..... | 108 |
| 6.3.5. Peptides cycliques : capréomycine | 108 |
| 6.3.6. Acide para-aminosalicylique : le PAS..... | 109 |
| 6.3.7. Cyclosérine..... | 110 |
| 6.4. Traitements associés..... | 111 |
| 6.4.1. Les corticoïdes..... | 111 |
| 6.4.2. Exérèse chirurgicale | 111 |
| 6.5. Les nouveaux antituberculeux [20] | 112 |
| 6.5.1. 8-méthoxy-Fluoroquinolones : moxifloxacine, gatifloxacine et DC-159a :..... | 113 |
| 6.5.2. Diarylquinolines : la Bédaquiline ou TMC207, Sirturo® [59] | 115 |
| 6.5.3. Nitroimidazoles : PA-824 et OPC-67683 : délamanide, Delytba® | 116 |
| 6.5.4. Analogues de l'éthylènediamine : le SQ109..... | 117 |
| 6.5.5. Rifamycines semi-synthétiques : rifapentine | 118 |
| 6.5.6. Oxazolidinones : linézolide, Zyvoxid® ; sutézolide et AZD5847 : [54] | 119 |
| 6.5.7. Benzothiazinones : BTZ043..... | 120 |
| 6.5.8. Combinaisons d'antituberculeux en développement | 121 |
| 7. Modalités de traitement | 122 |
| 7.1. Traitement de la tuberculose-maladie | 122 |
| 7.1.1. Préalables à l'institution d'un traitement curatif | 123 |
| 7.1.2. Schéma thérapeutique standard | 123 |
| 7.2. Traitement de l'infection tuberculeuse latente | 126 |
| 7.2.1. Préalables à l'institution d'une chimioprophylaxie | 127 |
| 7.2.2. Indications | 128 |
| 7.2.3. Schémas thérapeutiques | 128 |
| 7.3. Surveillance du traitement | 129 |
| 7.3.1. Suivi thérapeutique | 130 |
| 7.3.2. Gestion des éventuels effets indésirables | 131 |
| 7.3.3. Surveillance après traitement..... | 133 |
| 7.3.4. Education thérapeutique | 133 |
| 8. Complications | 134 |
| 8.1. Tuberculose multi-résistante et ultra-résistante..... | 134 |
| 8.1.1. Définitions..... | 134 |
| 8.1.2. Acquisition et mécanismes de résistance..... | 135 |
| 8.1.3. Epidémiologie | 139 |

| | |
|--|-----|
| 8.1.4. Prise en charge et traitements | 143 |
| 8.1.5. Prévention | 145 |
| 8.1.6. Diagnostic..... | 146 |
| 8.1.7. Avenir | 147 |
| 8.2. Co-infection VIH-Tuberculose | 148 |
| 8.2.1. Epidémiologie | 149 |
| 8.2.2. Stratégies thérapeutiques | 149 |
| 8.2.3. Interactions médicamenteuses..... | 151 |
| 8.2.4. Aggravation paradoxale | 152 |
| TROISIEME PARTIE : ORGANISATION DE LA LUTTE ANTITUBERCULEUSE | 154 |
| 9. A l'échelle mondiale..... | 155 |
| 9.1. Stratégie DOTS | 155 |
| 9.2. Partenariat "Halte à la tuberculose" | 157 |
| 10. Sur le plan de l'Europe : EuroTB..... | 161 |
| 11. Sur le plan national | 163 |
| 11.1. Surveillance épidémiologique | 163 |
| 11.1.1. Déclaration Obligatoire..... | 163 |
| 11.1.2. Epidémiologie de la résistance aux antituberculeux | 165 |
| 11.1.3. Institut national de Veille Sanitaire | 166 |
| 11.2. Prise en charge sociale | 166 |
| 11.3. Organisation de la lutte contre la tuberculose en France : CLAT, CMS, et PASS .. | 168 |
| 11.3.1. La Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales, DDASS | 169 |
| 11.3.2. Les Centres de Lutte AntiTuberculeuse, CLAT | 170 |
| 11.3.3. Les Centres Médico-Sociaux, CMS | 171 |
| 11.3.4. La Permanence d'accès aux soins de santé, Pass | 172 |
| 11.4. Programme national de lutte contre la tuberculose 2007-2009 | 174 |
| 11.4.1. Assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de tuberculose maladie..... | 174 |
| 11.4.2. Améliorer le dépistage de la tuberculose-maladie et des infections tuberculeuses latentes et améliorer les enquêtes autour d'un cas | 176 |
| 11.4.3. Optimiser la stratégie vaccinale par le BCG (prévenir les formes graves) | 176 |
| 11.4.4. Maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau | 177 |
| 11.4.5. Améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose | 178 |
| 11.4.6. Améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse | 179 |
| Conclusion | 182 |
| Références bibliographiques | 184 |
| SERMENT DE GALIEN..... | 2 |

Introduction

Décrite comme « compagne de l'humanité », la tuberculose est aussi ancienne que l'existence de l'homme sur cette Terre. De nombreux écrits dans bien des civilisations attestent de sa présence, sous différentes appellations, tout au long de l'histoire de l'homme et ce depuis le début de notre ère.

La tuberculose est une maladie infectieuse et contagieuse, due à la présence d'une mycobactérie, *Mycobacterium tuberculosis*, plus connue sous le terme de bacille de Koch. De formes et de manifestations cliniques variées, on la retrouve majoritairement sous son expression pulmonaire.

Véritable fléau pour l'humanité, la tuberculose, loin d'appartenir au passé est aujourd'hui toujours un problème majeur de santé publique. En effet, on estime qu'un tiers de la population mondiale serait infecté par le bacille, représentant un véritable réservoir de transmission. L'OMS estime à environ 9 millions le nombre de nouveaux cas par an et à 2 millions le nombre de décès annuels imputables à la tuberculose-maladie. Elle est la 2^{ème} pathologie infectieuse causant le plus de morts dans le Monde, après le VIH.

Véritable hécatombe dans les pays en voie de développement, c'est une maladie sociale, atteignant préférentiellement les populations défavorisées et les individus désocialisés, incarcérés, migrants, ou encore sans domicile fixe. Elle résulte d'interactions complexes propres à l'hôte et au bacille, où interviennent différents facteurs environnementaux, socio-économiques...

Dans les années 1950, les progrès conséquents de la Médecine, qu'ils soient dans le domaine du diagnostic (radio pulmonaire, test IDR), de la prévention (isolement, vaccination par le BCG, amélioration de l'hygiène de vie), ou de la thérapeutique (découverte et généralisation des médicaments antituberculeux), ont permis une véritable régression de la maladie, traduite par une chute de la morbidité et de la mortalité de la tuberculose.

Cependant depuis la fin du XX^{ème} siècle, on assiste à un ralentissement voire à une inversion de cette tendance ; le déclin de la tuberculose ayant pris fin dans de nombreux pays, confrontés à l'émergence de souches multi et ultra-résistantes, et à la co-infection VIH-tuberculose faisant des ravages en Afrique et en Asie notamment.

Plusieurs phénomènes d'actualité permettent d'expliquer cette réémergence de la maladie : la pauvreté, la précarité, aggravées par la crise économique mondiale, ainsi que la proximité induite par la pression démographique, les flux migratoires, les guerres civiles ; tout comme l'absence de priorité donnée aux programmes de soins et aux activités

sanitaires essentielles, et la baisse des budgets consacrés à la santé et à la lutte contre la tuberculose...

Face à ces disparités, l'OMS et ses partenaires établissent des stratégies mondiales de lutte contre la tuberculose, depuis le début de XIXème siècle, dans le but d'endiguer la progression de cette maladie et à terme de l'éradiquer, tout en prenant en compte les spécificités épidémiologiques et socioéconomiques de chaque pays. Dans ce contexte, les objectifs principaux sont de procurer un accès universel à des soins et traitements de qualité et de développer des actions de sensibilisation, de dépistage, de diagnostic et de suivi, ciblées vers les populations à risque, et ceci de façon cohérente, harmonisée et standardisée.

PREMIERE PARTIE : LA TUBERCULOSE ET SON DIAGNOSTIC :

1. Epidémiologie

1.1. Dans le monde

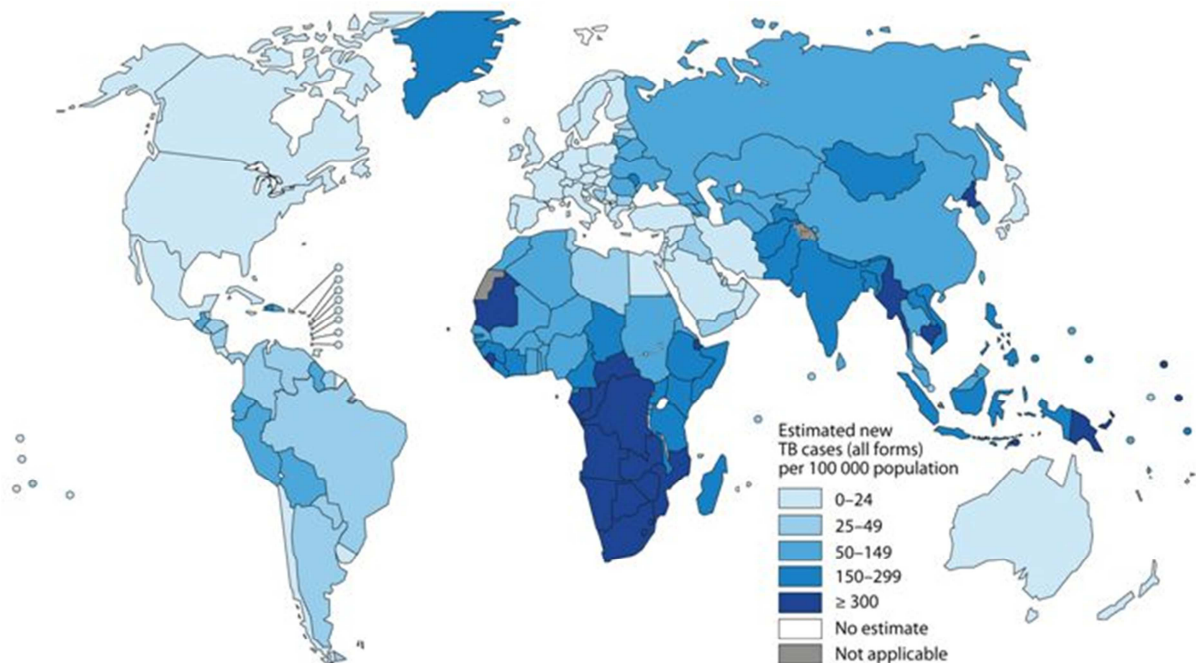


Figure 1 : Nombre de cas estimés de tuberculose dans le monde en 2011

(Rapport OMS 2012)

Selon l’OMS, la tuberculose est une urgence en termes de Santé publique ; elle est une des pathologies infectieuses provoquant le plus de morts dans le monde. En 2013, elle recensait 9 millions de nouveaux cas et 1,4 millions de décès imputables à la maladie.

Un tiers de la population serait infectée par le bacille tuberculeux, soit plus de 2 milliards d’individus.

On estime à 530 000 le nombre de cas de tuberculose chez l’enfant (âgé de moins de 15ans), soit 6% de l’ensemble des cas notifiés.[1]

Le taux d’incidence mondiale s’élève à 122 cas pour 100 000 habitants, avec une répartition très inégale à la surface du globe.

95% des cas mondiaux sont retrouvés dans les pays sous-développés ; plus précisément près de 85% d’entre eux ont été diagnostiqués en Afrique Subsaharienne, où l’on retrouve l’incidence la plus forte (>250/100 000), et en Asie du Sud Est, où l’on retrouve le plus grand nombre de cas : l’Inde et la Chine représentant 40% des cas mondiaux.

La région Afrique compte le plus de décès, du fait de la fréquence de la co-infection avec le VIH.

Différentes causes sont responsables de ces disparités, telles que la précarité de la population, l'insuffisance de couverture sanitaire, les politiques de santé inadaptées, le manque d'implication et de moyens mis à disposition, l'expansion VIH/SIDA (représentant environ 10% des cas de tuberculose), l'accroissement démographique, les migrations humaines, les conflits armés...La résultante de tous ces facteurs est un véritable problème d'accès aux soins.

Quant aux pays développés, ils ont vu la tuberculose régresser, l'incidence diminuant depuis 2000 de 1,5% par an. Cependant depuis le début des années 1990, dans les grandes métropoles, proximité, pauvreté, déficit médico-social et VIH se conjuguent, laissant s'accroître la place de la tuberculose et sont à l'origine de disparités dans certaines zones géographiques et certains groupes de populations. [2]

La situation est également très préoccupante dans les régions Est, (ex-URSS, Europe de l'Est), due à l'émergence de cas de tuberculose multi-résistante voire ultra-résistante ; elles représentaient en 2010, 5% des malades tuberculeux.

Il est important de préciser que le nombre de cas de tuberculose augmente en valeur absolue, du fait de la croissance démographique, mais le nombre de cas par habitant diminue d'environ 1% par an, avec des écarts plus ou moins marqués selon les régions du monde.

Dans ce contexte, des objectifs mondiaux ont été fixés par l'OMS, au travers du programme « Halte à la tuberculose », ayant pour but de réduire de moitié la prévalence et la morbidité de la tuberculose, par rapport aux chiffres de 1990 d'ici 2015.

La stratégie DOTS (Directly Observed Therapy-Short course), stratégie de traitement de brève durée et sous surveillance directe, est une méthode efficace dans la lutte contre la tuberculose ; permettant de traiter efficacement les cas contagieux et d'ainsi stopper le cycle de transmission de la maladie. Les pays ayant adopté cette stratégie ont vu l'incidence de la tuberculose chuter de manière spectaculaire.

1.2. En Europe

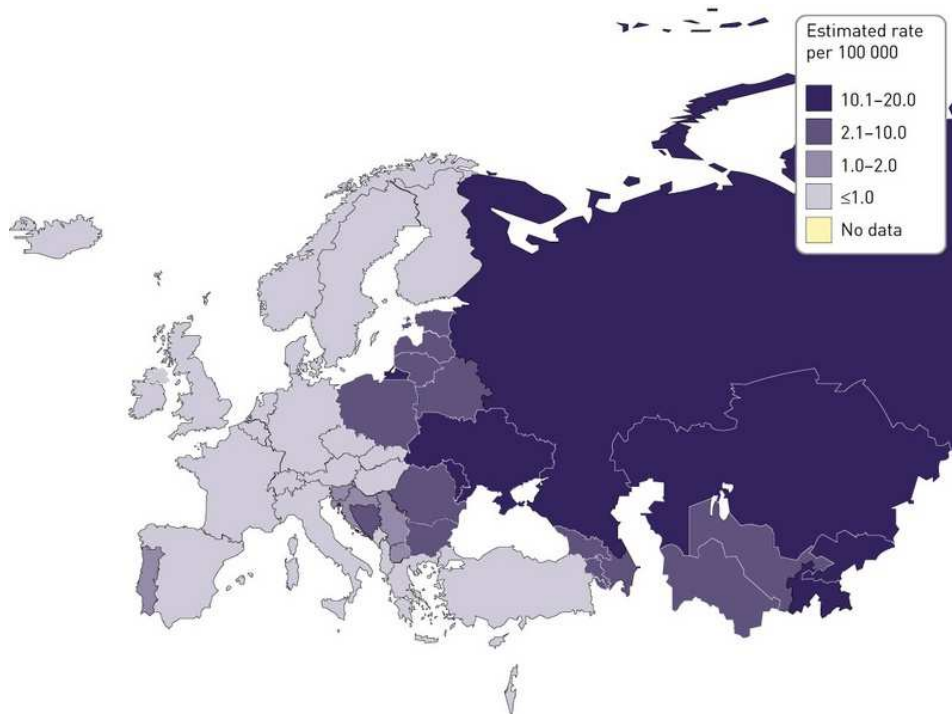


Figure 2 : Incidence de la tuberculose dans la zone Europe en 2011
(Rapport OMS 2012)

Encore au XIX^{ème} siècle, la tuberculose était responsable d'une mortalité et d'une morbidité importante en Europe. [3] Ce n'est qu'à partir des années 1950 que son incidence a diminué grâce à l'amélioration des conditions de vie et à l'apparition d'antituberculeux efficaces. Suite à une augmentation préoccupante dans les années 1990 des cas de tuberculose dans les pays industrialisés, corrélée entre autres à l'apparition du VIH ; en 1996 un programme de surveillance de la tuberculose a été créé « EuroTB » chargé de collecter, analyser, valider et publier des données standardisées sur les cas déclarés de tuberculose en Europe.

Les données d'incidence de la tuberculose sont fournies par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, ECDC, et le Bureau de la région Europe de l'OMS, regroupant 53 pays. En 2009, la zone Europe représentait environ 6% des cas mondiaux, soit approximativement 330 000 cas signalés. Le taux d'incidence global était de 36,8 cas pour 100 000 habitants, avec des inégalités géographiques.

En effet, l'incidence de la tuberculose augmente fortement d'Ouest en Est. L'Europe de l'Ouest est marquée par une nette diminution, l'incidence est inférieure à 20 cas notifiés pour 100 000 habitants (hormis le Portugal) ; contrairement à celle de l'Europe de l'Est subissant une inquiétante progression, de plus de 50%, pouvant dépasser les 100 cas pour 100 000 habitants, notamment en Roumanie.

Inquiétude d'autant plus marquée que ces pays de l'Est ont vu émerger des souches résistantes aux antituberculeux pouvant atteindre plus de 20% des cas déclarés.

Cette très grande hétérogénéité dans l'épidémiologie de la tuberculose en Europe témoigne de la paupérisation de certains groupes de population et reflète le dysfonctionnement des services de santé ; deux facteurs étant eux-mêmes des résultantes possibles de problèmes socio-économiques et politiques. La détérioration des programmes de lutte antituberculeuse est probablement à l'origine de l'augmentation de l'incidence dans ces pays de l'Est.

1.3. En France

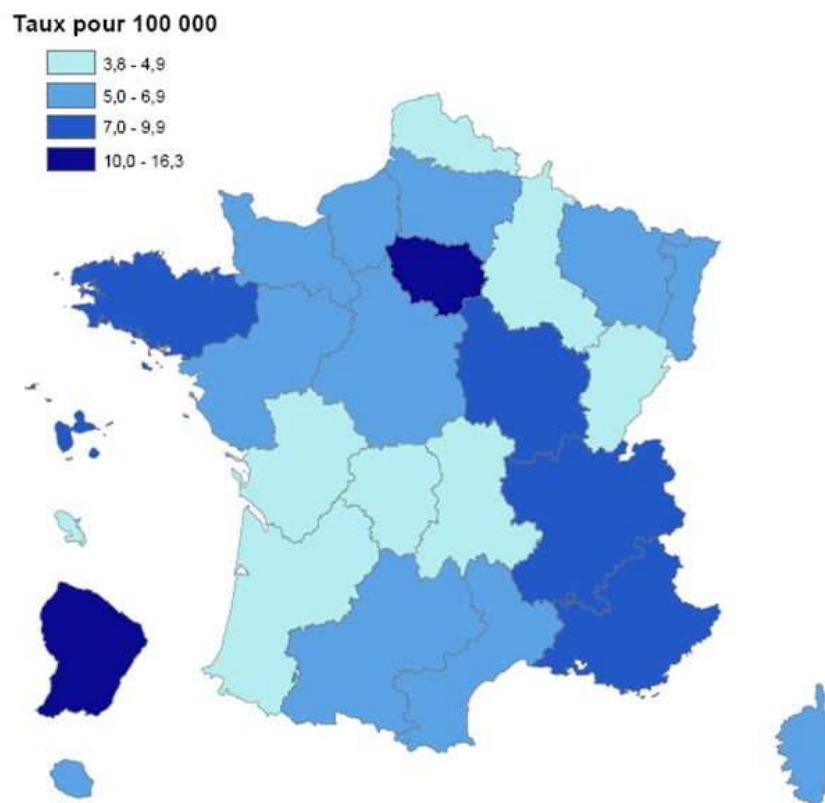


Figure 3 : Incidence de la tuberculose maladie par région en France en 2010
(Rapport InVS 2010)

En France, la déclaration obligatoire de tuberculose a été créée en 1964, elle regroupe les cas confirmés et les plus probables, pour lesquels un traitement antituberculeux a été instauré. Elle permet de suivre l'incidence et le profil épidémiologique de la maladie au niveau national et d'adapter les programmes au niveau régional. Ces données sont signalées, dans les plus brefs délais, à l'Agence Régionale de Santé (ARS) et aux centres de lutte antituberculeux, accompagnées d'une notification à visée épidémiologique, à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), qui publie une analyse annuelle d'envergure nationale.

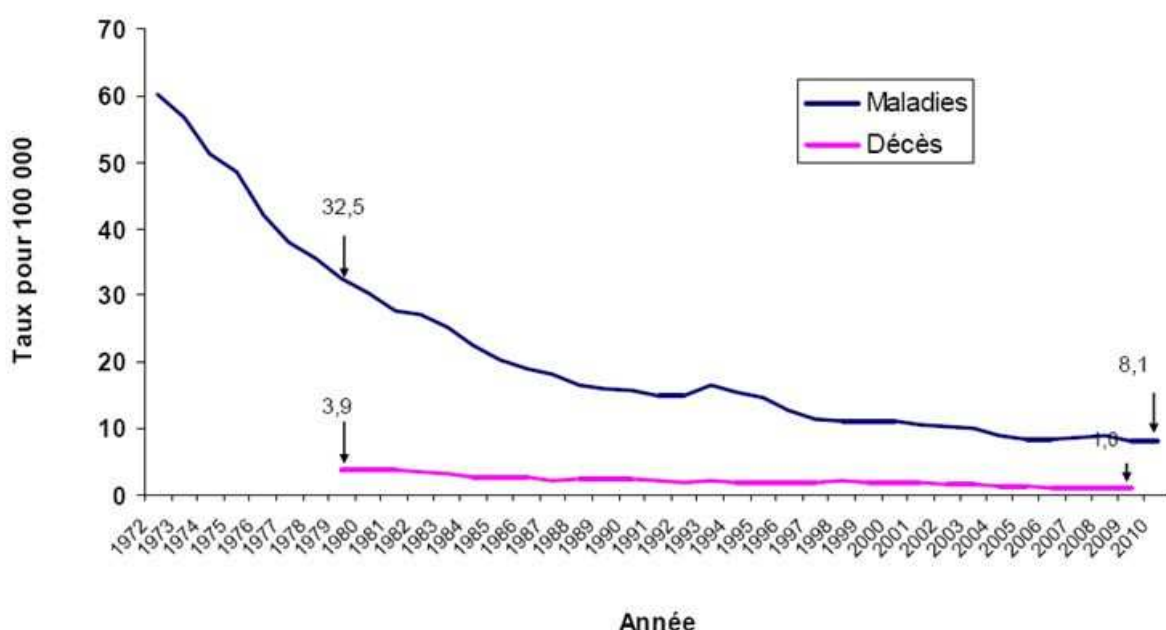


Figure 4 : Incidence (courbe bleue) et mortalité attribuable à la tuberculose (courbe rose) (Rapport InVS 2010 et INSERM)

Ces dernières décennies, l'incidence en France est passée de 60 cas à moins de 10 pour 100 000 habitants, avec une légère augmentation dans le début des années 1990 et courant 2007-2008, reflétant la précarisation de la population, l'émergence de la tuberculose résistante et l'abandon de la vaccination systématique par le BCG en 2007.

Depuis, la régression reste régulière, due à une meilleure sensibilisation des praticiens, à la réorganisation des activités de lutte et au renforcement des mesures de contrôle, grâce au « Programme national de lutte contre la tuberculose 2007 ».

En 2013, le nombre de cas de tuberculose déclarés était de 4934, représentant une incidence moyenne nationale de 7,5 pour 100 000 habitants. La France se définit comme un pays à faible incidence d'après la classification de l'OMS, et 72% des formes de tuberculose retrouvées sont pulmonaires, dont 53% à examen microscopique positif.

Comme dans tous les pays développés, ces résultats masquent de fortes disparités régionales, liées aux différences sociodémographiques de la population. Ceci s'explique par la forte concentration dans les métropoles des populations à risques : personnes originaires de pays à forte incidence, personnes en situation de précarité économique et sociale (sans domicile fixe, foyers, univers carcéral...) et personnes infectées par le VIH. Dans ces groupes, l'incidence de la tuberculose est particulièrement élevée, pouvant parfois dépasser les 100 cas pour 100 000 habitants.

Cette tendance est visible dans tous les pays européens mais est plus marquée en France. C'est en Ile de France et en Guyane que l'incidence est la plus forte ; avec en 2010, un taux de déclaration 2 fois plus élevé que la moyenne nationale. Plus d'un tiers des cas de tuberculose (35%) ont été retrouvés en Ile de France.

Avec un taux de déclaration huit fois plus élevé, le nombre de cas de tuberculose est en nette augmentation chez les migrants primo-arrivants, originaires de pays à forte endémie, telle que l'Afrique Subsaharienne et l'Asie du Sud Est ; alors qu'il est en diminution constante chez les personnes nées en France.

Cette différence est d'autant plus marquée pour les personnes arrivées en France depuis moins de 2 ans, les taux étant souvent proches de ceux observés dans le pays d'origine (parfois supérieurs à 200/100 000), et resteront supérieurs à ceux de la population autochtone et ce jusqu'à une vingtaine d'années après l'immigration.

Cette sur-incidence de la tuberculose dans les premières années suivant l'arrivée en France des populations originaires de pays fortement touchés est à l'origine de la recommandation émise par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France (CSHPF) en 2005, concernant la prévention de la tuberculose chez les migrants, qui préconise à la fois un dépistage radiologique et clinique à l'entrée dans le pays ainsi qu'un suivi pendant deux ans, sous le contrôle de l'Office Français de l'Immigration et de l'Intégration (OFII).

Autre distinction, la répartition de la tuberculose en fonction des tranches d'âge est différente selon le pays d'origine. En effet, dans les pays du tiers monde, la tuberculose affecte les populations jeunes, contrairement aux pays développés où elle touche surtout les populations âgées, avec une incidence largement augmentée chez les plus de 75ans.

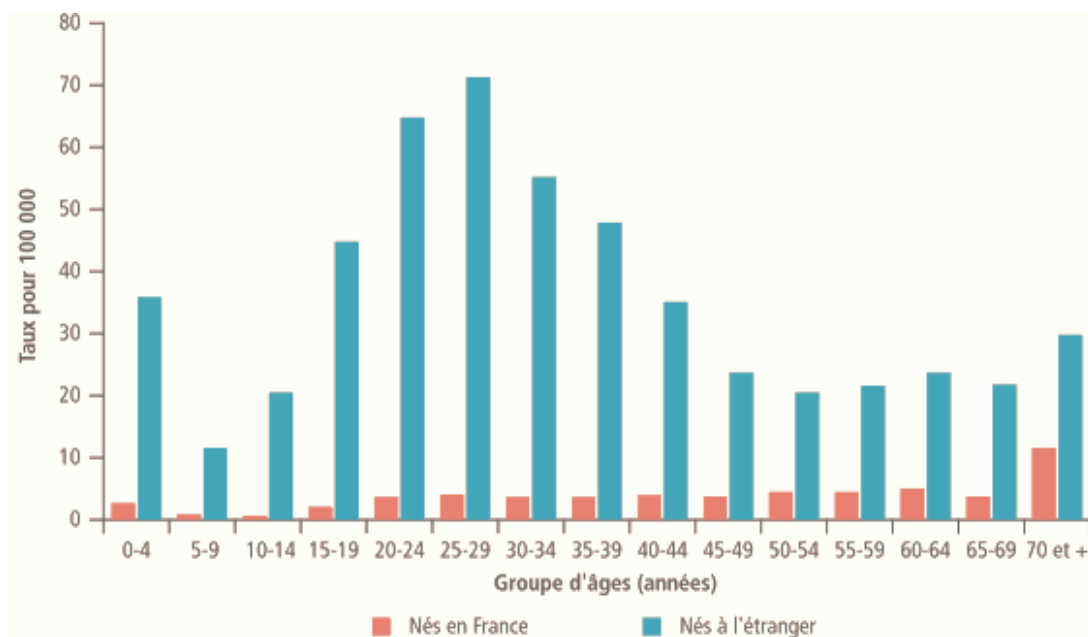


Figure 5 : Taux de déclaration de la tuberculose par groupe d'âges et lieu de naissance en France en 2009

(InVS, BEH 2012)

Le risque de déclarer une tuberculose est également augmenté pour les personnes vivant en collectivité, du fait de la promiscuité entre populations fragiles et à risque, rencontrées dans ce type de structure. 12% des taux de déclarations en 2009 concernaient des personnes vivant en centre d'hébergement collectif, foyers, établissements pénitentiaires...

Les personnes séropositives pour le VIH sont également plus susceptibles de développer une tuberculose, bien que la diffusion de la trithérapie depuis 1996, ait eu un impact considérable sur la réduction de l'incidence de la tuberculose chez cette catégorie de patients. Elle reste cependant plus élevée pour les personnes nées à l'étranger et les usagers de drogues intraveineuses.

En ce qui concerne l'émergence de souches résistantes en France, en 2010, on dénombrait environ une cinquantaine de cas par an, touchant surtout les migrants et les personnes séropositives. Ce phénomène reste marginal mais ne doit en aucun cas être négligé du fait de la difficulté de prise en charge.

Autre population à risque, les patients recevant une biothérapie de la classe anti-TNF α (infliximab : Remicade®, adalimumab : Humira®) pour des maladies auto-immunes, voient leur risque augmenter de contracter une tuberculose après réactivation d'une infection tuberculeuse latente (ITL). C'est pourquoi un dépistage et un traitement préventif, si besoin, doivent être instaurés avant l'initiation d'un tel traitement, et ils doivent être inscrits au registre français des patients sous biothérapie.

De même, les malades recevant une corticothérapie systémique au long cours ont un risque 4 à 12 fois plus important de développer une tuberculose maladie. Sont également concernés, avec un risque accru, les patients insuffisants rénaux chroniques ou hémodialysés. L'alcool, le tabac, le diabète, l'usage de drogues... sont également des facteurs pouvant favoriser la survenue de la tuberculose.

Ces tendances soulignent l'importance de ne pas relâcher la vigilance en matière de maîtrise de la tuberculose, en accentuant les actions de dépistage, de diagnostic et de suivi, particulièrement pour ces populations ; afin de réduire ces disparités et de garantir une prise en charge des cas et de limiter les résistances pouvant en découler. [4]

2. Agent pathogène

2.1. Taxonomie

L'agent responsable de la tuberculose est une mycobactérie. Les mycobactéries sont responsables d'infections, regroupées sous le terme de « mycobactériose », chez l'homme et l'animal. Le genre *Mycobacterium* est le seul de la famille des Mycobacteriaceae dans l'ordre des Actinomycétales, et regroupe de nombreuses espèces de mycobactéries (plus de 140). [5]

Étymologiquement, le terme « *mycobacterium* » provient de deux racines grecques, « *Myces* » pour champignon, et « *Bakterion* » signifiant petit bâton, du fait de leur morphologie : de fins bacilles incurvés.

Le genre *Mycobacterium* peut être divisé en plusieurs groupes distingués par leurs aspects cliniques et épidémiologiques :

- Les espèces du « complexe *tuberculosis* » ou mycobactéries tuberculeuses, regroupent plusieurs espèces responsables de la tuberculose :
 - *Mycobacterium tuberculosis*, ou bacille de Koch, BK, découvert en 1882 par Robert Koch. Espèce principalement responsable de la tuberculose chez l'homme,
 - *Mycobacterium bovis*, responsable de la tuberculose bovine,
 - *Mycobacterium africanum*,
 - Le BCG, Bacille de Camille et Guérin, souche de *M. bovis* modifié afin d'obtenir une souche vaccinale.
- Les espèces non tuberculeuses ou atypiques (*M. avium*, *M. marinum*, *M. ulcerans* ...), saprophytes ou commensales, retrouvées principalement dans l'environnement hydro-tellurique des hommes et animaux ; et pouvant être responsable de pathologies opportunistes, sur terrains fragilisés ou immunodéprimés.
- *Mycobacterium leprae*, agent responsable de la lèpre. Seule mycobactérie non cultivable in-vitro.

En fonction de leur vitesse de croissance, les mycobactéries peuvent également être divisées en deux groupes : les mycobactéries à croissance lente et celles à croissance rapide.

La présence d'une seule copie du gène codant l'ARNr 16S (croissance lente) ou de deux copies (croissance rapide) est corrélée à la vitesse de croissance. C'est parmi le groupe de mycobactéries à croissance lente que sont retrouvées les espèces les plus pathogènes.

2.2. Caractères généraux

2.2.1. Caractères bactériologiques

- Les mycobactéries se présentent sous la forme de fins bacilles droits ou légèrement incurvés, isolés ou groupés en amas.
- Bacille Gram +, mais faiblement coloré par la coloration de Gram.
- Immobiles, non ramifiés, non capsulés et asporulés.
- Aérobie, au métabolisme oxydatif.
- Leur paroi est très riche en lipides : la membrane plasmique et le squelette pariétal des mycobactéries sont constitués par un complexe peptidoglycane-arabinogalactane-acide mycolique, le tout protégé par une capsule externe riche en polysaccharides. Cette très grande proportion en lipides constitue une importante barrière hydrophobe, responsable d'une particularité tinctoriale de ce genre, l'acido-alcool-résistance ; on parle de Bacille Acido-Alcool-Résistant, BAAR, et de leur résistance à certains agents chimiques, comme les antibiotiques hydrophiles notamment. [6]
- Imperméables aux colorants usuels, mais fixant intensément les colorants basiques, les mycobactéries sont ainsi capables de retenir les colorants, même après traitement par les acides et alcools. Propriété mise en évidence par la coloration de Ziehl-Neelsen (fushine basique) et par la coloration en fluorescence à l'auramine.

2.2.2. Culture

Les mycobactéries sont cultivables in-vitro, à l'exception de *Mycobacterium leprae*. Cependant elles se multiplient lentement, et leur culture est lente et fastidieuse, d'où des délais de réponse relativement longs. Elles nécessitent un milieu de culture enrichi et des conditions strictes (température comprise entre 30 et 45°C, aérobie, pH optimal de 6,7).

2.3. *Mycobacterium tuberculosis*

Découvert en 1882, par Robert Koch, il est l'agent causal de la tuberculose, le plus souvent rencontré. Il affecte principalement l'homme, qui se contamine par voie aérienne. Il peut occasionnellement infecter les animaux domestiques. [7]

2.3.1. Caractères bactériologiques

Il appartient au genre *Mycobacterium* et présente donc les mêmes caractères généraux, c'est un bacille acido-alcoolo-résistant, fin et légèrement incurvé. Il est immobile, sans capsule, ni spores, et mesure de 2 à 5 µm de long.

Il est révélé par la coloration de Ziehl-Neelsen, à la fushine basique, où il apparait en rose sur fond bleu et par la coloration à l'Auramine, dégageant une fluorescence jaune-vert.

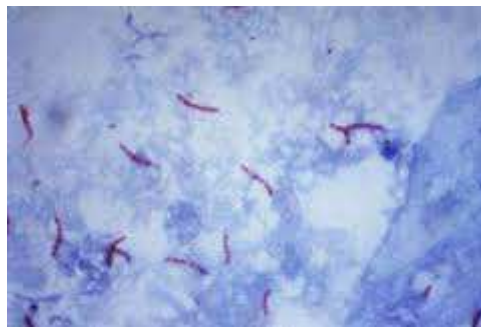


Figure 6 : *M. tuberculosis*, coloration de Ziehl-Neelsen
(Institut Pasteur)

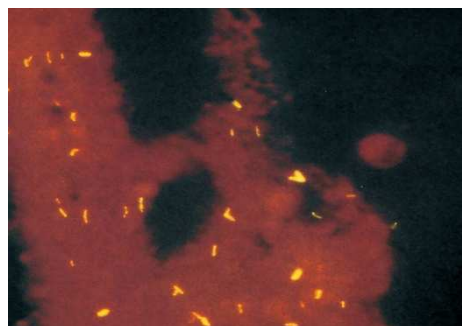


Figure 7 : *M. tuberculosis*, coloration en fluorescence à l'Auramine
(Institut Pasteur)

2.3.2. Caractères biochimiques

Le bacille de Koch est aérobie strict, d'où sa localisation préférentielle dans les poumons et a un métabolisme oxydatif.

Il est très riche en lipides ; ces derniers peuvent représenter 20 à 45% de sa composition, (surtout acides mycoliques), et sont principalement retrouvés dans sa paroi, lui conférant un caractère hydrophobe et imperméable aux agents physiques, chimiques et biologiques jouant un rôle dans sa survie.

Très sensible à la chaleur, la lumière, les UV et les rayons X ; il résiste bien au froid et à la dessiccation.

Mycobacterium tuberculosis a la spécificité d'être catalase positif et nitrate positif, et de synthétiser de l'acide nicotinique au cours de sa croissance. Ces caractéristiques sont à l'origine de deux tests fondamentaux permettant de le distinguer des autres mycobactéries appartenant au « complexe *tuberculosis* » : Le « Niacine-test » ou test de KONNO, révélant la production d'acide nicotinique et la mise en évidence d'une catalase thermolabile après chauffage 20 minutes à 68°C.

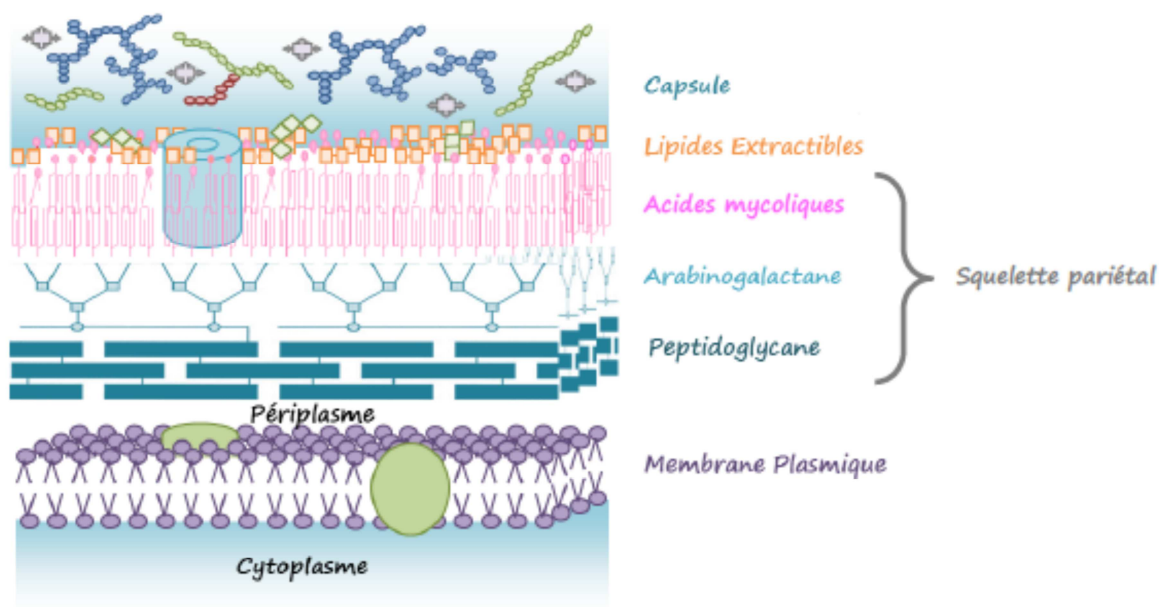


Figure 8 : structure de l'enveloppe mycobactérienne
(Passemar, 2013)

2.3.3. Culture

Mycobacterium tuberculosis est cultivable *in vitro*, mais sa culture est lente et nécessite des précautions. Il ne pousse pas sur les milieux usuels et nécessite des milieux enrichis, ainsi que des conditions de développement strictes.

La nature plurimicrobienne des prélèvements, associée à sa faible vitesse de croissance, nécessite une décontamination préalable des échantillons, rendue possible par son caractère particulièrement résistant aux agents physicochimiques.

Son temps de génération est particulièrement élevé, une vingtaine d'heure, par comparaison à *E. coli* qui se multiplie en vingt minutes. Ceci permet de comprendre :

- la lenteur de croissance et d'obtention de culture,
- les délais entre la contamination et l'apparition d'une symptomatologie
- les temps d'attente pour l'identification et l'établissement d'un diagnostic,
- les modalités de traitement ne nécessitant qu'une prise hebdomadaire d'antituberculeux. [8]

Mycobacterium tuberculosis se développe en environ 3 semaines sur milieu solide de Löwenstein-Jensen. Les colonies obtenues sont beige-crème, rugueuses, à bords irréguliers en chou-fleur, elles sont dites « eugoniques ». Les cultures sont à conserver entre 8 et 10 semaines car certaines mycobactéries donnent des colonies visibles après un délai plus long.



Figure 9 : Colonies de *M. tuberculosis* sur milieu solide de Löwenstein-Jensen
(Institut Pasteur)

Des milieux de culture gélosés et liquides sont également utilisables. Ils ont l'avantage d'être facilement réalisables, automatisables et de pouvoir être enrichis en suppléments, facteurs de croissance, antibiotiques... Ils ont permis de diminuer le temps de culture de façon significative, de 10 à 15 jours.

2.3.4. Génome et mutations

En 1998, les progrès en génie génétique, ont permis de connaître le séquençage complet de la souche de référence *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*. Ces données ont eu de réelles retombées dans le domaine diagnostique et clinique, aidant à la détection, à l'identification des espèces, à l'étude épidémiologique des différentes souches par le Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux, (CNR-MyRMA), et permettant une meilleure compréhension des mécanismes d'adaptation des mycobactéries à leur environnement et de résistance aux antituberculeux... [5]

Le génome de *M. tuberculosis H37Rv* est de grande taille, il est constitué de 4 411 529 paires de bases, ce qui le place juste derrière *E. coli* (plus grand génome à avoir été totalement séquencé). Il a une capacité codante supérieure à 90%. A ce jour, 3 924 gènes ont été identifiés, et une fonction a pu être attribuée à 40% d'entre eux (1570). [9]

Une particularité de ce génome est la présence de nombreuses séquences d'insertions répétées. Leur hybridation avec des sondes d'ADN permet de détecter et d'identifier les souches et se révèle être un outil précieux dans l'étude épidémiologique de la tuberculose.

Plusieurs régions ont été identifiées, baptisées Régions de Différence (de RD1 à RD16), permettant de distinguer le Bacille de Koch, des autres mycobactéries, notamment *M. bovis* et sa version atténuée du BCG. En effet ces RD sont délétées dans la plupart des autres mycobactéries. En ce qui concerne le BCG, cette délétion de RD1 (conséquence de repiquages successifs, ayant pour but d'atténuer sa virulence) a permis d'identifier 3 protéines d'intérêt, codées par cette région : ESAT-6, CFP-10 et TB7.7. Le taux de sécrétion de ces protéines est corrélé à la virulence de la souche.

Elles sont également reconnues et prises pour cibles par les cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T CD4 Th1 et les macrophages. Leur proportion est corrélée au recrutement des macrophages, et aux taux de synthèse du médiateur soluble, Interféron-gamma, IFN- γ . C'est ce même messenger, qui est mesuré, lors du test de dépistage de la tuberculose, IGRA, dosage des IFN- γ dans le sang totale, témoin de l'infection tuberculeuse (au même titre que l'IDR à la tuberculine).

Question sous-jacente : le dosage de ce taux, proportionnel à l'expression de ces protéines, serait-il un indicateur de la virulence de l'infection ?

Jusqu'à présent aucun plasmide n'a pu être mis en évidence chez ce bacille.

Toute population de *Mycobacterium tuberculosis* comprend une faible proportion de mutants naturels (10^{-6} à 10^{-8}), déjà résistants aux thérapeutiques, avant toute mise en contact.

La résistance aux antituberculeux provient de la sélection de mutants résistants, dont le support génétique a été récemment identifié pour les antituberculeux majeurs, et ouvre des perspectives d'avenir prometteuses, en matière de diagnostic et de traitement. [7]

2.4. *Mycobacterium bovis*

Responsable de la tuberculose bovine, *Mycobacterium bovis* appartient aux espèces du « complexe *tuberculosis* » et peut être pathogène pour l'homme et d'autres espèces animales. Sa transmission peut se faire principalement par ingestion de lait de vaches infectées ou par voie aérienne, lors de contact avec des animaux malades. La transmission interhumaine est exceptionnelle. Cette affection se rencontre surtout dans les pays où la surveillance du bétail est insuffisante.

Le diagnostic et le traitement des infections à *M. bovis* sont similaires à ceux rencontrés dans la tuberculose, dues à *M. tuberculosis*. [8]

La prévention de cette pathologie repose sur la pasteurisation obligatoire du lait et l'abattage systématique et obligatoire des bovidés positifs à la tuberculine.

Mycobacterium bovis présente les mêmes caractères généraux que le genre *Mycobacterium* auquel il appartient. Ce bacille pousse sur milieu de Löwenstein-Jensen, mais croît plus lentement que le bacille de Koch, en 4 à 6 semaines. De plus, les colonies obtenues diffèrent de par leur aspect : elles sont petites, blanches, brillantes et lisses, dites « dysgoniques ». Elles se distinguent également de *Mycobacterium tuberculosis* de par leurs caractères biochimiques : niacine négative, nitrate négative et micro-aérophile. [7]

2.5. *Mycobacterium africanum*

Cette mycobactérie possède des caractères cultureux et biochimiques intermédiaires entre *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium bovis*. Elle est retrouvée dans 20 à 40% des cas de tuberculose en Afrique de l'Ouest et Centrale, à l'origine de son appellation, ce qui comporte un intérêt épidémiologique.

Sa culture est plus lente que le bacille de Koch, elle croît en 3 à 6 semaines sur milieu de Löwenstein-Jensen, et les colonies obtenues apparaissent rondes, mates, de couleur crème et granuleuses. [5]

3. La tuberculose

3.1. Transmission

La tuberculose est une maladie infectieuse, chronique et contagieuse. Sa transmission est interhumaine directe, et s'effectue principalement par voie aérienne, et plus rarement par voie digestive ou transtégumentaire. La persistance de malades dans la population constitue un réservoir infectieux, représentant un risque d'expansion de la maladie. Elle est à l'origine de stratégies et recommandations de dépistage et de prévention, dont le but est d'endiguer la diffusion de la tuberculose. [8]

Seules les formes de tuberculose présentant des lésions ouvertes sur l'extérieur sont contagieuses ; c'est essentiellement le cas des tuberculoses pulmonaires ; surtout lorsque des bacilles sont retrouvés dans les prélèvements par un examen microscopique direct. [10]

Mycobacterium tuberculosis est transmis par émission d'aérosols de microgouttelettes de mucus dans l'air, lors d'expectorations d'un malade contagieux, c'est-à-dire bacillifère (positif à l'examen microscopique direct).

Lorsqu'une tuberculose pulmonaire est excavée, les bacilles tuberculeux extracellulaires (provenant des foyers caséux liquéfiés et des cavernes) sont éliminés dans l'air par les malades toussant, éternuant, parlant...etc. Un éternuement peut libérer de 20 à 40 000 bacilles de Koch. La probabilité pour un patient bacillifère de contaminer son entourage est estimée entre 25 et 80%. Une personne atteinte de tuberculose pulmonaire active peut contaminer de 10 à 15 personnes par an voire plus, si aucun traitement n'est établi. [10]

Ces particules vectrices, de 0,5 à 5µm de diamètre, sont nommées « gouttelettes de Flügge ». Elles contiennent en leur sein 1 à 10 bacilles tuberculeux ; quantité suffisante pour qu'un individu immunocompétent, sans contact préalable avec la bactérie, soit contaminé.

Ces gouttelettes vont se dessécher rapidement pour être réduites à leur plus simple appareil, un noyau de condensation, « droplet-nucléi de Wells ». Sous cette forme, elles sont capables de rester plusieurs heures (>6 heures) en suspension dans l'air et ne seront pas éliminées par une ventilation classique.

Elles seront ainsi inhalées par les personnes à proximité. Les plus petites d'entre elles (0,5 à 3µm) ne seront pas évacuées par le tapis muco-ciliaire de l'arbre bronchique, ce qui leur permettra de traverser l'appareil respiratoire et d'atteindre les alvéoles pulmonaires, préférentiellement dans les parties postérieures des lobes apicaux des poumons. [11]

A ce niveau, les bacilles tuberculeux seront phagocytés par les cellules de l'immunité innée (macrophages, cellules dendritiques, polynucléaires neutrophiles...), aboutissant à la formation d'un foyer infectieux primaire, appelé chancre d'inoculation.

Ce premier contact de l'organisme avec le Bacille de Koch représente la primo-infection.

Le risque de transmission dépend d'un certain nombre de facteurs :

- le nombre de particules émises (expectorations riches en bacilles),
- la durée d'exposition (longue et répétée),
- la ventilation (atmosphère confinée),
- la virulence intrinsèque de la bactérie,
- l'état immunitaire du sujet receveur (âges extrêmes de la vie <5ans, >75ans, immunodéficience, VIH, maladies chroniques, diabète, traitements immunosuppresseurs...).

3.2. Pouvoir pathogène

Après pénétration du bacille dans l'organisme, 4 évolutions sont possibles :

- la progression d'emblée vers une tuberculose maladie,
- la progression différée vers une tuberculose maladie,
- le maintien d'une infection latente,
- l'élimination complète du bacille, (70% des individus immunocompétents) [12]

Après avoir été exposés au bacille tuberculeux, un certain nombre de personnes vont être infectées. La probabilité pour un individu immunocompétent, non vacciné d'être infecté par le bacille est estimée à environ 30%. [13]

Suite à cette primo-infection, seulement 10% des individus infectés développeront une tuberculose-maladie au cours de leur vie, le plus souvent dans les premières années suivant ce contage. On distingue donc l'infection de la maladie. [10]

Ainsi dans 90% des cas, l'infection est maîtrisée en 3 à 9 semaines, par la réponse immunitaire du sujet infecté [14]. Les bacilles tuberculeux sont contenus dans les cellules phagocytaires, au sein de structures anatomo-pathognomiques multicellulaires : les granulomes. Les mycobactéries y survivent, piégées à l'état quiescent, leur métabolisme et leur mode réplicatif étant ralenti ; ils sont dits « en dormance » [12]. Cet équilibre entre le système immunitaire de l'hôte et les bacilles est caractéristique d'une phase de latence, pouvant durer des mois voire plusieurs années. C'est l'infection tuberculeuse latente (ITL).

L'OMS estime à environ 1/3 de la population mondiale, le nombre d'individus infectés.

Dans 10% des cas, l'infection n'est pas maîtrisée par la réponse immunitaire mise en place ; celle-ci étant dépassée ou inadaptée. Les individus infectés par *Mycobacterium tuberculosis* développeront la maladie au cours de leur vie, après une phase de latence plus ou moins longue ; le risque diminuant avec le temps. L'altération du système immunitaire provoque une perte de contrôle de l'équilibre hôte-bactéries, celles-ci échappent aux mécanismes de défense immunitaires et reprennent leur multiplication, provoquant le passage d'une ITL à une infection tuberculeuse active, dite tuberculose-maladie. On parle de réactivation endogène, par baisse de l'immunité.

Une réactivation exogène de l'infection peut être possible, bien que très rare, induite par une autre souche de mycobactéries. [15]

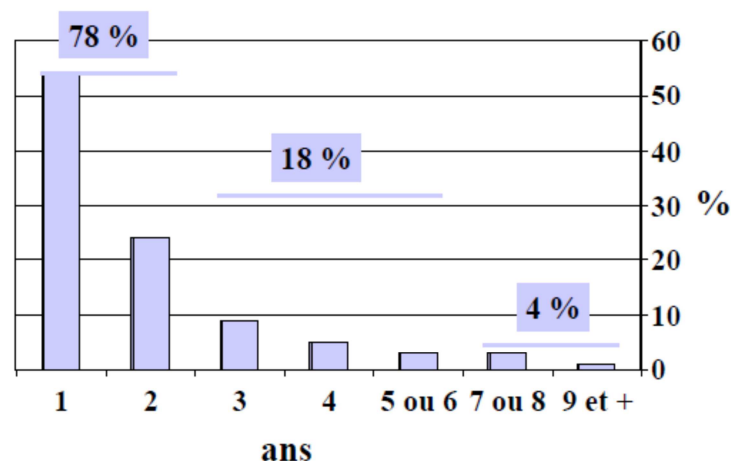


Figure 10: Distribution du délai (ans) de survenue de la tuberculose maladie après infection (Programme national de lutte contre la tuberculose 2007-2009)

Différents facteurs augmentent le risque d'évoluer vers une tuberculose maladie : [11]

- immunodéficience pathologique : VIH,
- immunodéficience thérapeutique : traitements immunosuppresseifs : anti-TNF α , corticothérapie systémique longue, en cas de maladies auto-immunes, greffes...,
- âge : enfants de moins de 5ans, personnes âgées,
- diabète, insuffisance rénale chronique hémodialysés,
- tabagisme, éthylisme, toxicomanies, malnutrition...

La virulence intrinsèque de la souche peut également être un facteur de progression vers une tuberculose maladie.

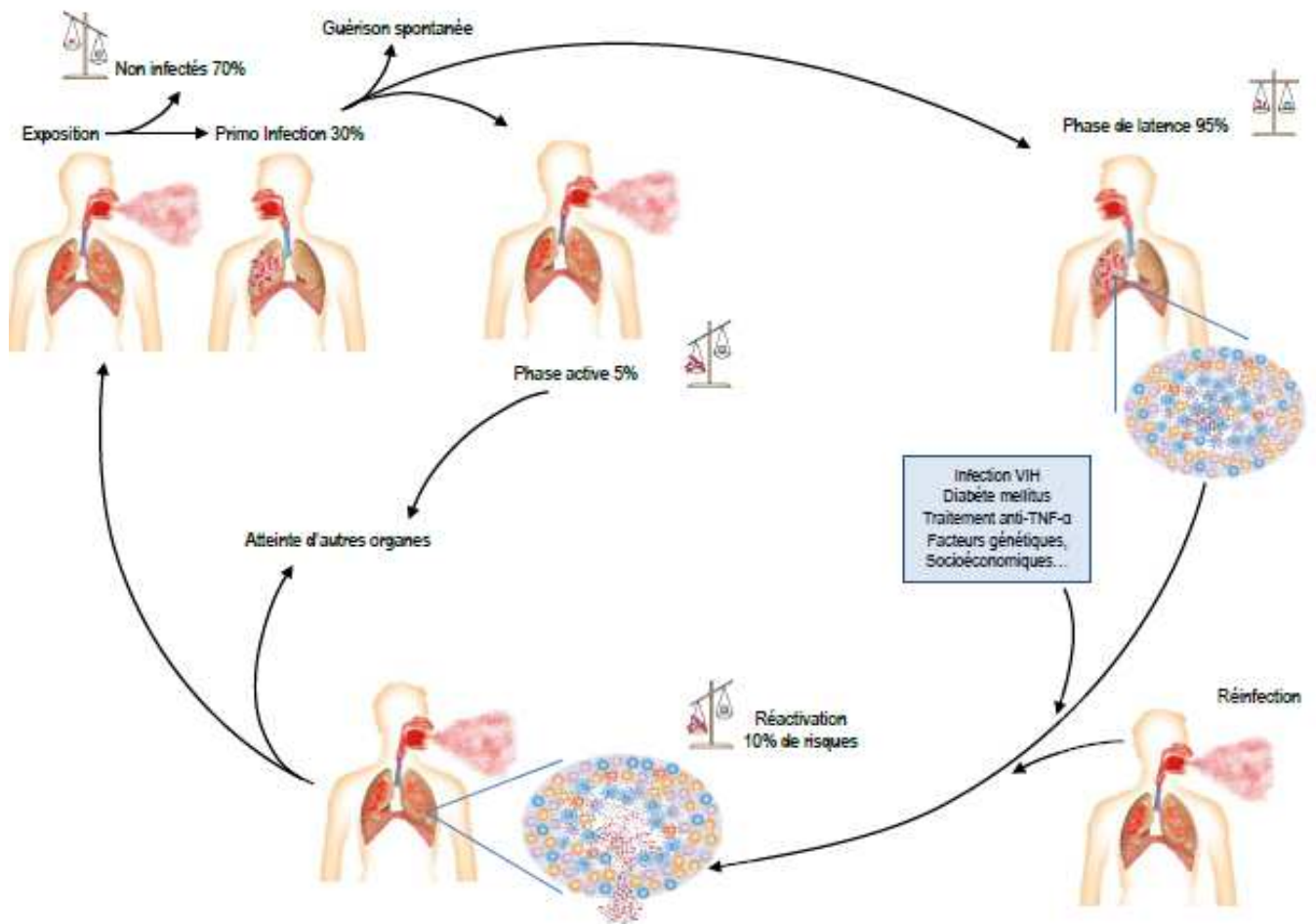


Figure 11 : Pathogénèse du bacille tuberculeux
(Centre pour le contrôle et la prévention des maladies)

3.3. Aspect clinique

3.3.1. L'infection tuberculeuse latente

Elle est le plus souvent asymptomatique et non contagieuse. Le sujet n'est pas malade, il ne présente pas de signes cliniques, bactériologiques, ni radiologiques. Cette ITL est uniquement traduite par une hypersensibilité à la tuberculine, et par la mise en place d'une immunité adaptative spécifique, à médiation cellulaire.

Elle est mise en évidence lors du test intradermique à la tuberculine, IDR, ou « Test de Mantoux » ; et/ou par dosage d'interféron gamma dans le sang, IGRA.

Sur le plan histologique, l'entité anatomo-pathogénomique représentative est le granulome tuberculeux : nodule épithélio-gigantocellulaire à centre nécrotique caséux, ou en voie de sclérose [12]. Il est visible dans certains cas, sur radiographie du thorax.

Les particularités cliniques et histologiques de cette ITL résultent de l'équilibre existant entre les facteurs de virulence du bacille tuberculeux (paroi riche en lipides, enzymes protectrices du stress oxydatif...) et les moyens de défense mis en jeu par l'hôte (coopération cellulaire, relai entre immunité innée et acquise). [6]

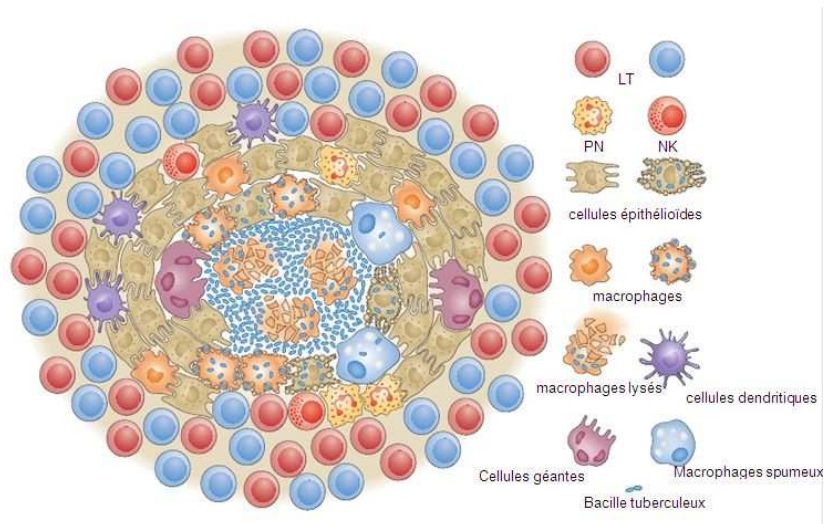


Figure 12 : Organisation du granulome tuberculeux
(Ramakrishnan 2009)

Le granulome contient en son centre des macrophages infectés ou activés, des cellules épithélioïdes, des cellules géantes multinucléées, ou de Langhans, des cellules de l'immunité (cellules dendritiques, polynucléaires, lymphocytes), entourant un centre de nécrose caséuse contenant des bacilles de Koch. Une couronne de lymphocytes et de fibroblastes entoure cette structure dynamique, formant une capsule, pouvant se calcifier.

3.3.2. La tuberculose maladie

Elle est l'expression d'une inaptitude du système immunitaire à maîtriser l'infection. 10% des individus basculeront vers une tuberculose maladie au cours de leur vie, et pour 80% des cas dans les 2 premières années suivant le contagement.

Suite à une baisse de l'immunité, ou si la mise en place de la réponse immunitaire adaptative est trop longue ou inefficace, l'équilibre hôte/bacille ne sera pas établi ou sera rompu, faisant basculer l'individu d'une ITL à une tuberculose active. Les bacilles et macrophages infectés seront disséminés dans l'organisme, par voies sanguines et lymphatiques, provoquant des lésions secondaires.

- Localisations pulmonaires [3] [14]

Dans la majorité des cas, 75%, ces lésions affectent préférentiellement les poumons, du fait du caractère aérobique de *Mycobacterium tuberculosis*, et de son mode de propagation, provoquant une tuberculose pulmonaire. Ces localisations pulmonaires sont les plus dangereuses sur le plan épidémiologique, car responsables de la transmission du bacille ; l'individu atteint sera donc contagieux pour son entourage.

Les symptômes cliniques de la tuberculose s'installent progressivement et persistent plus de 3 semaines. Ils sont peu évocateurs et peuvent être classés comme systémiques ou spécifiques des organes atteints. [16]

Les symptômes généraux classiques non spécifiques :

- altération de l'état général : Asthénie, anorexie, malaises, amaigrissement (la perte de poids pouvant être ≥ 10 kg dans les cas graves),
- fièvre avec pics vespéraux,
- sueurs nocturnes.

Les signes cliniques respiratoires spécifiques :

- toux +/- productive et fréquente,
- douleurs thoraciques,
- dyspnée,
- dans 10% des cas, hémoptysie ;

Dans 1/3 des cas, le diagnostic de la tuberculose pulmonaire se fait à l'occasion d'une hospitalisation pour d'autres motifs, du fait de la faiblesse du tableau clinique.

La radiographie du thorax reste l'examen incontournable. Elle permet de mettre en évidence des lésions typiques, siégeant préférentiellement dans les segments postérieurs des lobes supérieurs ou dans les segments apicaux des lobes postérieurs, (zones les plus oxygénées du poumon) et ceci même en l'absence de signes cliniques :

- des nodules,
- des cavernes contenant une grande quantité de bacilles de Koch (10^8)
- des infiltrats, et épanchements ;

Une dissémination bronchogène ou hémato-gène est possible en cas de nécrose de ces lésions exsudatives et d'excavation.

Des adénopathies satellites, hilaires, ou médiastinales peuvent être associées.

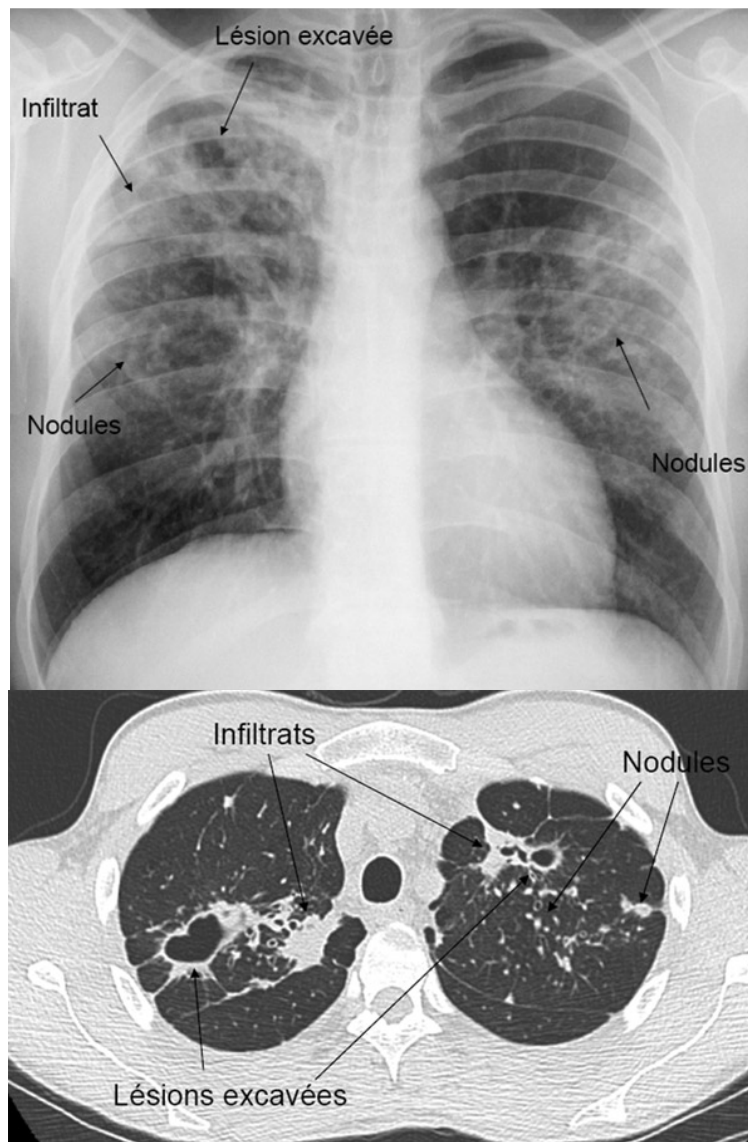


Figure 13 : Radiographie et TDM du thorax : Tuberculose pulmonaire commune (Respir.com)

- Localisations extra-pulmonaires

Elles sont généralement pauvres en bacille et sont responsables de formes invalidantes ou gravissimes. Le plus souvent, elles sont retrouvées chez le sujet immunodéprimé, âgé ou encore d'origine étrangère ; et représentent environ 25% des tuberculoses déclarées. [3]

Les localisations les plus fréquentes sont les atteintes ganglionnaires, ostéo-articulaires (maladie de Pott), pleuro-péricardiques, méningées, urogénitales...etc.

Les symptômes seront divers et variés en fonction du ou des sites atteints, sur une trame de fond systémique peu spécifique (AEG, fièvre, sueurs).

Le substratum anatomique de ces lésions est le même : le granulome tuberculeux et surtout sa caséification. [7]

- Localisations disséminées

Une dissémination systémique hémotogène et/ou lymphocytaire des bacilles est possible, pouvant ainsi atteindre plusieurs organes. Elle est à l'origine de la tuberculose miliaire, ou miliaire tuberculeuse. C'est un cas d'extrême urgence, le pronostic vital étant très sévèrement engagé. Elle est plus fréquemment retrouvée chez l'individu âgé, ou immunodéprimé, également chez les jeunes enfants (< 2 ans). [6]

La symptomatologie est non spécifique et trompeuse, généralement associée à une anergie tuberculique. Les signes généraux étant une AEG sévère, une forte fièvre, une toux persistante, voire un syndrome de détresse respiratoire. Ce tableau est souvent associé à une atteinte hépatosplénique ou méningée.

L'aspect radiologique est typique, il est défini par la présence de micro-nodules diffus de 1 à 3 µm de diamètre, de répartition homogène dans le parenchyme pulmonaire, en grain de mil. [6]

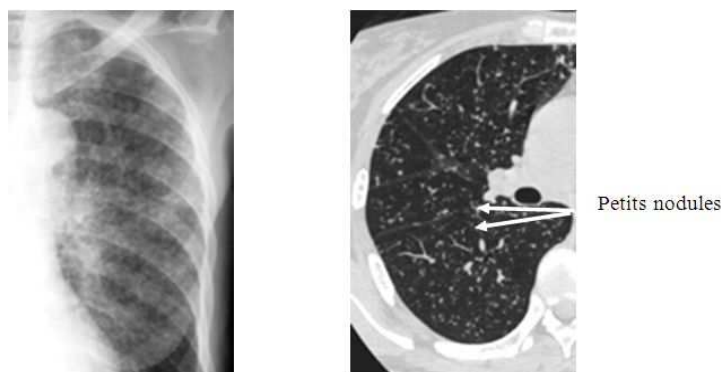


Figure 14 : Radio du thorax et coupe TDM : Miliaire Tuberculeuse
(respir.com)

- Evolution

Du fait de la lenteur de multiplication du bacille (> 20h), la progression de la tuberculose et l'apparition des symptômes sont lentes. Cependant la propagation hématogène et lymphatique des bacilles provoque des atteintes multifocales et disséminées. Des complications vitales peuvent survenir en l'absence de traitement.

C'est le cas de la méningite tuberculeuse et tuberculose miliaire, formes graves de tuberculose, au taux de mortalité élevé, affectant le plus souvent les jeunes enfants (<2ans) ou adolescents (12 à 15ans), ainsi que les personnes âgées (> 75 ans) et les immunodéprimés.

L'évolution spontanée de la tuberculose pulmonaire commune, en l'absence de tout traitement, comporte 3 possibilités dans les 2ans suivant le début de la maladie :

- 50% des malades meurent,
- 25% guérissent avec des séquelles fonctionnelles,
- 25% développent une forme chronique [10].

Des formes pneumoniques systémiques disséminées peuvent évoluer, avec expansion des lésions exsudatives, liquéfaction des tissus parenchymateux, jusqu'à leur nécrose, progressant vers une destruction complète du lobe pulmonaire, laissant place à des cavités. La destruction est suivie de fibrose cicatricielle. Ce qui peut aboutir à un syndrome de détresse respiratoire aigu, voire une insuffisance respiratoire chronique.

La régression des foyers parenchymateux est lente ; de 6 mois à 2 ans pour une résolution complète ; voire plus encore pour les adénopathies.

Sous traitement, l'évolution de la maladie est favorable, la contagiosité diminue rapidement, en 2 à 3 semaines, et la résolution des anomalies radiologiques plus lente est écourtée à 2 ou 3 mois. Il peut cependant persister des séquelles fonctionnelles sévères : cicatrices et nodules calcifiés, séquelles fibreuses, atélectasies cicatricielles, sténose bronchique, bronchectasies localisées ou diffuses, emphysème paracatriciel...avec insuffisance respiratoire chronique. Une chirurgie peut être requise. [6]

3.4. Physiopathologie

A l'issue du contage tuberculeux, dès lors que le bacille de Koch pénètre les alvéoles pulmonaires, il est reconnu grâce à certains constituants de sa paroi par les cellules immunitaires. L'hôte déclenche une réponse immunitaire innée : c'est la première barrière de défense non spécifique à un agent pathogène. Les cellules qui interviennent ont des fonctions de sentinelles afin de :

- détecter les pathogènes, de signaler, recruter par l'intermédiaire de médiateurs solubles d'autres populations cellulaires participant à cette immunité innée,
- de tenter de les détruire via leurs activités microbicides,
- et d'induire la réponse immunitaire adaptative à travers la présentation antigénique.

La réponse immunitaire innée à une infection par *Mycobacterium tuberculosis* débute par la phagocytose des bacilles tuberculeux par les cellules immunitaires présentes sur place, majoritairement les macrophages alvéolaires. Une fois activés, ces derniers vont sécréter des médiateurs solubles : cytokines ou interleukines (IL-12 et TNF- α) et chimiokines. Ces molécules sont essentielles à la mise en place des processus cellulaires et à l'attraction d'autres populations cellulaires telles que les polynucléaires neutrophiles (PMN), les monocytes, les cellules dendritiques (DC) et plus tardivement les cellules Natural Killer (NK). Ces cellules une fois recrutées, vont s'accumuler sur le site d'infection pour tenter d'éliminer le pathogène.

Sur place, les PMN agissent sur les mycobactéries en les phagocytant. De par leur fonction de dégranulation, ils vont permettre la libération dans le milieu extracellulaire de facteurs antimicrobiens et pro-inflammatoires.

Les cellules NK, quant à elles, sont capables d'induire la mort des cellules infectées par exocytose de granules cytolytiques ou en induisant l'apoptose.

Quant à eux, les DC font le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. En effet, outre leur fonction de phagocytose, ce sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Elles ont la capacité de migrer jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires afin de présenter les antigènes aux Lymphocytes T, intervenant dans l'immunité adaptative à médiation cellulaire.

L'induction de l'inflammation permet aux macrophages infectés d'activer les DC et de potentialiser leur capacité phagocytaire en induisant l'augmentation de leurs récepteurs de surface, par l'intermédiaire de médiateurs solubles.

Une fois internalisés, les bacilles tuberculeux sont dégradés ; les fragments peptidiques qui en résultent sont présentés à la surface des DC grâce au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Environ une dizaine de jours après l'inoculation, les CPA vont migrer jusqu'aux ganglions satellites (hilaires et médiastinaux). Les DC emprunteront la voie lymphatique et les PMN, la circulation sanguine. Cette dissémination hématogène et lymphatique est à l'origine des formes extra-pulmonaires voire disséminée de tuberculose.

Dans ces relais ganglionnaires, ils vont interagir avec les lymphocytes T naïfs, dans le but de provoquer leur différenciation et leur expansion clonale. La migration des DC et la différenciation induite des LT dans les ganglions satellites se font sous la dépendance de l'interleukine IL-12.

Les DC présentent les antigènes peptidiques aux LT CD4 via le CMH-II, et aux LT CD8 via le CMH-I ; ainsi que des antigènes lipidiques aux LT Natural Killer (LTNK) via le CD1. Cette présentation permet la différenciation des LT en cellules spécifiques d'antigènes mycobactériens. Le délai de maturation sera d'une quinzaine de jours.

Ainsi les LT CD4 immatures se différencient en plusieurs lignées : les LT CD4+ Th1, et les LT CD4+Th2.

Les LT CD4+ Th2 sont impliqués dans les processus anti-inflammatoires et sont à l'origine de la réponse immunitaire adaptative humorale, mais n'interviennent peu ou pas dans la réaction immunitaire anti tuberculeuse. En effet, lors de la primo-infection ou de l'ITL peu d'antigènes bactériens sont relargués par les macrophages, d'où une faible réponse humorale spécifique. Plus tardivement, il est possible de voir apparaître des anticorps dont certains seront dirigés contre une région DosR du génome bactérien.

Les LT CD4+ Th1, quant à eux, sont impliqués dans une réponse immunitaire pro-inflammatoire, essentielle à la lutte contre *M. tuberculosis*. En effet, ils sécrètent des médiateurs solubles, comme de l'IFN- γ , du TNF- α et de l'IL-2.

Par présentation croisée, via le CMH-I, les DC activent les LT CD8+, qui sont des cellules cytolytiques, lysant les macrophages infectés et inefficaces ; ils synthétisent également de l'IFN- γ .

IFN- γ et TNF- α présentent une synergie d'action permettant l'activation des mécanismes bactéricides des macrophages, et le recrutement des cellules mononuclées circulantes.

L'activation des macrophages nécessitent en plus de la présence de ces 2 messagers, du cholécalciférol. Son hydroxylation en calcitriol a pour conséquence d'induire la synthèse de composés toxiques oxygénés et azotés, de peptides anti-infectieux (cathélicidine)... conférant leur caractère antimicrobiens aux macrophages. [17]

IL-2 est un facteur de croissance lymphocytaire, induisant la multiplication et la différenciation des sous-populations de LT, notamment en lymphocytes T « helper » Th1, LT cytotoxiques et LT mémoires à longue durée de vie.

TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire, sécrétée par les cellules de l'immunité : macrophages, monocytes, LT, LB, NK... Un de ses récepteurs, le TNFR-1 est synthétisé sous l'effet de stimuli bactériens. Cette cytokine augmente la capacité de phagocytose et de destruction bactérienne des cellules. Elle induit l'apoptose des macrophages et PMN infectés. Acteur clé de la réponse inflammatoire, elle est essentielle à la formation du granulome. [18]

Ainsi, les pathologies diminuant le nombre de CD4+ (infection par le VIH), le taux de TNF- α (traitements des pathologies auto-immunes) augmentent considérablement le risque de développer une tuberculose.

L'IFN- γ est une cytokine pro-inflammatoire majeure, elle a un rôle pivot dans l'activation des macrophages, leur conférant une activité bactéricide, et dans le recrutement cellulaire. Paradoxalement, elle peut aussi participer à la propagation de l'infection. En excès, son effet immunopathologique prend l'ascendant, provoquant destruction cellulaire, cavitation...tant de facteurs favorisant la dissémination du bacille. IFN- γ est la clé de voute de la réponse inflammatoire.

Remarque est faite que son taux de synthèse est corrélé au taux de production des protéines ESAT-6 et CFP-10 des mycobactéries (protéines antigéniques impliquées dans la virulence de la souche mycobactérienne). [19]

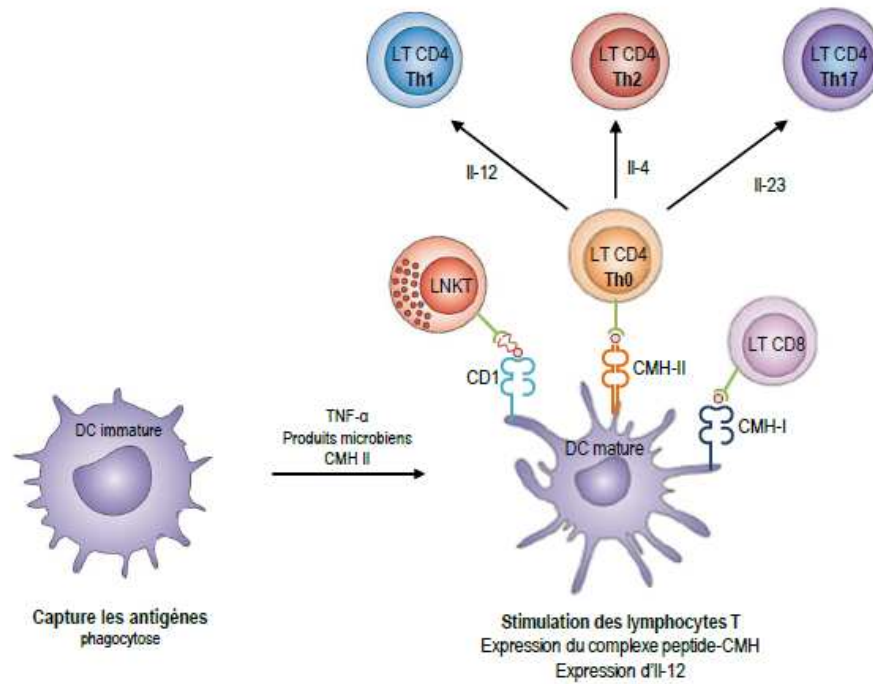


Figure 15 : présentation antigénique et différenciation lymphocytaire (Passemar, 2013)

Une fois différenciées, toutes ces cellules vont atteindre le site d'infection, en 2 à 10 semaines, pour être effectrices et orchestrer la réponse inflammatoire, anti-infectieuse. Il s'agit d'une réponse immunitaire adaptative à médiation cellulaire lymphocytaire, à prédominance Th1. C'est à ce moment, que les sujets tuberculeux seront dépistables par test d'hypersensibilité à la tuberculine ou dosage d'IFN- γ dans le sang.

La mise en place de cette immunité adaptative se fait dans des délais relativement longs en comparaison à d'autres pathogènes. En effet, chez l'homme, elle n'est décelable que plus d'un mois après l'exposition aux mycobactéries. Il faut de 4 à 6 semaines, au système immunitaire pour recruter des LT spécifiques de l'antigène. Ce laps de temps est incompressible, une disponibilité précoce de LT CD4+ n'affecte pas la croissance mycobactérienne. Il peut même parfois être augmenté par la mise en place de mécanismes subversifs développés par *Mycobacterium tuberculosis*.

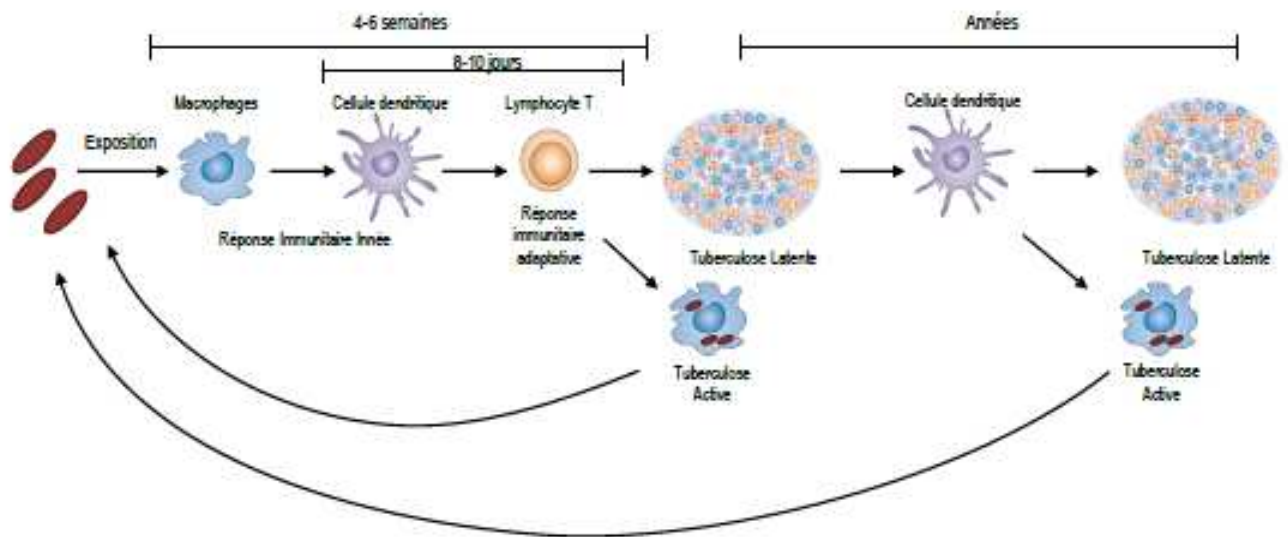


Figure 16 : Chronologie de l'immunité antituberculeuse
(Passemar, 2013)

Parallèlement, l'induction retardée de la réponse immunitaire spécifique, permet aux bacilles de survivre et de continuer à se multiplier dans les poumons et les ganglions relais. En effet, en plus de retarder la mise en place de l'immunité adaptative, une autre des particularités du bacille de Koch est qu'il possède des facteurs de virulence, lui permettant de survivre et de désamorcer les mécanismes bactéricides mis en place par les cellules phagocytaires, notamment la fusion phagolysosomiale.

Certains bacilles vont donc déjouer la phagocytose, et pouvoir se multiplier au sein des macrophages infectés, provoquant leurs morts. Ces cellules seront, à leur tour, phagocytées par des macrophages activés et des lymphocytes nouvellement recrutés sur le site de l'infection, par l'action d'IFN- γ . Cette succession de cycle de multiplication intracellulaire des mycobactéries, et de mort cellulaire induite, aboutie à la formation d'une masse critique, formant la lésion initiale pulmonaire, le granulome primaire. Son rôle est de maîtriser l'infection, en isolant les bacilles et en contenant leur multiplication.

Le macrophage est une cellule clé à l'immunopathologie de la tuberculose, siège de la multiplication des bacilles, nécessaire à la propagation et à l'initiation de l'infection, alors qu'il constitue la première barrière de la défense immunitaire. [15]

L'infiltration tardive (4 à 6 semaine après contagé) du granulome par les CD4+ et les CD8+, aboutie à la formation complète du granulome, plus large, plus organisé pour contenir l'infection : le granulome tuberculeux, à centre caséux, entité anatomo-pathognomique de la tuberculose et stade ultime de la réponse immunitaire adaptative.

En effet, l'intervention de ces cellules spécialisées va provoquer la lyse des macrophages infectés, créant ce centre de nécrose caséuse, aux propriétés anaérobies et au pH acide, lui conférant un pouvoir bactéricide ; véritable témoin de l'intervention de l'immunité adaptative. [20]

La même réaction inflammatoire se produit au niveau des ganglions lymphatiques correspondant à l'alvéole infectée pour contrôler la multiplication bactérienne.

Les bacilles tuberculeux se retrouvent isolés, en confinement au sein de cette entité créée par le système immunitaire de l'hôte, ils ne sont pas pour autant détruits, mais « végètent », en état de dormance, leur mode répliatif étant ralenti. L'infection est ainsi contenue. Cet état d'équilibre entre la multiplication bactérienne et la réponse immunitaire est caractéristique d'une période de latence plus ou moins longue, véritable « statu quo immunitaire » : l'infection tuberculeuse latente (ITL). Pour la grande majorité des individus, la croissance bactérienne est maîtrisée à cette étape. La dissémination secondaire est observée dans 10% des cas.

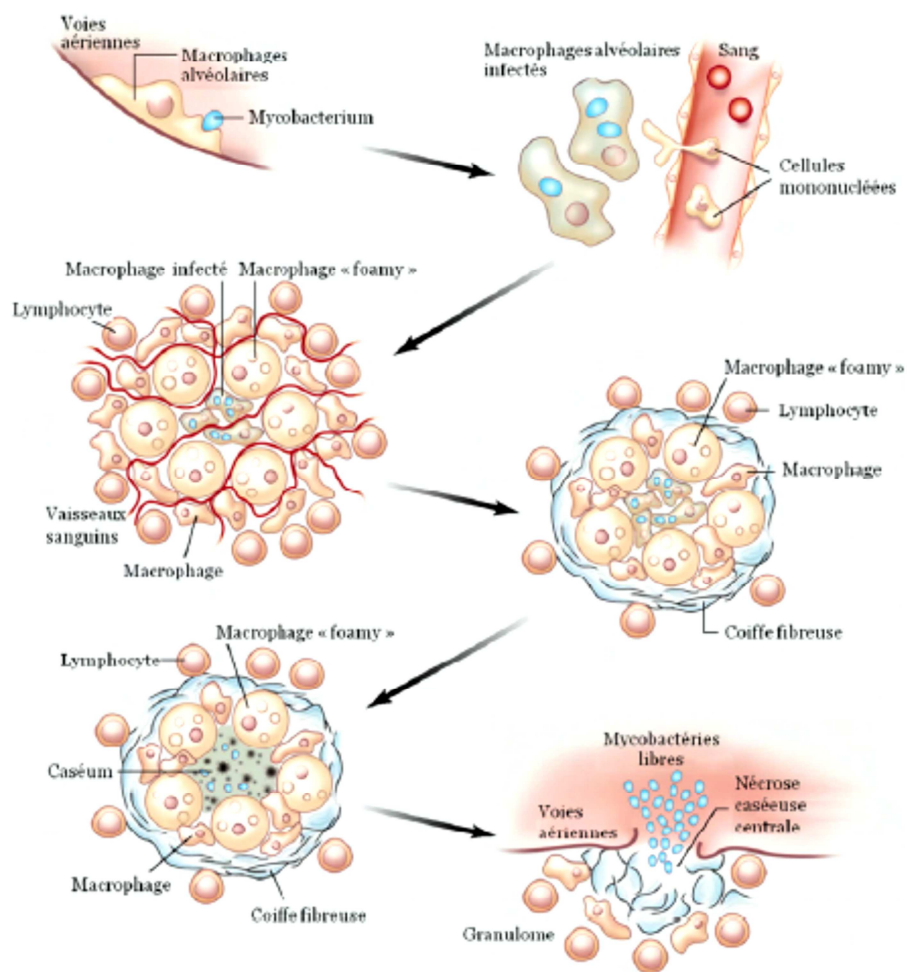


Figure 17 : cycle infectieux de *Mycobacterium tuberculosis*
(Russell et al., 2010.)

Jusqu'à présent, cette organisation cellulaire était considérée comme principalement bénéfique à l'hôte, permettant au système immunitaire de contenir l'infection ; mais *Mycobacterium tuberculosis* en tire également un certain profit.

En effet, le granulome permet aux mycobactéries de survivre au sein d'une niche cellulaire, hors de portée des mécanismes microbicides. [15]

De par sa structure dynamique, où entrent des cellules immunitaires activées, nouvellement recrutées et meurent des phagocytes dépassés, le granulome permet également aux bacilles de se propager de cellules en cellules.

A nouveaux, les facteurs de virulence que sont les protéines ESAT-6 et CFP10, interviendraient dans le taux de recrutement des macrophages au niveau de la structure granulomateuse.

Les mycobactéries ne subiraient donc pas la formation du granulome mais y contribueraient et en bénéficieraient.

Il en est de même pour la phase de latence, elle n'est pas juste la conséquence de la réponse immunitaire, mais un état induit par le bacille. Celui-ci aurait la capacité de s'adapter à un environnement hostile, acide et anaérobie, grâce à un système génétique à 2 composantes DosR/DosS. Son expression est induite par des stimuli environnementaux tels que l'hypoxie, la présence de radicaux libres oxygénés et azotés, NO et CO... Stimuli retrouvés au centre du granulome et au sein des macrophages. Une fois, ces cellules épuisées, ces mécanismes immuns affaiblis, l'environnement redevenu favorable, permet l'expression des gènes Rpf, permettant la reprise de la multiplication des bacilles tuberculeux.

Le bacille est ainsi capable de moduler son environnement, pour le détourner à son avantage, y survivre et s'y multiplier. [21]

Dans 10% des cas, le système immunitaire de l'hôte peut être fragilisé, entraînant une réactivation de la croissance mycobactérienne, ainsi qu'une déstructuration du centre du granulome. Le sujet bascule dans une tuberculose maladie. La nécrose caséuse s'accumule dans le granulome et se ramollit, ce qui aboutit à son élimination et à la liquéfaction des tissus, formant une caverne pulmonaire. Cette cavitation peut s'ouvrir sur une bronche, formant une lésion ouverte. Cette excavation a pour conséquence de libérer les bacilles tuberculeux et d'intensifier leur multiplication, au contact de l'oxygène. Ils ensementeront ainsi d'autres territoires (localisations pulmonaires ou extrapulmonaires), et surtout contamineront l'entourage au contact du patient par dissémination aérienne, à l'occasion d'expectorations de ce dernier.

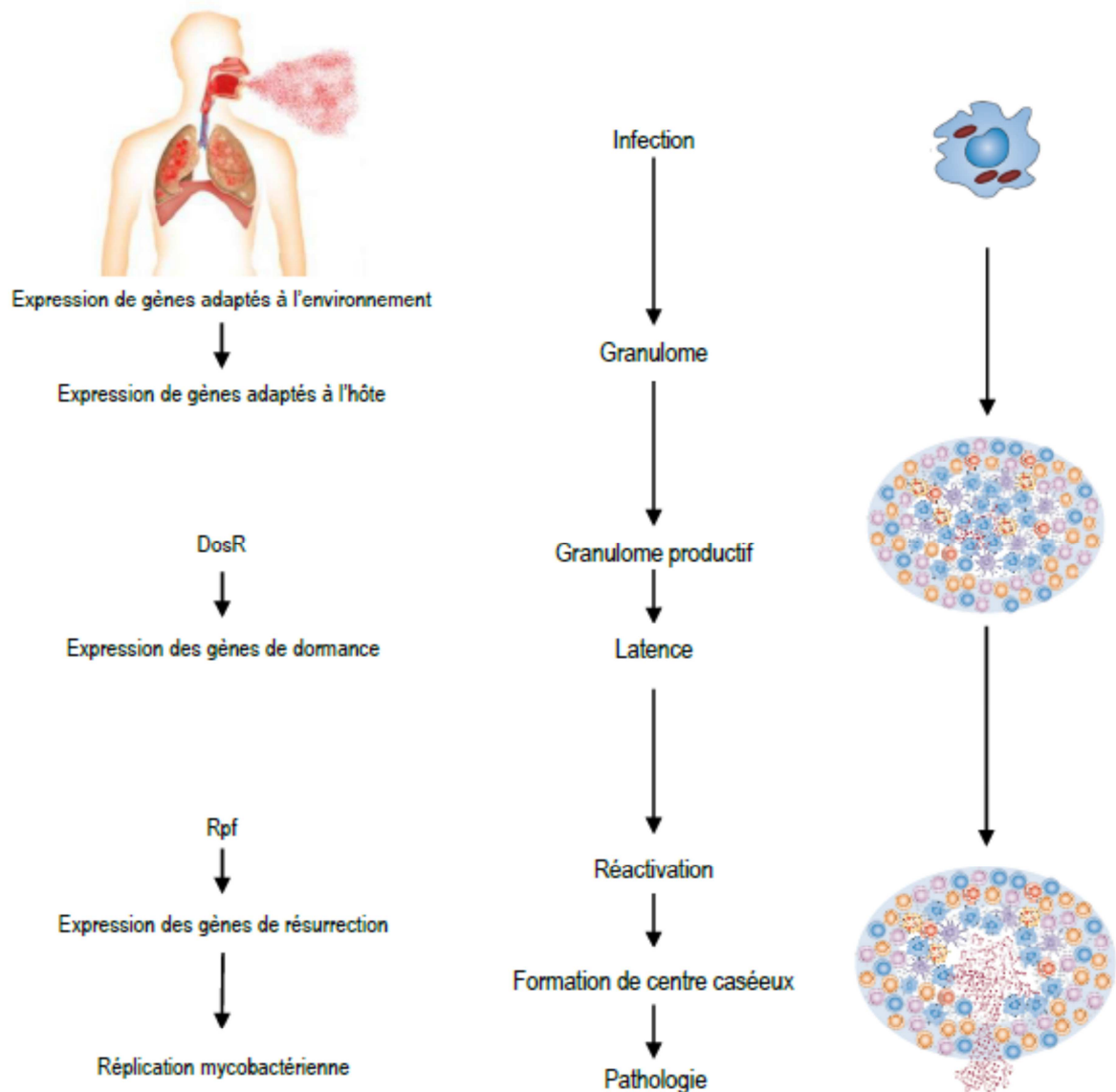


Figure 18 : Relation *Mycobacterium tuberculosis* et granulome
(Passemar, 2013)

L'immunité anti tuberculeuse est un processus complexe, faisant intervenir 3 types cellulaires majeurs ; les macrophages, les LT CD4+ Th1 et les LT CD8+. Ils interagissent entre eux, par l'intermédiaire de messagers solubles, les principaux étant IL-12, IFN- γ et TNF- α . La boucle IL-12/IFN- γ s'établissant entre les macrophages et les LT CD4 joue un rôle d'effecteur central. Le tout s'organisant autour d'une structure pathognomique dynamique : le granulome tuberculeux, dont le but est de contenir la multiplication bactérienne et ainsi de maîtriser l'infection.

4. Diagnostic de la tuberculose

La lutte contre la tuberculose est fondée sur le dépistage et le diagnostic précoce des cas, surtout contagieux, la prise en charge des malades (avec un traitement adapté et efficacement mené) et les enquêtes autour des cas (à la recherche de cas secondaires et du cas source). [22]

La stratégie de l'OMS s'axe sur un dépistage des plus actif, précoce et ciblé sur les populations à risque de développer la maladie, ainsi que sur l'identification des cas résistants au traitement, afin de contrôler, d'éradiquer la maladie et de limiter la transmission et l'émergence de tuberculoses résistantes. [23]

Ces dernières décennies, de grandes avancées ont été faites dans ce sens, grâce à l'avènement des techniques de biologie moléculaire (amplification génétique, séquençage automatisé), permettant au clinicien de poser un diagnostic plus rapide et plus précis et de proposer un traitement sur mesure aux malades.

4.1. Interrogatoire du patient

Face à un tableau clinique peu révélateur, l'interrogatoire du patient reste l'étape incontournable prédéterminant le diagnostic. Il doit s'enquérir des conditions socio-économiques du patient, du terrain sous-jacent, des traitements en cours pouvant interférer.

L'interrogatoire doit permettre au praticien de se renseigner :

- sur le profil du patient, à savoir sa tranche d'âge, son sexe, sa profession, son ethnie, son pays d'origine ...
- sur le mode et les conditions de vie de ce dernier, le contexte dans lequel il évolue et les communautés fréquentées : collectivité, migrants, nomadisme, univers carcéral...
- sur le profil socio-psychologique : marginalité, éthylisme, addiction, usage de drogue IV, tabagisme, problèmes psychologiques suivis ou non...
- sur l'existence de pathologies ou traitements associés : VIH, MAI, traitements immunosuppresseurs, corticothérapie, anti-TNF α , diabète, cancers...
- sur l'anamnèse de la maladie, contexte épidémiologique (notion de contagé, voyage en zone endémique dans les deux années précédentes), antécédents de traitements antituberculeux, existence d'une vaccination préalable, présentation d'un tableau clinique et fréquence des symptômes respiratoires ou généraux...

4.2. Diagnostic direct : diagnostic de la tuberculose maladie

Le diagnostic bactériologique classique de la tuberculose maladie est basé sur l'examen microscopique, la culture de *Mycobacterium tuberculosis*, l'identification par méthodes moléculaires ou biochimiques des bacilles obtenus et les tests de sensibilité aux antituberculeux. Les arguments cliniques, radiologiques et histologiques n'étant pas spécifiques de la tuberculose, la mise en évidence du bacille reste indispensable pour établir un diagnostic définitif. Dans un but diagnostique, clinique et épidémiologique, l'isolement de la souche est toujours suivi par une identification de celle-ci et par une étude systématique de la sensibilité aux antituberculeux majeurs pour les mycobactéries du complexe *tuberculosis*.

4.2.1. Echantillonnage

4.2.1.1. Prélèvements

La condition « *sine qua non* » à ce recueil d'échantillons est l'asepsie ; en dépend l'efficacité de la recherche du bacille et la validité du diagnostic. Le prélèvement doit s'effectuer à l'aide de récipients stériles, fermés hermétiquement, et à usage unique. Le transport au laboratoire doit se faire le plus rapidement possible (moins de 24h), l'échantillon peut être conservé au réfrigérateur à 4°C, maximum 72h.

Tous les organes peuvent être le siège d'une infection à mycobactéries, mais 85% des prélèvements ont une origine broncho-pulmonaire. Dans ce cas, les expectorations spontanées sont recueillies après un effort de toux le matin au lever. A noter que les sécrétions nasopharyngées et salivaires ne constituent pas du matériel échantillonnable, mais doivent provenir d'une toux productive ramenant les productions bronchiques profondes.

Du fait de l'émission intermittente de bacilles dans la tuberculose, le recueil d'échantillons doit être répété 3 jours consécutifs et traités séparément, dans le but d'augmenter la sensibilité des examens bactériologiques. Cependant les nouvelles recommandations de l'OMS tendent à diminuer ces prélèvements à 2 jours consécutifs.

Pour les patients présentant des difficultés à émettre des crachats, plusieurs alternatives sont envisageables ; la méthode de l'expectoration induite consiste à associer la kinésithérapie et l'inhalation d'aérosol d'eau tiède salée (NaCl 10%), un lavage broncho alvéolaire peut être effectué, de même qu'un tubage gastrique ou une aspiration suite à une fibroscopie bronchique.

Pour les formes extra pulmonaires, d'autres prélèvements peuvent être réalisés sur les liquides pleuraux, articulaires, céphalorachidiens, les urines, le sang... Des biopsies et ponctions peuvent également être envisagées.

Il est important de rappeler que les prélèvements doivent être effectués dans de bonnes conditions d'hygiène et suivant les bonnes pratiques communes à l'ensemble des techniques réalisées, dans le but d'assurer la sécurité du personnel face à un pathogène contagieux.

Des règles de sécurité strictes relatives à la bonne exécution des analyses de biologies médicales doivent être observées lors du traitement des échantillons cliniques, de la manipulation des cultures pour réaliser l'identification et l'antibiogramme : récipients fermés hermétiquement, observation des règles d'acheminement pour les substances infectieuses, manipulations sous des postes de sécurité microbiologique PSM, port de masque, de gants et de lunettes de protection, tenues adéquates, travail en atmosphère renouvelée...

4.2.1.2. Fluidification/Décontamination

Du fait de leur provenance (lésions ouvertes), les échantillons bronchiques sont de nature polymicrobienne. Il est donc nécessaire de réaliser une décontamination, après homogénéisation par fluidification, du matériel ; le but étant d'éliminer la flore commensale de manière à ne pas masquer la croissance des mycobactéries, relativement lente. [5]

Le matériel considéré comme stérile, tel que le sang, le LCR, ou les prélèvements provenant de lésions fermées (ponction, biopsie) sont directementensemencés après centrifugation, sans décontamination préalable.

Cette décontamination est possible grâce au caractère résistant des mycobactéries face aux agents chimiques, tels que les acides, bases, antiseptiques.

La technique la plus utilisée associe l'action décontaminante de la soude à l'action mucolytique de la N-acétyl-Cystéine.

4.2.1.3. Centrifugation

La centrifugation permet d'obtenir un culot concentré, à partir duquel des frottis ou des mises en culture pourront être réalisés.

4.2.2. Examen microscopique direct, EM

Les espèces du genre *Mycobacterium* sont difficilement colorées par la coloration de Gram. Les deux techniques de coloration existantes reposent sur leur propriété d'acido-alcool-résistance.

L'examen direct après coloration de Ziehl-Neelsen (solution alcoolique de fuchsine basique phéniquée) laisse apparaître les mycobactéries en rouge vif sur fond bleu. Cette technique est utilisée pour de petites séries et à la confirmation à l'auramine.

La coloration à l'auramine nécessite l'utilisation d'un microscope à fluorescence, dévoilant à l'objectif $\times 25$ des bacilles fluorescents jaune-vert sur fond rouge. Chaque frottis positif devra être contrôlé en recolorant la même lame par la méthode de Ziehl-Neelsen.

Récemment, l'apparition des microscopes à LED a supplanté les microscopes à lampe à mercure. Ils sont moins coûteux, plus robustes et tout aussi performants.

Un frotti est considéré comme négatif, BAAR-, après au moins 15 minutes d'observation sur lame par la méthode de Ziehl-Neelsen (après examen de 300 champs) et au moins 5 minutes par la technique à l'auramine. Cette dernière réduit considérablement le temps de lecture, permet d'éliminer rapidement les frottis négatifs et permet d'effectuer de grandes séries.

L'examen microscopique direct ne permet pas de distinguer les espèces du genre *Mycobacterium*, témoignant uniquement de la présence et de la densité de BAAR. Les résultats obtenus sont exprimés en nombre de bacilles/frotti ou /champs.

Il a une spécificité très élevée, voisine de 100%, mais la sensibilité est faible : le prélèvement doit contenir environ 10^5 BAAR/ml pour que la probabilité de positivité de l'examen soit supérieure à 95%. La sensibilité varie également en fonction du type de prélèvement : 10-20% pour les prélèvements extra-pulmonaires et 65% pour les pulmonaires. De ce fait, un EM- ne permet pas d'exclure le diagnostic de tuberculose.

Cependant, l'examen microscopique direct reste une étape incontournable dans le diagnostic de la tuberculose maladie. La présence de bacilles dans des prélèvements respiratoires indique que le patient est bacillifère, donc contagieux. Ce résultat doit être transmis sans délai au service clinique en vue de l'instauration d'un traitement antituberculeux et de la prise immédiate de mesures d'isolement. De même, l'absence de BAAR (généralement 3 semaines après initiation du traitement) à l'examen direct de 2 à 3 prélèvements consécutifs est la condition nécessaire à la levée de l'isolement du patient.

L'instauration d'un système de contrôle de qualité dans les laboratoires de microscopie a permis d'améliorer ce diagnostic, ainsi en 2007, l'OMS recommandait 2 prélèvements au lieu de 3 et en 2009, 2 prélèvements successifs le même jour. [24]

En 2010, en France, 49% des tuberculoses pulmonaires étaient bacillifères, EM+.

4.2.3. Culture

La culture reste la méthode de référence pour la mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis*, car c'est la méthode la plus sensible, le seuil de détection étant de 10 à 10² bacilles/ml d'échantillons biologiques. Mais les délais de positivité, et corollairement le diagnostic bactériologique et l'instauration d'un traitement sont plus longs.

En France, il s'écoule généralement 3 mois entre l'apparition des premiers symptômes et l'établissement d'un diagnostic.

Les mycobactéries ne poussent pas sur milieux usuels, elles ont des exigences nutritives particulières. Elles nécessitent des milieux spécifiques enrichis et des conditions strictes (t°C entre 30 et 45°C, aérobiose et pH optimal à 6,7), du fait de leur croissance lente. Leur temps de division est d'environ 20 heures.

L'association d'un milieu liquide à des milieux solides est recommandée.

- Milieux solides

Le milieu recommandé par l'UICTMR pour l'ensemencement est le milieu de Löwenstein-Jensen. C'est un milieu enrichi, contenant de l'albumine d'œuf, de la fécule de pomme de terre, des sels minéraux, de la glycérine, du vert de malachite (antiseptique). L'observation des cultures se fait une fois par semaine et ce pendant 8 semaines.

Sur milieu solide, les cultures se positivent en 2 à 6 semaines.

- Milieux gélosés semi-synthétiques

Ces milieux ont l'avantage d'avoir une sensibilité supérieure par rapport aux milieux à l'œuf, la croissance des mycobactéries étant plus rapide, permettant ainsi un dépistage précoce. Cependant la détection des colonies de *M. tuberculosis* est moins évidente, l'observation étant plus difficile, les colonies étant sèches, plates et rugueuses.

Exemple : Les milieux de Middlebrook 7H10 et 7H11, semi-transparents, supplémentés en sels minéraux et facteurs de croissance.

- Milieux liquides

L'avantage de ces milieux est qu'ils peuvent être supplémentés en sels minéraux, éléments lipidiques ou protéiques, facteurs de croissance, antiseptiques, antibiotiques...le but étant d'offrir un milieu de culture des plus favorables à la croissance des mycobactéries. Ils sont également, la plupart du temps couplés à une détection automatique avec incubateurs incorporés. Les délais de positivité sont ainsi réduits de 10 à 14 jours pour *M. tuberculosis*, permettant de raccourcir le temps d'attente du diagnostic bactériologique.

Ils permettent également de mesurer aisément la croissance bactérienne par différentes techniques de détection d'un marqueur témoin : fluorimétrie, colorimétrie, consommation ou production d'un gaz, ou de protéines...

Exemple : le milieu MGIT, supplémenté en antibiotiques pour augmenter la spécificité de la culture, auquel est ajouté un marqueur de fluorescence sensible à la concentration du milieu en oxygène composé. Une diminution de la concentration en O₂, témoin de la croissance des colonies, émet ainsi une fluorescence visible à l'œil nu ou détectable par un automate.

Le milieu Bactec est supplémenté en palmitate marqué au C¹⁴*, marqueur radioactif. La génération de CO₂* dans le milieu, témoin de la consommation de pyruvate pour la croissance des souches, est visualisée par l'émission d'une fluorescence. Cette technique est également utilisée lors des tests de sensibilité aux antibiotiques.

La méthode MB Redox utilise un milieu supplémenté en sel de tetrazolium, indicateur incolore qui, pendant la croissance est réduit en formazan, insoluble, lorsque la pression partielle en oxygène diminue, formant des grains rouge-violet, visibles à l'œil nu.

Les inconvénients de ces techniques sont un coût plus élevé, des temps de manipulation augmentés, d'où un risque de contamination supérieur, et la génération pour certains de déchets radioactifs, plus difficiles à éliminer.

L'utilisation d'un milieu liquide ne peut pas dispenser l'usage d'un milieu solide.

4.2.4. Amplification génique

Pour pallier à la lenteur relative des méthodes de culture, même si celles-ci ont vu leur temps de réponse significativement raccourci avec les cultures en milieu liquide, de nombreuses techniques de détection et d'amplification du génome des mycobactéries de la tuberculose ont été mises au point et commercialisées.

L'amplification génique permet, après extraction du matériel génétique (ADN ou ARN), d'obtenir plus de matériel génique à détecter, en multipliant artificiellement le nombre de copies d'une séquence nucléotidique connue et spécifique du complexe *tuberculosis*. Ce processus est très puissant et rapide, car il s'affranchit du temps de génération des bacilles en ne mettant en œuvre que des réactions enzymatiques. Ces méthodes ont donc la potentialité de détecter et d'identifier spécifiquement les bacilles tuberculeux en quelques heures, directement à partir d'échantillons cliniques, sans culture bactérienne préalable.

Ils sont caractérisés par leur grande sensibilité. En théorie, le seuil de détection est d'une copie d'acide nucléique par échantillon. Leur spécificité est élevée et peut être améliorée par l'utilisation de différentes sondes.

Mais ces tests d'amplification moléculaire (TAM) doivent toujours être associés à une culture et un antibiogramme. Ils permettent une détection et une identification plus rapide des espèces tuberculeuses, et également, lorsqu'ils sont couplés à des sondes, la détection d'éventuelles résistances aux antituberculeux.

Différents procédés d'amplification peuvent être utilisés :

- réaction d'amplification par PCR (Réaction en Chaîne par Polymérisation)
- amplification transcriptionnelle d'ARN
- réaction d'amplification isotherme d'ARN (technique NASBA, LAMP Test)
- PCR en temps réel
- réaction d'amplification par déplacement de brin, SDA,... [25]

Ces tests utilisent des cibles différentes, comme par exemple la séquence d'insertion IS6110, les gènes codant pour l'ARN16S, espaces inter-16-23S, Région de Différence RD1, RD3, RD9, Ag 38KDa, Ag 65KDa...

La sensibilité de ces tests, contrairement à la culture, diffère fortement selon que les prélèvements sont positifs ou négatifs à l'examen microscopique : 98-99% pour les prélèvements à EM+, mais seulement 60-75% pour ceux à EM-.

Ces techniques sont pertinentes pour identifier rapidement les bacilles de la tuberculose dans les prélèvements à EM+ et exclure d'autres espèces mycobactériennes, notamment dans le cas de patients fragilisés, immunodéficients, VIH positifs... [26]

En raison des écarts de sensibilité, elles ne peuvent pas être utilisées pour exclure le diagnostic de tuberculose.

Les résultats des seuls tests d'amplification génique ne peuvent être utilisés seuls comme outils de décision thérapeutique.

Les trousse diagnostiques ne sont pas encore incluses dans la nomenclature des actes biologiques dans ce cas. Elles ne sont validées et recommandées par les fabricants que pour des prélèvements broncho-pulmonaires.

4.2.5. Identification

4.2.5.1. Identification sur critères cultureux et biochimiques

Le caractère BAAR, la vitesse de croissance, l'aspect des colonies, les réactions biochimiques (niacine, catalase thermolabile, nitrate réductase) et de résistances à des agents antibactériens permettent classiquement l'identification des différentes espèces de mycobactéries.

La différenciation des espèces par méthode biochimique nécessite environ 1 mois. Ces délais relativement longs restent le principal inconvénient d'une telle méthode.

| | BAAR | Vitesse de croissance | Aspect des colonies | Catalase | | Nitrate réductase | Niacine | Croissance sur | | | |
|-----------------------|------|-----------------------|---------------------|----------|-----|-------------------|---------|----------------|-----|----|----|
| | | | | 22° | 68° | | | TCH | PZA | CS | Tb |
| <i>M.tuberculosis</i> | + | lente | eugonique | + | - | + | + | + | - | - | - |
| <i>M. bovis</i> | + | lente | dysgonique | + | - | - | - | - | + | - | - |
| <i>M bovis BCG</i> | + | lente | eugonique | + | - | - | - | - | + | + | - |
| <i>M. africanum</i> | + | lente | dysgonique | + | - | V | V | +/- | - | - | - |

BAAR : bacille acido-alcool-résistant, TCH : hydrazide de l'acide thiophène carboxylique, PZA : pyrazinamide, CS : cyclosérine
Tb : thiosemicarbazone, BCG : bacille Calmette-Guérin

Figure 19 : Identification biochimique des mycobactéries du complexe *tuberculosis*.

4.2.5.2. Identification selon des méthodes moléculaires

L'utilisation des méthodes moléculaires a totalement supplanté les méthodes biochimiques. Elles ont toutes comme point commun d'optimiser la lutte contre la tuberculose, elles permettent de diminuer les délais diagnostiques de culture et d'étude des caractères métaboliques relativement longs et de détecter les bacilles résistants aux antituberculeux.

Ces nouveaux outils permettent une détection génomique à partir d'un échantillon (directement sur prélèvement, ou sur culture bactérienne), un diagnostic plus rapide (quelques heures) et la détection d'éventuelles mutations aux antituberculeux.

Ces TAM offrent une excellente sensibilité (voisine de 100%) et une spécificité de l'ordre de 95%. Mais leurs performances chutent de 50 à 70% lorsque ces tests sont appliqués aux prélèvements pauvres en BAAR. [27]

Le seuil de détection théorique de ces TAG est d'une molécule d'ADN ou d'ARN par échantillon.

Ces TAG sont recommandés pour distinguer les bacilles de la tuberculose des autres mycobactéries atypiques, dans les prélèvements à EM+, ce qui est intéressant pour des malades fortement immunodéprimés pour lesquels la probabilité d'une mycobactériose est forte.

- L'hybridation moléculaire sur sondes nucléiques monospécifiques

Elles permettent l'identification des espèces du complexe *tuberculosis* en quelques heures. Elles sont constituées d'une séquence nucléique connue et mises en contact dans des conditions déterminées avec le matériel génétique à analyser.

Le marquage enzymatique ou chimique de la sonde permet d'identifier les hybrides par la détection de la radioactivité, d'une réaction colorimétrique ou de chimioluminescence. [28]

Bien adaptée à l'identification des mycobactéries en culture, ces méthodes ne sont pas adaptées à la détection directe de bacilles dans les prélèvements.

Exemple : Sonde Accuprobe (ARN16S en 3 heures) permettant de différencier *M. tuberculosis* des autres mycobactéries du complexe *tuberculosis*.

- Système de détection après amplification et hybridation sur support solide

Exemple : Sonde INNOLiPA® (séquence intergénique 16-23S à l'aide de 22 sondes spécifiques) permettant d'identifier les 8 espèces mycobactériennes les plus fréquemment rencontrées en laboratoire

GenoType®*Mycobacterium* CM/AS (séquence intergénique 16-23S à l'aide de 17 sondes spécifiques) identifie les bacilles du complexe *tuberculosis* et une quinzaine de mycobactéries non tuberculeuses

GenoType® MTBC (ARN 23S, RD1 et polymorphisme du gène *gyrB*) permet un diagnostic différentiel entre *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. africanum*, *M. microti*. [21]

- La chromatographie en couche mince

La première technique immunochromatographique repose sur la mise en évidence de l'antigène MPT64, protéine incriminée dans la virulence et sécrétée par les bacilles du complexe *tuberculosis*. Elle permet une identification des bacilles tuberculeux en 15 minutes. Des résultats faussement positifs avec *M. bovis* BCG peuvent être rencontrés avec cette technique. Ce test MPT64 Rapid® ne permet pas de distinguer les mycobactéries tuberculeuses entre elles.

Le deuxième test immunochromatographique est réalisé directement sur les urines du patient suspecté de tuberculose et repose sur la détection de lipoarabinomannane (LAM), composant majoritaire de la paroi bactérienne. Ce test peu coûteux, rapide et facile, est réalisé dans les pays en voie de développement à forte incidence de co-infection VIH-tuberculose où il présente une valeur prédictive positive de 80%. Ce groupe de patients montre un grand risque de développer une mycobactériose.

Du fait de sa faible spécificité, ce test ne peut être réalisé en France. [29]

- Spectrométrie de masse

La technique de type MALDI-TOF (*Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight*) permet l'identification des espèces du complexe *tuberculosis*, ainsi que l'identification de la majorité des mycobactéries atypiques à partir des cultures. Depuis peu, couplée avec une technique de PCR multiplex, elle permet également une analyse de polymorphismes génétiques et renseigne sur l'appartenance phylogénétique des souches, à des fins épidémiologiques.

4.2.6. Sensibilité aux antibiotiques

Les bacilles de la tuberculose sont naturellement résistants aux antibiotiques actifs sur la majorité des espèces bactériennes rencontrées, à l'exception des aminosides, des rifamycines et des fluoroquinolones. Leur paroi représente une importante barrière imperméable, principale raison de cette résistance. De plus, les mycobactéries sont des bactéries à croissance intracellulaire, restreignant encore l'éventail des antibiotiques utilisables en thérapeutique. [10]

La résistance acquise aux antibiotiques chez *M. tuberculosis* est toujours liée à des mutations de gènes chromosomiques. Dans une population bactérienne il existe spontanément des bactéries mutantes résistantes aux antituberculeux. Cette proportion de mutants est à l'origine d'échecs thérapeutiques et de l'émergence de souches multi-résistantes.

La réalisation d'un antibiogramme doit être systématique pour tous les nouveaux cas et en cas de rechute ou d'échec de traitement.

Les antituberculeux à éprouver d'emblée sont l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol, antituberculeux majeurs prescrits en 1^{ère} intention. En cas de rechute ou de multi-résistance, les souches sont à adresser au centre de référence afin de déterminer la sensibilité de celles-ci aux antituberculeux de seconde ligne.

4.2.6.1. Méthode phénotypique : méthode des proportions [5]

- Méthode des proportions en milieu solide

Elle est la méthode de référence déterminant la proportion de mutants résistants aux antibiotiques. Elle est effectuée sur milieu de Löwenstein-Jensen, avec incubation 3 semaines à 37°C. Des dilutions de la souche à étudier sont ensemencées sur des milieux témoins (sans antibiotiques) et sur des milieux contenant des antibiotiques.

Les antituberculeux sont incorporés à des concentrations critiques, déterminées et corrélées aux concentrations sériques obtenues chez les patients à des posologies usuelles.

Cette méthode peut être réalisée de manière indirecte, à partir de cultures ou directement sur prélèvements à EM+.

Une lecture précoce est réalisée au 21^{ème} jour, permettant de visualiser les résistances franches, la lecture définitive est faite au 42^{ème} jour par comparaison des tubes témoins et de

ceux supplémentés en antibiotiques ; l'absence de colonie sur les tubes tests contrastant avec la nappe visible sur le tube témoin.

Le nombre de colonies comptées permet de déduire la proportion de bacilles résistants présents dans la souche. Cette dernière est déclarée résistante lorsque la proportion des colonies est supérieure ou égale à 1% pour les antituberculeux majeurs : streptomycine, isoniazide, rifampicine et éthambutol.

Le pyrazinamide est souvent testé en seconde intention, il n'est actif qu'à pH acide, peu favorable à la croissance des cultures. La proportion critique pour cet antituberculeux est de 10%.

- Méthode des proportions en milieu liquide

Elle est analogue à celle sur milieu solide, mais permet de raccourcir les délais de réponse à une dizaine de jours. La mesure de croissance est automatisée ; elle se fait par fluorescence par diminution de pression : méthode BactecMGIT 960.

Cette technique permet d'apprécier la proportion de mutants en mesurant la quantité de CO₂* produite dans le tube témoin et dans les tubes avec antibiotique. La lecture est réalisée entre le 3^{ème} et le 12^{ème} jour en lumière UV à 365nm. Une souche est déclarée sensible à l'antituberculeux concerné, si dans les 48 heures suivant la positivité du témoin, aucune fluorescence n'est détectée. Si une fluorescence apparaît, la souche sera considérée comme résistante à l'antibiotique testé.

En cas de résultats douteux, il est recommandé de réaliser un antibiogramme sur milieu solide, afin de déterminer la proportion exacte de mutants résistants.

4.2.6.2. Méthodes génotypiques

La résistance acquise aux antituberculeux chez *M. tuberculosis* est toujours liée à des mutations chromosomiques. Le séquençage complet du génome d'une souche référence de *M. tuberculosis*H37Rv a permis d'identifier les gènes codant ces mutations.

Ces mutations peuvent ainsi être identifiées selon plusieurs techniques, après amplification de ces gènes ou fragments de gènes, par hybridation avec des sondes oligonucléotidiques, par comparaison de profils électrophorétiques (PCR-SSCP), à l'aide de phages ...

La pertinence de ces tests varie d'un antituberculeux à l'autre en fonction de plusieurs facteurs (état de connaissance des gènes de résistance, nombre et taille des gènes impliqués, impact thérapeutique et difficultés rencontrées lors des tests phénotypiques).

La détection de la résistance à la rifampicine a été l'une des premières, c'est un antituberculeux majeur et plus de 95% des souches résistantes portent une mutation sur un petit fragment de 81 paires de bases sur un même gène *rpoB*.

Il en est de même pour la résistance aux fluoroquinolones, relativement facile à détecter, car 95% des souches résistantes portent une mutation sur un petit fragment de 2 gènes, *gyrA* et *gyrB*.

Le séquençage du gène *pncA* pour la résistance au pyrazinamide est intéressant du fait des grosses difficultés d'interprétation de l'antibiogramme (pH acide) et du fait de son rôle en cas de tuberculose multirésistante. Mais la diversité des mutations répertoriées étant grande pour cet antituberculeux, l'exploitation des résultats reste délicate.

La détection moléculaire de la résistance à l'isoniazide est également difficile du fait du nombre important de gènes impliqués. Sa mise en œuvre a été simplifiée par la trousse GenotypeMTBDRplus détectant plus de 90% des mutations responsables de cette résistance [25].

Ces tests doivent toujours être couplés à une culture et à un antibiogramme classique sur milieu solide.

- Tests d'hybridation inverse sur bandelettes, MTBDR®plus

Ces tests correspondent à une amplification par PCR multiplex d'ADN couplée à une hybridation sur bandelettes et sont utilisés en routine pour l'identification des mycobactéries tuberculeuses, mais aussi pour la détection de la résistance aux antituberculeux.

Le principe repose dans un premier temps sur l'amplification de fractions de gènes codant pour la cible des antituberculeux et dans un second temps sur l'hybridation avec des sondes correspondant aux gènes sauvages ou mutés, présents sur la bandelette.

Les kits commercialisés peuvent être utilisés à partir de cultures ou d'échantillons positifs voire négatifs à l'EM.

En quelques heures (48-72h) et en un seul test le clinicien peut être informé sur la présence du complexe *tuberculosis* et sur la sensibilité aux deux antituberculeux majeurs : isoniazide et rifampicine, avec une sensibilité de détection de 87% et 98% respectivement.

Dans les pays à forte incidence de tuberculose résistante, le test GenoType®MTBDRs/ permet à partir de cultures de détecter la résistance aux antituberculeux de seconde ligne (fluoroquinolones, amikacine et capréomycine) et à l'éthambutol, avec une sensibilité variant de 77% à 92%. [30]

- Test Xpert MTB/RIF®.

Il s'agit d'une PCR en temps réel automatisée permettant la détection dans les prélèvements cliniques des fragments d'ADN du génome des mycobactéries du complexe *tuberculosis* et leur éventuelle résistance à la rifampicine en 2 heures. Ce test automatisé semi-quantitatif permet de réaliser, à la demande, et dans une seule cartouche, les différentes étapes d'extraction, purification, amplification d'ADN, hybridation des sondes et détection multiplex.

Le seuil de détection est de 100 BAAR/échantillon. Sur des prélèvements EM+, la sensibilité est de 98%, mais chute en cas de prélèvements EM- à 68%. Cette technique reste donc moins sensible que la culture et un résultat négatif, en présence d'un échantillon pauci-bacillaire ne permet pas d'exclure une tuberculose. [29]

Mais ce test présente l'avantage d'être simple, rapide, sensible et spécifique pour les prélèvements pulmonaires à microscopie positive, permettant ainsi d'accélérer une prise en charge adéquate des patients bacillifères, en terme d'isolement, mais aussi de traitement antituberculeux si le patient présente des facteurs de risque de tuberculose multirésistante.

L'OMS recommande l'utilisation de ce test comme test initial de diagnostic chez les individus suspectés de tuberculose multirésistante ou de co-infection VIH-tuberculose. Lors du dépistage d'un nouveau cas résistant à la rifampicine, un antibiogramme de confirmation englobant l'isoniazide doit être réalisé.

- Avenir : Les biopuces

Le développement récent de biopuces à ADN, issus de la nanotechnologie, permettant l'hybridation de l'ADN amplifié avec des milliers de sondes greffées sur une petite surface pourrait constituer dans un proche avenir un outil intéressant de détection rapide de la résistance de *M. tuberculosis*. [31]

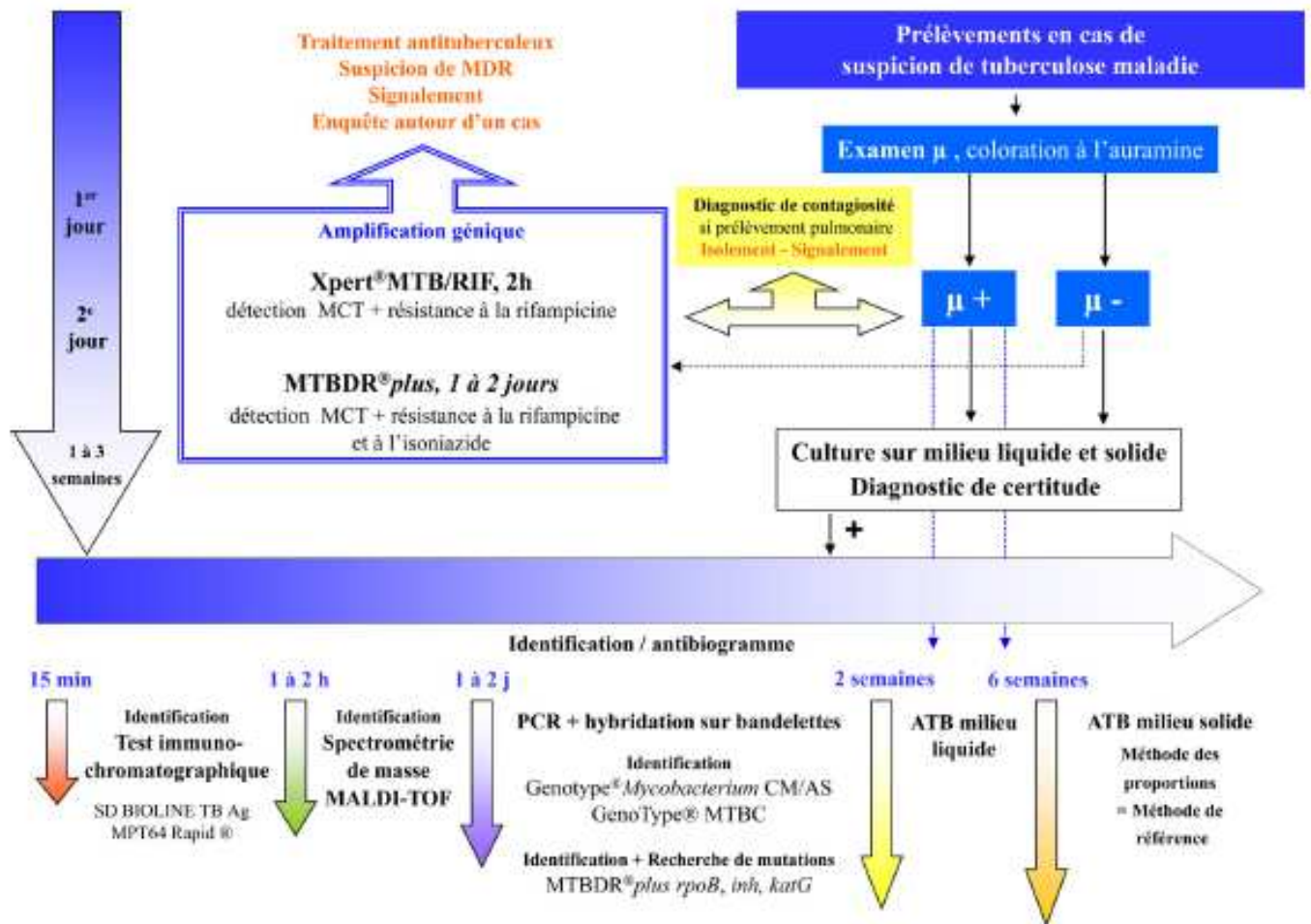


Figure 20 : Algorithme du diagnostic bactériologique de la tuberculose maladie

μ : examen microscopique

(La revue de médecine interne 35, 2014)

4.3. Typage moléculaire

Les méthodes de génotypage sont utilisées comme outil épidémiologique. Elles permettent d'étudier les souches de bacilles tuberculeux chez un même patient, d'évaluer la transmission d'une souche au sein d'une communauté, d'identifier un cas source et rechercher des cas contacts, de suivre la dispersion des souches au niveau mondial ou encore mettre en évidence une contamination croisée en laboratoire. Elles viennent en complément des méthodes épidémiologiques traditionnelles, indispensables.

La méthode de référence est la technique RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*). Elle repose sur la détermination du polymorphisme de longueur des fragments de restriction présentant la séquence d'insertion IS6110.

Elle est basée, après digestion de l'ADN par une enzyme de restriction (endonucléases) et séparation des fragments de chromosomes obtenus par électrophorèse, sur une hybridation avec une sonde spécifique à la séquence d'insertion IS6110.

La comparaison des souches repose sur le nombre d'unités de cette séquence et leur localisation qui varient d'une souche à une autre.

Cette technique est très discriminante (à l'exception des souches portant peu d'IS6110), elle a permis d'identifier des épidémies de tuberculose nosocomiale, des cas de transmission communautaire et grâce à sa standardisation, de constituer une banque internationale de profils d'hybridation et d'étudier ainsi la diffusion de certains clones dans la population mondiale.

Cette méthode est longue et délicate, et est remplacée par des méthodes plus rapides amplifiant des séquences spécifiques du génome.

La méthode de *spoligotyping* repose sur la détection du polymorphisme de séquences répétées de 36 pb : région DR (*Direct Repeat*). Elle consiste à amplifier les zones du génome contenant un grand nombre de ces séquences, qui servent d'amorces à l'amplification, et à évaluer le polymorphisme des séquences situées entre ces régions. Ce polymorphisme est apprécié par la diversité des produits d'amplification qui s'hybrident sur une membrane sur laquelle sont fixées les différentes séquences inter-RD d'une souche de référence. Cette méthode permet également de différencier entre-elles les différentes espèces du complexe *tuberculosis*. [10]

Une autre méthode de typage est aussi basée sur le polymorphisme génique d'éléments répétés, le MIRU-VNTR, (*Variable Number Tandem Repeats of Mycobacterial Interspersed Repetitive Units*). Cette technique explore 12 régions spécifiques du génome présentant des séquences répétées en tandem dont le nombre et la séquence sont variables. Son pouvoir discriminant est suffisant pour réaliser une étude épidémiologique. Cette méthode est actuellement la plus performante car elle permet de typer toutes les souches, y compris celles ayant un faible nombre de copies IS6110. [27]

Dernièrement, une autre technique a été évaluée pour le typage des mycobactéries tuberculeuses (rep-PCR *Diversilab Mycobacterium Tuberculosis Typing* kit). Elle amplifie les régions entre des séquences répétées non codantes du génome et les produits d'amplification sont séparés et analysés dans une puce. La méthode sépare et analyse les fragments amplifiés de différentes tailles et d'intensités de fluorescence variable ; la fluorescence étant proportionnelle à la taille des fragments. [30]

4.4. Diagnostic indirect : diagnostic de l'infection tuberculeuse

Le dépistage et le traitement des personnes présentant une ITL à haut risque de progression vers une tuberculose active, tuberculose maladie, sont deux éléments majeurs des plans de lutte antituberculeuse, en France et dans de nombreuses régions du monde. En effet, ces patients représentant 1/3 de la population mondiale, sont un réservoir de transmission de la maladie, et s'opposent au contrôle de celle-ci. Un traitement préventif de ces sujets infectés non malades diminue le risque de progression vers une tuberculose maladie de près de 90%.

Il n'existe pas de tests indiscutables pour le diagnostic de l'ITL. [32]

4.4.1. Intradermoréaction à la tuberculine, IDR

Après la découverte du bacille tuberculeux en 1882, Robert Koch mit en évidence, une substance protéique « lymphé de Koch » provoquant une réaction cutanée, qu'il nomma la tuberculine. Cette découverte marque une grande avancée en matière de dépistage et de diagnostic de la tuberculose, car elle permet de mettre en évidence « *in vivo* » la réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire, provoquée par un contact antérieur avec *Mycobacterium tuberculosis*.

La méthode de référence dans le monde est l'intradermoréaction à la tuberculine, IDR ou encore Test de Mantoux, mis au point en 1910 ; qui est, depuis plus d'un siècle, un des piliers de la démarche diagnostique de la tuberculose.

La tuberculine utilisée est obtenue à partir de souches de *M. tuberculosis* tuées par la chaleur (souches DPP, dérivés protéiques purifiés). C'est un extrait antigénique composé de plus de 200 antigènes différents portés non seulement par *M. tuberculosis*, *M. bovis BCG* et diverses mycobactéries.

La nature de l'extrait tuberculinique a évolué au cours du temps et selon les pays. La tuberculine de référence de l'OMS est la tuberculine RT23 développée à partir de 7 souches de *M. tuberculosis*. Toute forme de tuberculine commercialisée doit avoir une bonne concordance immunologique avec elle. La seule tuberculine disponible aujourd'hui en France est le Tubertest®.

- Bases immunologiques

En réaction aux antigènes mycobactériens, les phénomènes immunitaires cellulaires et fonctionnels sont liés à l'expansion des lymphocytes T spécifiques et leurs effets cytokiniques et cytotoxiques. [33]

L'injection intradermique d'extrait antigénique provoque une réaction inflammatoire locale avec afflux de polynucléaires, monocytes-macrophages. Cette première réaction précoce survenant aux 6 premières heures est suivie chez les personnes ayant déjà été en contact avec le bacille de Koch, par une 2^{ème} réaction caractérisée par l'afflux de cellules inflammatoires spécialisées, polynucléaires, macrophages, lymphocytes T CD4+, grâce aux cytokines chimiotactiques.

Cette réaction est appelée allergie à la tuberculine, c'est une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. Elle atteint son maximum entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure.

- Principe du test, Tubertest® (0,1ml = 5UI Tuberculine)

Il consiste en une injection strictement intradermique, exsanguine de 0,1ml de tuberculine purifiée, dans le derme, à la face antérieure du tiers moyen de l'avant-bras, à l'aide d'une aiguille courte et biseautée.

L'injection intradermique fait apparaître immédiatement une papule par soulèvement du derme. La distension des pores de la peau lui donne un aspect de « peau d'orange », témoin d'une bonne réalisation technique. La libération locale de lymphokines en réponse à la présence de tuberculine provoque un œdème dans les 24 à 72 heures, dû à l'infiltration localisée par des lymphocytes sensibilisés.

Cliniquement la réaction cutanée d'hypersensibilité se traduit par une papule indurée érythémateuse, voir phlycténulaire si la réaction est importante.

L'induration relevée à la palpation est mesurée transversalement à l'aide d'une règle graduée en millimètres. La lecture se fait à la 72^{ème} heure.

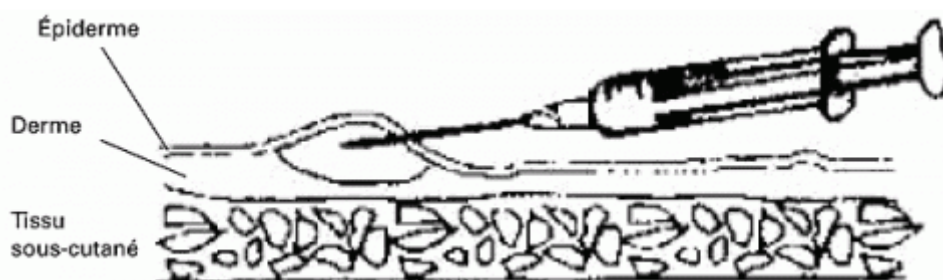


Figure 21 : Injection intradermique à la tuberculine (CSHP)

- Interprétation de l'IDR

Il faut différencier le seuil de positivité (validation du test) des seuils d'interprétation qui sont à confronter au contexte particulier de chaque patient, pour une interprétation adéquate.

En France, le seuil de positivité fixé est \geq à 5mm.

Cette interprétation doit tenir compte du contexte épidémiologique, des paramètres personnels (âge, origine ethnique, contexte clinique, statut immunitaire, antécédents de contagion) et de la nature et concentration de la tuberculine utilisée.

En France, les recommandations du Comité Supérieur d'Hygiène Publique (CSHP), aident à l'interprétation de l'IDR, considéré comme positif dans 3 situations : [34]

- un diamètre d'induration \geq à 15 mm quelque soit le statut vaccinal,
- un diamètre \geq à 10mm si la dernière vaccination par le BCG date d'il y a plus de 10ans,
- un diamètre \geq à 5mm en l'absence de vaccination,

α Chez les patients immunodéprimés

Il existe une altération de l'immunité cellulaire diminuant la réaction d'hypersensibilité retardée. Un diamètre d'induration \geq 5mm laisse envisager une infection tuberculeuse. La positivité de la réaction peut justifier à elle seule un traitement préventif de l'ITL vu le risque élevé de développer une tuberculose-maladie chez ce groupe de patient.

α Chez les patients présentant une forme sévère et évoluée de tuberculose, la réponse cellulaire peut être diminuée voir absente (environ 20 à 30% des cas), du fait de l'internalisation des cellules immunitaires au sein des granulomes.

- Limites de cette méthode [19]

Cette technique nécessite un personnel formé à la technique d'injection intradermique et à la bonne interprétation de l'IDR. Cette interprétation est subjective et observateur-dépendante.

Elle requière également une seconde visite médicale, créant le risque de perte de suivi de certains patients. 30% des patients sont estimés étant non compliants.

Un algorithme décisionnel est nécessaire selon l'origine géographique, l'âge du sujet, son statut vaccinal et la source de contamination.

La spécificité varie entre 35 et 100% selon les populations testées, en France 65% des IDR positives sont liées à la vaccination par le BCG.

L'IDR manque de spécificité, car il existe :

- des faux-négatifs en cas d'immunodépression, d'anergie post-infectieuse virale ou post-vaccinale, aux âges extrêmes de la vie, et au cours de tuberculoses sévères évoluées,
- des faux positifs : réactions croisées avec les sujets vaccinés par le BCG ou infectés par une MNT.

C'est pourquoi, la négativité de l'IDR dans tous les cas, ne permet pas d'exclure la tuberculose-infection ni la tuberculose-maladie. [35]

- Indications des tests tuberculiques

En France, l'utilisation de l'IDR n'est plus recommandée après la vaccination par le BCG (arrêté du 13 juillet 2004) et doit être réservée à la détection des ITL dans les groupes de population à risque de développer une TM.

De nouvelles recommandations ont été rendues par le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France (CSHPF) en 2007.

L'IDR doit être pratiquée :

1. pour vérifier l'absence d'ITL ou de TM avant la primo-vaccination. Toutefois, les nourrissons de moins de 3 mois ne nécessitent pas de tests préalables,
2. dans l'enquête autour de cas de tuberculose,
3. comme aide au diagnostic de la tuberculose,
4. comme test de référence dans le cadre de la surveillance des membres des professions médicales, paramédicales, sanitaires et sociales...

4.4.2. Tests de détection de la production d'IFN- γ , TDIG ou IGRA

Les difficultés inhérentes à l'IDR ont suscité, depuis une dizaine d'années, un vif intérêt pour le développement de tests « *in vitro* » de l'exploration de l'immunité à médiation cellulaire, représentés par les tests de détection de l'interféron, TDIG.

Ces tests sanguins sont fondés sur la réponse des LTh1 circulants à l'infection tuberculeuse. Ils mesurent la quantité d'IFN- γ produite par les cellules T circulantes, en réponse à des antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*. Le relargage élevé de cette cytokine indique une sensibilisation par le bacille de Koch sans faire de distinction entre l'ITL et la tuberculose-maladie.

- Indications de ces tests : [32]

Le Haut Conseil de Santé Publique a été saisi en mars 2009 par la Direction Générale de la Santé afin d'élaborer des recommandations pratiques d'utilisation des tests de détection de la production d'IFN- γ (IGRA, *Interferon Gamma Release Assays*)

1. Pour le diagnostic de l'ITL :

- chez les enfants de plus de 5 ans et les adultes vaccinés par le BCG,
- chez les sujets âgés de plus de 80 ans,
- chez les patients infectés par le VIH,
- chez les patients avant la mise sous traitement par anti-TNF α (risque $\times 20$),
- chez le personnel de santé, il est recommandé de réaliser un test IGRA lors de l'embauche en cas d'IDR ≥ 5 mm,
- chez les migrants, une radio pulmonaire est réalisée à leur entrée en France et un dépistage de l'ITL doit être effectué, un test IGRA permettrait de limiter les perdus de vue contagieux.

2. Pour le diagnostic de la TM

Les tests IGRA ne sont pas indiqués dans le diagnostic de la tuberculose-maladie, ils pourraient toutefois apporter une aide dans certains cas de diagnostic complexe.

3. Dans le suivi de l'efficacité du traitement prophylactique ou curatif administré.

La HAS, après avoir autorisé ces tests en 2006, a émis de nouvelles recommandations en 2011, à savoir que ces tests immunologiques ne doivent être utilisés que pour le seul diagnostic de l'ITL et ceci uniquement dans l'objectif d'un traitement.

Ces tests présentent un marquage CE mais ne sont pas encore inscrits à la nomenclature des actes de biologies médicales.

4.4.2.1. Test Elisa, QuantiféronTB Gold®, QF-TB Gold®

Ce test est réalisé sur sang complet et mesure la quantité d'IFN- γ produite dans le sang total. 3 tubes sont utilisés, un témoin négatif (sans antigènes), un témoin positif (avec un mitogène) jouant un rôle de contrôle interne de la réaction d'activation des lymphocytes T, et un 3^{ème} tube contenant les antigènes spécifiques ESAT-6, CFP10 ainsi que Tb7.7 (antigène également codé par la région RD1). 1ml de sang par tube suffit pour réaliser le test. Ces tubes doivent être adressés au laboratoire dans un délai maximum de 12 heures.

Ces tubes, après incubation 18h à 37°C, sont centrifugés et le surnageant (plasma) sera utilisé pour le dosage de l'IFN- γ libéré, par une méthode immunoenzymatique, ELISA.

4.4.2.2. Test Elispot, T-SPOT.TB®

Ce test utilise les cellules mononuclées circulantes isolées du sang périphérique et procède au comptage des cellules T sécrétrices d'IFN- γ . T-SPOT-TB utilise un nombre fixe et reproductible de cellules.

Cette technique nécessite 10 ml de sang et doit être adressée le plus rapidement possible au laboratoire (maximum 6h). Les cellules mononuclées circulantes (monocytes, LB et LT effectrices et mémoires) seront séparées et mises en contact avec les antigènes ESAT-6 et CFP10 pendant 18 heures. Des témoins négatifs et positifs sont également réalisés. Après plusieurs lavages successifs, un anticorps anti-IFN- γ marqué est ajouté. C'est la technique ELISPOT. Chaque cellule qui formera un spot après ajout du substrat, représente un lymphocyte T produisant à sa périphérie de l'IFN- γ . [36]

Cette technique est plus sensible que le QF-TB Gold, car la mesure de l'IFN- γ produit au contact des lymphocytes T est plus sensible que la mesure de l'IFN- γ libéré dans le plasma.

Mais le test Quantiféron-TB Gold est plus adapté aux enquêtes sur le terrain, notamment dans les pays d'endémie tuberculeuse, nécessitant moins de manipulations.

4.4.2.3. Avantages / Inconvénients de ces tests IGRA

Ces tests sont rapides (moins de 24h), simples, nécessitant un simple prélèvement veineux et une seule visite médicale.

La méthode d'analyse est standardisée, avec un contrôle positif du fonctionnement du système immunitaire. Elle ne dépend plus de l'interprétation d'un observateur, produisant des résultats quantitatifs et objectifs.

Ces tests sont spécifiques de *M. tuberculosis* et offrent une meilleure spécificité et sensibilité que l'IDR. Ils utilisent des antigènes spécifiques tels qu'ESAT-6 et CFP10 codés par la région de différence RD1 du génome de *M. tuberculosis*, absente chez *M. bovis var. BCG* et chez les mycobactéries atypiques.

Ceci explique que le dosage de l'IFN- γ soit plus spécifique que l'IDR, en effet il n'y a pas de réactions croisées dues à la vaccination par le BCG, ou aux infections par les mycobactéries non tuberculeuses.

Petit bémol, il n'existe pas de *gold-standard*, c'est-à-dire aucun outil diagnostique de référence pour l'ITL contre lequel ces tests pourraient être étalonnés. Les performances de ces tests en termes de spécificité et de sensibilité restent difficiles à évaluer.

Un autre point pour ces tests est le délai entre le prélèvement sanguin et la mise en œuvre du dosage d'IFN- γ , qui ne doit pas excéder 12 heures. La durée d'incubation de 18h est également importante pour restreindre la production d'IFN- γ uniquement aux lymphocytes T « effecteurs ». Au-delà de 16 à 24 heures d'incubation, les cellules mémoires vont produire de l'IFN- γ même en l'absence de contact avec *M. tuberculosis*. [37]

Ces tests restent en coût de laboratoire plus élevés que l'IDR, mais ce coût est compensé par l'économie faite par l'absence de nécessité d'une seconde visite médicale. Ils permettent également d'éviter les coûts superflus liés à la réalisation d'autres tests diagnostiques, radio pulmonaires inutiles ou à la mise en route de traitements inutiles.

4.4.3. Comparaisons de ces tests immunologiques

Un test immunologique négatif, que ce soit l'IDR ou les IGRA, ne peut exclure ni une tuberculose-infection, ni une tuberculose-maladie.

Aucun de ces tests ne permet de différencier une infection ancienne d'une infection récente.

Aucun de ces tests, lorsqu'il est positif, ne peut donner d'indication prédictive quant au risque d'évolution vers une tuberculose maladie.

Ces tests sont dépendants de l'état immunitaire du sujet.

| | ELISpot (T-SPOT-TB) | ELISA (QuantiFERON) | IDR |
|------------------------------|---|--------------------------|-----------------------|
| Antigènes | ESAT-6 et CFP-10 | ESAT-6 et CFP-10 (TB7.7) | PPD |
| Contrôles positif et négatif | Oui | Oui | Non |
| Uniformité de la méthode | Oui (nombre de cellules fixe) | Partielle (volume fixe) | Non |
| Effet « booster » | Non | Non | Oui |
| 2 ^e consultation | Non | Non | Oui |
| Délai de rendu du résultat | 16-20 heures | 16-24 heures | 48-72 h |
| Cellules étudiées | Cellules mononucléées sanguines | Sang total | NA |
| Technologie | ELISpot | ELISA | NA |
| Système de lecture | Lecteur ELISpot | Lecteur Elisa | Diamètre d'induration |
| Unités | Nombre de cellules formant des spots IFN γ + | UI/mL d'IFN γ | mm |
| Interprétation | Objective | Objective | Subjective |

CFP-10 : culture filtrate protein 10; ELISA : enzyme linked immunosorbent assay; ELISpot : enzyme linked immunospot; ESAT-6 : early secretory antigenic target 6; IDR : intradermoréaction; NA : non applicable; PPD : purified protein derivative.

Figure 22 : comparaison IGRA et IDR [19]

DEUXIEME PARTIE : PREVENTION ET TRAITEMENT

La lutte contre la tuberculose est basée sur le dépistage et le diagnostic précoce des cas, en particulier contagieux c'est-à-dire bacillifères ; la prise en charge des malades et infectés, avec notamment un traitement adapté et mené à son terme ; les enquêtes, la recherche de cas secondaires et la vaccination par le BCG. [22]

5. Prévention de la tuberculose

Comme dans toute maladie infectieuse, la prévention de celle-ci s'attaque à chacune des étapes du cycle de vie de l'agent pathogène à savoir le réservoir, la transmission et le vecteur. Ainsi la prévention de la tuberculose, maladie à transmission aérienne interhumaine, revient à diminuer le réservoir humain de *M. tuberculosis* et à éviter sa propagation.

La prévention de la transmission peut se résumer en 2 points :

- diminuer le risque de contact potentiel avec le bacille de Koch par des mesures visant le patient contagieux et son entourage,
- diminuer le risque de développer une infection tuberculeuse, en stimulant la réponse immunitaire spécifique grâce à la vaccination par le BCG. [35]

5.1. Mesures préventives de contact

5.1.1. Les patients

La principale mesure de prévention de la transmission est l'isolement précoce avec ou sans hospitalisation du patient contagieux, bacillifère dès la suspicion diagnostic et ceci jusqu'à négativation des expectorations, suite à un traitement adapté.

Autrefois, les sanatoriums étaient destinés à l'isolement et aux traitements des patients tuberculeux.

La contagiosité dépend de plusieurs facteurs : EM positif, localisations des lésions (pulmonaires, pharyngées), intensité et fréquence de la toux, durée des symptômes, mise en route d'un traitement (réduisant rapidement le nombre de bacilles et le volume des sécrétions), prescription d'examens invasifs (augmentant le risque de dissémination par la toux : fibroscopie, aspiration...). La phase de contagiosité maximale persiste de 1 à 3 semaines après la mise en route du traitement.

Le patient contagieux doit être hospitalisé en chambre individuelle fermée, dans une unité dédiée aux tuberculeux et signalée en tant que telle. La chambre doit être bien aérée, ventilée afin d'assurer un renouvellement régulier de l'air (minimum 6 renouvellements d'air/heure). Actuellement les chambres à flux ou à pression négative représentent des moyens efficaces pour éviter la diffusion du germe. De même tout matériel contaminé doit être désinfecté.

Le patient, doit être sensibilisé sur le risque de contamination qu'il représente ; ainsi que son entourage. Il doit limiter ses contacts avec l'extérieur et réduire ses déplacements.

Les patients doivent restés isolés jusqu'à ce qu'ils aient été traités au moins durant 2 à 3 semaines par les agents antituberculeux usuels, temps nécessaire pour obtenir une amélioration clinique, notamment une réduction de la fréquence de la toux et que 3 frottis d'expectorations recueillis à intervalle de 8 à 24 heures aient été négatifs.

Dans le cadre des Précautions Standard, conformément aux recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière, toute personne qui tousse ne doit se couvrir le nez et la bouche, le patient tuberculeux doit ainsi porter un masque en milieu de soin.

5.1.2. L'entourage

Les types de contact avec l'entourage sont à évaluer, pour identifier les cas secondaires éventuels.

En fonction de la proximité, du temps passé avec le cas source, trois catégories de contacts sont définies :

- contact étroit : personnes habitant sous le même toit, ou partageant la même pièce pendant de nombreuses heures par jour (famille, élèves, collègues...),
- contact régulier : personnes partageant régulièrement le même lieu fermé (activités sociales ou sportives effectuées avec le cas source),
- contact occasionnel : personnes partageant occasionnellement le même lieu fermé (fréquentant les mêmes établissements...).

L'entourage étroit doit bénéficier d'une radio du thorax, d'une IDR et d'une consultation médicale à T0 et T3 mois. Un suivi pendant 18 mois est nécessaire, se composant d'une consultation médicale et d'une radio du thorax.

Pour les contacts réguliers et occasionnels, le dépistage se fera par une IDR à T0 et T3mois. [38]

En cas d'IDR positif, un traitement prophylactique pourra être établi, selon le statut immunitaire et vaccinal du cas exposé.

5.1.3. Les professionnels [39]

Une vigilance accrue doit être accordée aux services ayant vocation d'accueillir des malades à risque de tuberculose, en particulier ceux où peuvent émerger des multirésistances. Limiter l'exposition du personnel est une priorité. La remise en vigueur, en France, depuis 1996, de mesures simples et efficaces visant à prévenir le risque de transmission de la tuberculose pulmonaire a permis de contrôler ce risque.

La tuberculose est reconnue comme maladie professionnelle pour les personnels de soins et de laboratoires dans le régime général de la Sécurité sociale (Tableau n° 40). Ce Tableau a été modifié en 1998 afin de prendre en charge, non seulement les tuberculoses-maladie pulmonaires et extra-pulmonaires, mais aussi les primo-infections. [40]

Une surveillance dans le cadre de la médecine du travail a été mise en place, avec la pratique régulière d'IDR et de radio du thorax. [35]

Le risque de contact du personnel soignant avec le BK est évalué en fonction du nombre de cas bacillifères accueillis, du type de patient (risque d'émergence de multirésistances) et des caractéristiques des postes.

Ainsi 3 secteurs de risques ont pu être définis, afin de déterminer la fréquence et les modalités de surveillance.

| Type de risque dans le secteur ^a | |
|---|---|
| Risque élevé | Secteur géographique accueillant au moins 5 tuberculeux bacillifères par an |
| Risque intermédiaire | Secteur géographique accueillant de 2 à 4 tuberculeux bacillifères par an |
| Risque faible | Secteur géographique accueillant au maximum 1 tuberculeux chaque année |

^a On entend par secteur un lieu précis, ce qui correspond à :

- une unité fonctionnelle où sont régulièrement accueillis des usagers (salle d'hospitalisation et non ensemble d'un hôpital ou d'un service) ;
- un laboratoire où des prélèvements potentiellement contaminés par le BK sont manipulés et surtout mis en culture (laboratoire des mycobactéries).

Figure 23 : Classement des secteurs selon le niveau du risque de contamination

(inVS)

Quelque soit le secteur, le personnel médical doit impérativement porter un Appareil de Protection Respiratoire APR de type « pièce faciale filtrante contre les particules FFP » avant l'entrée dans la chambre et ce jusqu'à leur sortie.

Un examen d'embauche, se composant d'une IDR, d'une radiographie du thorax est pratiqué chez tout le personnel travaillant dans des établissements de santé et assimilés, ainsi que chez le personnel hors milieu de santé uniquement lorsque le risque est défini comme élevé.

Dans les secteurs à risque élevé, les expositions peuvent être fréquentes. Le personnel doit être informé des risques et de l'importance de la surveillance, et formé à la maîtrise de ceux-ci : déclarer chaque cas contagieux, appliquer rigoureusement les mesures d'isolement et consulter en cas de symptômes.

Ils feront l'objet d'une surveillance radiologique lors de la 1^{ère} affectation dans l'un de ces secteurs, puis tous les 1-2ans. L'IDR est surveillée tous les 2 ans si l'IDR de référence est \leq à 10mm, et tous les 5 ans si elle est comprise entre 10 et 14mm.

En cas de positivation ou de variation de plus de 10mm du diamètre de l'IDR, un traitement prophylactique est proposé si cette conversion tuberculinique est récente de moins de 2 ans. Si elle date de plus de 2ans, une simple surveillance est recommandée.

Pour les autres secteurs, la pratique de la surveillance se fera selon l'évaluation locale du risque et des caractéristiques des postes concernés par le médecin du travail. Elle se fera au cas par cas, lors de consultation médicale avec prescription éventuelle de radiographie du thorax. Les personnels ayant eu des contacts proches et répétés sans mesures adéquates de protection respiratoire bénéficient d'une évaluation et d'un examen de base (radio+IDR) répété à 3 mois.

En cas de tuberculose professionnelle, une enquête doit être systématiquement menée par la médecine du travail, en collaboration avec le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) et le Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail (CHSCT), dans le but de repérer et corriger d'éventuels dysfonctionnements en matière de prévention, dépister d'autres contaminations, et réaliser une enquête autour du cas. [33]

5.2. Mesures répressives

La tuberculose est une maladie sociale, affectant particulièrement les individus marginalisés, en situation précaire, chez lesquels mauvaise observance voire refus de soin sont fréquents. Ce comportement représente non seulement un danger pour le patient lui-même, mais aussi pour des tiers exposés à un sujet bacillifère.

En France, l'Etat est garant de l'ordre public, préservant tranquillité, sécurité et salubrité, veillant à la protection de la santé publique et de l'environnement, dans le respect de la dignité humaine.

Même si le droit français fait de la lutte antituberculeuse une compétence de l'Etat, aucune disposition du Code de Santé Publique ne prévoit expressément de mesures contraignantes d'isolement ou de soins à l'égard des tuberculeux refusant de se traiter. Cette question doit être abordée sous un angle plus général (menace sanitaire, ou maladies transmissibles), qui prévalent en matière de consentement à l'acte médical dans le Code de Santé Publique (CSP).

L'émergence mondiale de souches multi- voire ultra-résistantes ainsi que sa progression continue font de la tuberculose une menace sanitaire grave ; comme la définit l'OMS, à savoir représentant une menace d'épidémie.

Le CSP prévoit qu' « *en cas de menaces sanitaires graves appelant à des mesures d'urgence, notamment en cas de menace d'épidémie, le ministre de la Santé peut prescrire dans l'intérêt de la santé publique, toute mesure proportionnée aux risques encourus et appropriée aux circonstances de temps et de lieu, afin de prévenir et de limiter les conséquences de cette menace sur la santé de la population.* » (art L.3131-1 du CSP)

Le préfet peut également ordonner l'exécution immédiate de mesures d'hygiène prescrites par le CSP en ce qui concerne la prévention des maladies transmissibles.

L'OMS affirme que « la législation sur les maladies transmissibles et la réglementation applicable à la tuberculose peuvent limiter le droit à la liberté de mouvement (isolement, quarantaine), à l'autonomie et à l'auto-administration (dépistage et traitement obligatoires) et à la sphère privée (recherche des contacts). » [41]

Ainsi des mesures individuelles contraignantes pouvant être attentatoires aux droits fondamentaux et aux libertés publiques peuvent être prises par arrêté ministériel en cas de risque sanitaire menaçant la santé d'autrui telles que :

- le confinement de personnes susceptibles d'être contagieuses, par des mesures de quarantaine, d'isolement ou d'interdiction de circulation ;
- l'obligation de soins par un traitement coercitif dans le but de limiter les risques de propagation d'une épidémie : vaccinations et soins obligatoires, hospitalisations forcées...

De telles mesures ont été appliquées, en 2010, dans les Alpes Maritimes, à un patient atteint de tuberculose ultra-résistante et refusant toute prise en charge sanitaire. Elles ont permis la mise en demeure du sujet d'observer les soins prescrits, ainsi qu'un isolement septique contraint.

Cette opposition du malade faisant courir un risque grave à autrui, a été assimilée administrativement à une menace sanitaire grave, et a justifié la décision du préfet de procéder aux mesures d'urgence incombant à cette situation, donnant lieu au confinement du malade par périodes de 15 jours maximum.

Les mesures de confinement prescrites par le préfet après avis de l'ARS, doivent fixer la durée et le lieu de confinement. Dans le cas où les examens médicaux permettent d'établir que l'état de la santé de la personne ne fait plus courir un risque de contamination à la population (amélioration clinique, apyrexie et EM négatif), il est mis fin sans délai à la mesure.

5.3. La vaccination par le bacille de Camille et Guérin

La vaccination reste le moyen de lutte le plus efficace contre les maladies infectieuses.

Un vaccin est une « préparation antigénique permettant d'induire chez l'individu vacciné une réponse immunitaire capable, en cas d'exposition ultérieure à l'agent infectant, d'éviter la survenue de la maladie et d'en atténuer les manifestations cliniques. » (Pilly 2012). La Pharmacopée européenne (PE, 6^e édition, 2007) définit les vaccins comme « ayant la propriété de créer chez l'homme une immunité active spécifique contre l'agent infectant ou la toxine, ou l'antigène élaboré par celui-ci. Il doit être démontré qu'ils possèdent une activité immunogène acceptable chez l'homme lorsqu'ils sont administrés selon le programme de vaccination préconisé. » [10]

Les fondements de la vaccination par le BCG reposent sur le phénomène de Koch, distinguant la réaction allergique de la réaction immunitaire.

En 1890, Robert Koch constate que la ré-inoculation de bacilles tuberculeux à un cobaye déjà inoculé n'est pas suivie des mêmes lésions que la primo-infection. En effet, la seconde inoculation se traduit par une violente réaction au site d'injection en 72 heures environ, alors qu'elle apparaissait beaucoup plus tardivement après le 1^{er} contact (environ 3-4 semaines), ce qui correspond à la réaction allergique ou hypersensibilité tuberculeuse, signant la primo-infection. Cette réaction est exploitée par le test intradermique à la tuberculine.

De même, Robert Koch s'aperçoit que ces lésions inflammatoires précoces ont tendance à guérir spontanément, alors que les lésions induites par la primo-infection persistaient jusqu'à la mort du cobaye. Ceci témoigne d'une immunité de surinfection acquise, préservant de l'évolution vers une tuberculose-maladie. Le BCG reproduit artificiellement cette réaction immunitaire.

5.3.1. Historique

C'est au début du XX^{ème} siècle, qu'Albert Calmette (1863-1933) docteur en Médecine, directeur de l'institut Pasteur à Paris, et Camille Guérin (1872-1961) docteur vétérinaire, établissent que l'immunité antituberculeuse est fonction de la présence de quelques bacilles vivants, peu virulents, dans l'organisme.

En effet, le BCG est un vaccin vivant atténué bactérien ; l'effet protecteur ne s'exerçant que s'il est administré sous forme vivante.

Ainsi, en 1908, ils isolent une souche de *M. bovis*, agent pathogène responsable de la tuberculose bovine, provenant d'une lésion de mammite tuberculeuse sur une vache infectée. Après mise en culture et repiquages successifs sur une pomme de terre cuite biliée et glycélinée, les souches obtenues sont régulièrement injectées à des animaux (cobayes, lapins, veaux...). L'observation est faite que ces ensemencements n'altéraient aucun des caractères principaux de la souche, en dehors de sa pathogénicité, qui en était diminuée. Ce n'est qu'au bout du 232^e passage, après 13 années de travaux, qu'ils réussirent à obtenir un isolât stable, inoffensif, avirulent, mais également protecteur face à une souche pathogène ; et que l'immunisation chez l'homme a pu avoir lieu. [42]

En 1921, le professeur Weill-Halle réalisa la première vaccination d'un nouveau-né de mère tuberculeuse. L'enfant, bien que vivant dans un environnement très contagieux, ne contracta pas la maladie et survécut. Le BCG fut alors administré à un nombre croissant d'enfants, puis d'adultes.

S'en est suivi une régression de l'incidence de la tuberculose, imputable à l'émergence de cette vaccination antituberculeuse, à sa généralisation et à l'éducation sanitaire de la population.

En 1948, L'OMS recommande l'utilisation du BCG, dans le cadre de la lutte contre la tuberculose.

En 1951, la vaccination est rendue obligatoire en France chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Une campagne de vaccination de masse est mise en place durant la décennie suivante.

En 1974, le BCG s'inscrit, au même titre que la rougeole, coqueluche, tétanos, polyomyélite et diphtérie, dans le programme de vaccination du nourrisson, dans le cadre du Programme Elargi de Vaccination, PEV, de l'OMS. [28]

5.3.2. Polémique vaccinale : rapport Bénéfices / Risques

Aujourd'hui, le BCG, est le seul vaccin commercialisé contre la tuberculose. La préparation initiale de Calmette et Guérin n'a jamais été clonée, seules les méthodes et conditions de culture diffèrent ; elle est à l'origine de toutes les versions existantes du vaccin, et a été distribuée dans le monde entier.

Plus de 3 milliards de doses, ont été utilisées, la couverture vaccinale du BCG est, à ce jour, la plus élevée au monde. En 2000, 90% des enfants de moins d'1 an étaient vaccinés, et chaque année plus de 100 millions d'enfants sont vaccinés avant cet âge dans le monde.

Cependant, le BCG suscite beaucoup de débats quant à son efficacité, son application, son innocuité et son impact épidémiologique. Plusieurs études démontrent un rapport bénéfice/risque défavorable, du fait de l'existence d'effets secondaires.

Ces variations pourraient être dues aux conditions socio-économiques du pays, aux conditions méthodologiques d'administration, de conservation, à l'état de santé de la population, (co-infections, état nutritionnel...) ou encore à la présence de mycobactéries non tuberculeuses dans l'environnement...

De plus, lorsque sa protection est confirmée à plus de 85% contre les formes disséminées et graves de l'enfant (tuberculose miliaire, méningée...), elle l'est beaucoup moins (moins de 50%) contre les formes de l'adulte, notamment pulmonaires et ne s'opposent donc pas à sa dissémination, du fait de son mode de transmission.

5.3.3. Politiques vaccinales

La politique vaccinale diffère selon les pays, du fait des divergences d'opinions quant à sa place comme outil de lutte contre la tuberculose.

Certains n'ont jamais opté pour une vaccination systématique de leur population (USA, Pays-Bas), d'autres ont adopté une vaccination répétée (Pologne). En Angleterre, la vaccination s'effectue à l'adolescence. L'Allemagne a interrompu sa vaccination chez tous les enfants, alors que la Suède revient sur cette décision et préconise une vaccination des enfants à risque. Dans l'Union Européenne, il n'y avait que la Grèce et la France à conserver cette vaccination généralisée des enfants de moins de 6 ans.

En 1995, l'OMS ne recommande plus la revaccination, aucun résultat scientifique ne démontrant l'utilité de cette pratique et le contexte épidémiologique ne le justifiant plus. [6]

A la suite d'une expertise de l'INSERM, en 2004, sur la place du BCG dans la maîtrise de la maladie tuberculeuse, une forte recommandation de vaccination des enfants les plus exposés à la tuberculose a été émise par le CTV et le CSHPF, en complément d'un renforcement de la politique de lutte antituberculeuse mise en place en France. [44],[45]

Cette stratégie permettrait de continuer à éviter environ $\frac{3}{4}$ des cas de tuberculose actuellement évités par la vaccination généralisée, à condition de maintenir une bonne couverture vaccinale des groupes exposés.

L'UICMR a proposé que 3 critères soient remplis avant tout abandon de la vaccination, dans les pays de faible prévalence, en présence d'un programme de lutte contre la tuberculose bien établi :

- taux de BAAR +, à expectoration positive < 1/100 000,
- taux de méningites tuberculeuses chez l'enfant < 1/1 000 000,
- risque infectieux annuel < 0.01%.

A ce jour, la France remplit ces critères épidémiologiques d'arrêt de vaccination et de nombreux pays européens ayant la même incidence de la tuberculose que la France, ne pratiquent plus la vaccination généralisée.

De plus, l'arrêt de la commercialisation, au 1^{er} Janvier 2006, de la forme vaccinale par multipuncture, Vaccin BCG Pasteur®, accentue le débat.

En juillet 2007, la vaccination obligatoire des enfants avant leur entrée en collectivité est suspendue, au profit d'une recommandation de vaccination de populations plus ciblées émise par le CSHPF.

Ainsi le vaccin BCG reste obligatoire en France chez les étudiants et professions des filières socio-sanitaires. Il n'est plus obligatoire chez les enfants mais fortement recommandé dès la naissance chez les enfants considérés les plus à risque d'être exposés à la maladie (art L3112-1, R-3112-1 et R-3112-2 du Code de la Santé Publique). [12]

5.3.4. Le vaccin BCG SSI®

- Principes de la vaccination

La protection conférée par le BCG est une prévention primaire qui vise à infecter le sujet avec un vaccin vivant atténué avant le 1^{er} contact infectant avec *Mycobacterium tuberculosis*. Le BCG produit une immunité de surinfection comparable à celle acquise lors de la primo-infection.

L'injection est pratiquée par voie intradermique. Le site d'injection recommandé est la région deltoïde. La dose administrée est de 0,05ml chez le nourrisson jusqu'à 1 an, et de 0,1ml chez les autres enfants et adultes.

Dans les 2 à 3 semaines suivant la vaccination, il est habituel de retrouver au niveau du site d'injection une petite induration locale érythémateuse pouvant s'ulcérer quelques semaines plus tard et cicatriser spontanément après quelques mois. L'adénopathie régionale de taille inférieure à 1 cm, même en l'absence de lésion locale, est également une réaction prévisible de la vaccination.

La vaccination par le BCG laisse généralement une cicatrice permanente au site d'injection.

Une personne vaccinée doit avoir une IDR positive à la tuberculine dans les 3 mois après la vaccination.

La couverture vaccinale du BCG est estimée à une quinzaine d'année.

- Populations concernées

Le BCG doit être pratiqué dans les pays à forte incidence de tuberculose. L'OMS recommande une vaccination de routine de tous les nouveau-nés, excepté ceux atteints par le VIH. Elle ne recommande plus les contrôles tuberculiques ni la revaccination, sans intérêt sur l'incidence de la maladie.

Les nourrissons de moins de 3 mois sont vaccinés par le BCG sans test tuberculique préalable. Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans. L'IDR à la tuberculine préalable avant toute primo-vaccination doit être réalisée à partir de l'âge de 3 mois, pour éviter de vacciner un enfant qui aurait déjà été infecté par le bacille de la tuberculose ou par une autre mycobactérie. Cette vaccination ne s'applique qu'aux personnes ayant une IDR négative.

Dans les pays respectant les conditions de l'UICMR, la vaccination doit cibler les populations à risque.

Sont considérés comme enfants à risque élevé de tuberculose (avis du CSHPF de 2007), relevant donc de la forte recommandation de vaccination, les enfants répondant au moins à l'un des critères suivants :

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose ;
- enfant résidant en Ile-de-France ou en Guyane ;
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, vivant dans des conditions de logement précaires ou socio-économiques défavorables. [22]

La vaccination dès la maternité permet d'atteindre la quasi-exhaustivité des nouveau-nés « à risque ».

Dans ce sens, le CSHPF recommande que lors de la consultation de suivi du 4^{ème} mois de grossesse, l'évaluation du risque de tuberculose et l'indication de la vaccination BCG soient systématiquement abordés avec les parents ; et que lors de la consultation du 8^{ème} jour après la naissance, une discussion sur l'indication du BCG ait lieu avec mention de la décision dans le carnet de santé.

De même, la couverture vaccinale des enfants en France est régulièrement suivie (certificat de santé du 24^{ème} mois, enquêtes scolaires...), mais le suivi vaccinal de ces sous-groupes d'enfants à risque apparaît comme une priorité.

Il est indispensable de disposer d'outils de mesure de la couverture vaccinale des enfants à risque pour analyser l'épidémiologie de la tuberculose chez ces enfants et adapter les mesures mises en place en cas d'insuffisance de couverture vaccinale.

- Contre-indications / Précautions relatives à la vaccination [46]

Le vaccin BCG SSI® ne doit pas être administré en cas d'hypersensibilité à l'un de ses composants.

Avant toute primo-vaccination, (exception faite pour les nouveau-nés et ce jusqu'à leur 3 mois), une IDR est effectuée dans le but d'exclure tout contact préalable avec le bacille tuberculeux.

Le vaccin BCG étant un VVA, il faut s'assurer de l'immunocompétence du sujet. Toute immunosuppression représente une contre-indication à la vaccination. Ainsi le BCG est contre-indiqué pour toutes les personnes recevant une corticothérapie par voie générale ou un traitement immunosuppresseur, les personnes souffrant d'affections malignes, atteintes d'immunodéficiences primaires ou secondaires, et infectées par le VIH.

- Effets indésirables

Certaines complications peuvent survenir à la suite de ce vaccin. Leur fréquence est variable selon la souche et la dose administrée, l'état immunitaire et l'âge du patient.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance.

L'injection intradermique est difficile et doit être bien maîtrisée. En effet, une erreur technique (injection trop profonde, surdosage) majore le risque d'effets indésirables locaux. Une réaction locale et/ou une adénopathie satellite de moins de 1 cm sont des réactions vaccinales attendues après une injection intradermique de BCG.

La plupart des complications sont d'ordre locorégionales à type d'adénites ou d'ulcération avec écoulement de taille supérieur à 1cm, pouvant parfois être accompagnées de fièvre et évoluant dans de rares cas vers la caséification et la fistulation.

Ces complications locales sont bien connues (1 à 2%), elles peuvent se prolonger sur plusieurs mois, mais ont tendance à guérir spontanément.

Une mise au point sur la prise en charge des abcès locaux et des adénopathies consécutives à la vaccination BCG a été élaborées, fin 2007 et validée par la commission d'AMM. En cas d'apparition d'abcès au site d'injection ou d'adénopathie, il faut rappeler aux parents les principes de leur prise en charge qui reposent avant tout sur des mesures éducatives et hygiéniques. En effet, abcès et adénopathies guérissent sans traitement anti-infectieux ni acte chirurgical dans l'immense majorité des cas.

D'autres effets indésirables systémiques ont très rarement été rapportés tels que des ostéites et des bécégites infectieuses généralisées (généralisation de l'infection causée par le BCG chez les enfants immunodéprimés et nécessitant un recours aux antituberculeux).

5.3.5. Perspectives d'avenir

Plus d'une trentaine de vaccins potentiellement plus efficaces que le BCG sont en cours de développement, dont 12 sont en phase d'essais cliniques. Certains auraient un effet potentialisateur sur le BCG et pourraient être administrés chez les sujets immunodéprimés. [35]

La mise au point de candidats-vaccins suit différentes pistes : exploration de nouveaux antigènes, ingénierie génétique du bacille de Koch, optimisation des voies d'administration...

Pour améliorer la protection conférée par le BCG, certaines études s'orientent sur l'ajout de cytokines telles que l'IFN- γ , l'IL-12... Des souches recombinées ont été construites, mais aucune donnée n'a permis de mettre en évidence un intérêt pour la vaccination. De plus ces cytokines ayant un effet pléiotrope, il faut être conscient du danger d'administrer une souche vivante exprimant des cytokines de façon soutenue. Leur administration pourrait entraîner des réponses immunitaires délétères : réponses inflammatoires exacerbées ou au contraire amoindries.

Des vaccins sous-unitaires composés à la fois d'antigènes protéiques éventuellement recombinés et d'antigènes non protéiques, isolés directement de *M. tuberculosis* pourraient être envisagés, ceci conférant un certain degré de protection, induisant une réponse à médiation cellulaire et une réponse mémoire lors de l'infection tuberculeuse. Ces vaccins présentent le grand avantage d'être à priori sans risque chez les individus immunodéprimés.

Les outils moléculaires vont permettre d'améliorer l'assurance qualité de la production du BCG, ce qui évitera les variabilités génétiques et immunologiques observées. Ils seront aussi précieux pour le suivi de BCG "recombinants", des BCG améliorés par voie génétique, actuellement à l'étude.

Les outils moléculaires ont permis d'identifier et d'inactiver des régions du génome impliqués dans la virulence de la souche.

Ainsi, des *loci* de virulence, communs à *M. tuberculosis* et *M. bovis* BCG pourraient être inactivés afin de construire des souches BCG ayant une virulence résiduelle diminuée, dans le but de diminuer les effets secondaires.

L'inactivation du gène *PurC*, intervenant dans la synthèse des bases puriques, a conduit à la construction d'une souche BCG *PurC*-. Une autre souche atténuée a également été construite, où le gène *erp* codant l'antigène de surface *erp* a été inactivé. Des expériences sont en cours pour étudier leur virulence ainsi que leur pouvoir protecteur.

Des travaux ont été réalisés au sein du projet intégré européen TB-VAC de la commission européenne, sur la mise au point d'un nouveau candidat vaccin contre la tuberculose. L'introduction d'une mutation unique dans un gène appelé *phoP*, qui contrôle l'expression de plusieurs gènes de virulence, entraînent l'inactivation de la virulence du bacille. La nouvelle souche produite a été testée dans des essais pré-cliniques. Les résultats très prometteurs ont montré que ce vaccin confère une plus grande protection contre la tuberculose et entraîne moins d'effets secondaires que le BCG.

Ces travaux ouvrent des pistes pour le développement d'une nouvelle génération de vaccins vivants atténués. [44]

Les chercheurs de l'institut Pasteur travaillent actuellement à la mise au point d'un vaccin de rappel qui permettrait de prolonger l'efficacité du BCG initial et qui a prouvé son efficacité dans le modèle animal. [47]

6. Thérapeutique antituberculeuse

Un traitement antituberculeux a pour objectif de guérir les patients atteints de tuberculose-maladie et d'éviter les rechutes favorisant l'émergence de souches résistantes, mais aussi doit permettre de tarir la source de contamination bacillaire que représente les patients infectés bacillifères, dans le but ultime d'endiguer la progression de la tuberculose et de l'éradiquer.

6.1. Généralité

L'antituberculeux idéal doit présenter : [8]

- une action bactéricide sur les bacilles de Koch,
- une proportion très faible de mutants résistants à son égard,
- une action sur les différentes populations bacillaires extracellulaires, intracellulaires et intracaséux,
- un pic sérique élevé,
- une bonne pénétration tissulaire et une bonne distribution,
- une bonne élimination : pour limiter les effets nocifs et cumulatifs,
- une bonne sécurité : marge thérapeutique large, rapport dose toxique / dose thérapeutique élevé.

Le patient a également un rôle prépondérant dans la réussite du traitement. Il est donc primordial de le responsabiliser, l'informer et le suivre à chaque étape de la prise en charge et de mettre l'accent sur l'éducation thérapeutique de ce dernier pour veiller à la bonne compréhension des tenants et aboutissants de la procédure et à sa totale observance. D'autant plus, que le public concerné est souvent en marge de la société, confrontés à des difficultés d'ordre sanitaires, sociales, économiques....

La prise en charge complète d'un patient tuberculeux dépasse du cadre médical, et doit être polyvalente.

6.2. Les antituberculeux de première intention

-ANNEXE 10-

Les antituberculeux sont des antibiotiques ayant une action sur les bacilles du complexe *tuberculosis*. Ils sont actifs sur les différentes populations bacillaires :

- à multiplication rapide, extracellulaires. Ces bacilles représentent 95% de la population bacillaire dans une tuberculose pulmonaire ; localisés dans les cavernes pulmonaires, ils sont métaboliquement très actifs ;

- à multiplication lente, intracellulaires. Leur métabolisme et leur mode répliatif sont ralentis par le manque d'oxygène et le pH acide à l'intérieur des macrophages.

- à multiplication fortement ralentie ; quiescents, dans les lésions caséuses, ils végètent, en dormance durant de nombreuses années.

Seul le pyrazinamide n'agit que sur les bacilles intracellulaires.

La majorité de ces antituberculeux sont bactéricides, ciblant des mécanismes variés :

- Perturbation de la paroi mycobactérienne, par inhibition de la biosynthèse de ses composants,

- Perturbation de la synthèse protéique, par perturbation de la traduction de l'ARN,

- Perturbation de la transcription de l'ADN mycobactérien en ARN.

Seuls l'éthambutol et la rifabutine sont bactériostatiques.

Toutes ces molécules sont bien absorbées par voie orale, leur résorption étant favorisée à jeun et leur élimination majoritairement urinaire. Elles présentent l'avantage d'une large diffusion tissulaire, permettant de stériliser l'ensemble des lésions tuberculeuses qu'elles soient pulmonaires ou extra-pulmonaires ; ainsi qu'une bonne diffusion intracellulaire visant les bacilles en dormance quiescents dans les phagocytes et pouvant être à l'origine de rechutes endogènes.

La plupart de ces molécules subissent un métabolisme hépatique activateur (INH et PZA), responsable de l'effet indésirable majeur : l'hépatotoxicité. A noter que les rifamycines sont des inducteurs enzymatiques puissants, induisant de nombreuses interactions médicamenteuses.

| Antibiotiques | Activité sur les bacilles | | | Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible | Apport dans le traitement |
|--------------------|--|--|---|--|---|
| | À multiplication active (caverne) ~10 ⁸ bacilles | À multiplication lente | | | |
| | | À pH acide (macrophage) ~10 ⁵ bacilles | À pH neutre (foyers caséeux) ~10 ⁶ bacilles | | |
| Isoniazide (INH) | ++ | + | 0 | 10 ⁻⁶ | Antibiotique le plus rapidement bactéricide |
| Rifampicine (RMP) | ++ | + | + | 10 ⁻⁷ | 18 mois -> 9 mois |
| Pyrazinamide (PZA) | 0 | ++ | 0 | > 10 ⁻⁵ | 9 mois -> 6 mois |
| Éthambutol (EMB) | ± | ± | 0 | 10 ⁻⁶ | Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH |

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

Figure 24 : Activité des antibiotiques antituberculeux de première ligne :
(CSHPPF, 2003)

Plus d'un demi-siècle s'est écoulé depuis la découverte d'agents antituberculeux efficaces. La streptomycine est introduite en 1946 mais, c'est la généralisation de l'utilisation de l'isoniazide en 1952 qui a transformé le cours évolutif de la tuberculose, auparavant souvent fatal.

6.2.1. Isoniazide, INH

RIMIFON®

Comprimé à 50 mg et à 150 mg

Sol inj. à 500 mg/5 ml

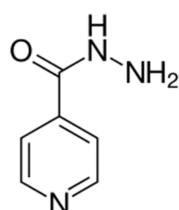
POSOLOGIE : 4 à 6 mg/kg/jour

Dose maximale : 300mg

- Structure chimique

L'isoniazide est l'hydrazide de l'acide isonicotinique. Certaines de ses propriétés antituberculeuses sont partagées avec les thioamides, autres dérivés pyrimidiques.

L'INH a une activité bactéricide sur les bacilles à multiplication active, et bactériostatique sur les bacilles à multiplication lente, intramacrophagiques.



C'est l'antituberculeux le plus rapidement bactéricide. Il agit sur *Mycobacterium tuberculosis*, *bovis* et *africanum* et est sans action sur la plupart des autres mycobactéries non-tuberculeuses.

En France, la résistance à l'isoniazide est de 5% pour les résistances primaires et 17% pour les résistances secondaires. La proportion de mutants résistants dans une population bacillaire normale est de 10^{-5} .

- Mécanisme d'action

Il agit sur la paroi du bacille, en inhibant la synthèse des acides mycoliques, en ciblant l'InhA, une énoyl-ACP réductase essentielle à l'élongation des acides gras. L'isoniazide est une prodrogue qui, pour être efficace, nécessite d'être activé par une catalase peroxydase.

- Pharmacocinétique

- Absorption

Actif par voie orale, son absorption digestive est quasi-complète. Le pic sérique est atteint en 1 à 2 heures. Une prise unique de 5mg/kg/jour assure des taux plasmatiques 40 à 60 fois supérieurs à la concentration minimale inhibitrice (CMI=0,04 à 0,075µg/ml).

- Diffusion

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (15%). La diffusion dans l'organisme est excellente et rapide. L'INH diffuse dans tous les tissus et les séreuses. 3 à 6 heures après la prise orale, 80 à 90% de la dose initiale est retrouvée dans le LCR. Il traverse également la barrière placentaire, la concentration d'INH fœtale est sensiblement la même que celle de la mère, et la concentration dans le lait maternel est identique à celle du plasma.

Il pénètre dans les macrophages et les lésions caséeuses.

- Métabolisme

Son métabolisme est hépatique, essentiellement par acétylation, avec formation d'acétyl-INH, hydrolysé secondairement en acide nicotinique, et en acétylhydrazine et ses dérivés. La formation de métabolites secondaires est responsable de l'hépatotoxicité induite par cet antituberculeux.

La vitesse d'acétylation est génétiquement déterminée. Il existe des acétyleurs lents (60%) et des acétyleurs rapides (40%). De cette notion découle la nécessité d'ajuster la dose d'INH pour éviter l'inefficacité thérapeutique chez les acétyleurs rapides et le surdosage chez les lents.

- Elimination

L'élimination est rénale, 75% à 95% de la dose absorbée est retrouvée dans les urines sous forme native ou dégradée de l'INH en 24 heure. La demi-vie de l'INH est de 1 à 3 heures, celle-ci est allongée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

• Effets indésirables [48]

Les effets secondaires sont surtout d'ordres hépatiques et neurologiques. Leur fréquence est évaluée à 5%.

La toxicité hépatique peut se traduire par différentes manifestations de nature cytolytique, le plus souvent imprévisibles. Une élévation des transaminases s'observe chez 10 à 20% des patients, elle est le plus souvent asymptomatique et régressive malgré la poursuite du traitement.

L'atteinte hépatique peut également conduire à une cytolyse hépatique, très grave quand elle survient durant les 2 premiers mois de traitement (1% des cas), pouvant aboutir si le traitement n'est pas interrompu, à une nécrose multilobulaire focale, à une hépatite médicamenteuse et à la mort.

Les prodromes en sont : asthénie, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, et les mêmes signes cliniques, biologiques et histologiques qu'une hépatite virale.

Les facteurs de risques augmentant ce pronostic sont : l'âge, l'insuffisance hépatique, l'alcoolisme, l'association à la rifampicine, ou autres molécules hépatotoxiques, la poursuite prolongée du traitement malgré l'apparition des premiers symptômes.

Une élévation des transaminases supérieure à 6 fois la valeur normale nécessite l'arrêt du traitement, de même qu'une élévation de ces enzymes hépatiques \geq à 3 fois la valeur normale, si cette augmentation est accompagnée de symptômes pouvant faire craindre une cytolyse hépatique.

Les complications neurologiques sont doses-dépendantes ; proportionnellement plus rares elles se manifestent à des posologies \geq à 5mg/kg/j. Elles consistent en des polynévrites sensitivomotrices, paresthésies des membres inférieurs, des périarthrites, des arthralgies...

Ces neuropathies périphériques surviennent le plus souvent chez des patients dénutris et éthyliques. Une supplémentation en vitamine B6 (50 à 100mg/j) permet de remédier à ces effets indésirables, et peut être administrée en cas de traitement prolongé ou pour de fortes doses d'INH, en prévention chez les malades à risques (grossesse, VIH, diabète, malnutrition, alcoolisme...).

Des anomalies psychiques variables ont été évoquées : agitation, confusions, psychoses, troubles mnésiques...réversibles à l'arrêt du traitement.

D'autres effets indésirables sont à mentionner, tels que :

- des manifestations cutanées diverses,
 - des réactions d'hypersensibilité, DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) associant hyperéosinophilie et cytolysé hépatique, fièvre, arthralgie à des adénopathies périphériques,
 - réactions hématologiques (leucopénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie hémolytique)
 - syndrome lupique (1% des cas).
- Interactions médicamenteuses
Elles sont nombreuses, l'INH est un inhibiteur des cytochromes P450.
 - Contre-indiquées
Niridazole
 - Associations déconseillées
Carbamazépine, AVK, Kétoconazole (augmentation de leur taux plasmatique)
Disulfiram (troubles du comportement et de la coordination)
 - A prendre en compte
Phénytoïne
Pyrazinamide (addition hépatotoxicité)
Rifampicine et autres inducteurs enzymatiques (augmentation de l'hépatotoxicité)

- Contre-indications/Précautions d'emploi

L'INH est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, d'insuffisance hépatique sévère et de troubles psychiques graves.

Sa posologie est de 4 à 6 mg/kg/jour, en une prise unique, le matin à jeun pour faciliter son absorption, et chez l'enfant de 5 à 10 mg/kg/j ; la dose maximale est de 300mg.

Une surveillance biologique des transaminases hebdomadaire le 1^{er} mois puis mensuelle permet de minimiser les effets indésirables.

En cas d'insuffisance hépatique (transaminases x3) ou rénale, la dose est à diminuer de moitié. En cas d'élévation supérieure à 6 fois la valeur normale des transaminases, le traitement devra être arrêté, jusqu'à normalisation enzymatique, puis l'INH pourra être repris à 3 mg/kg/ jour avec bilan hépatique 2 fois/semaine. En cas de réapparition de la cytolyse, le traitement devra définitivement être arrêté.

Grossesse : l'INH ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité. L'allaitement est déconseillé.

6.2.2. Rifampicine, RMP

Rifampicine

RIFADINE®

Gélule à 300 mg

Susp buv à 2 %

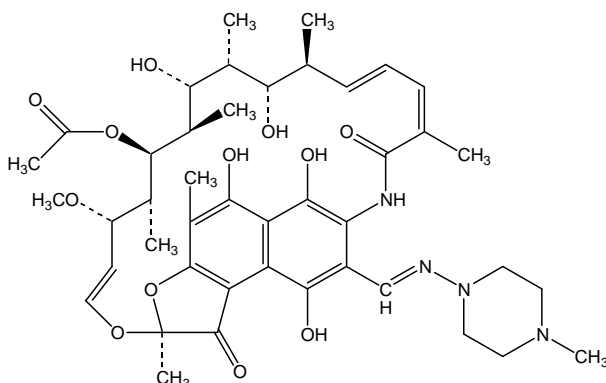
Pdre pour solvant pour sol pour perf IV à 600 mg

RIMACTAN®

Gélule à 300 mg

POSOLOGIE : 8 à 12 mg/kg/jour

- Structure chimique



La RMP est un dérivé semi-synthétique de la rifamycine. Elle est active sur diverses espèces bactériennes Gram +/-, les espèces du complexe *tuberculosis* et certaines mycobactéries atypiques. C'est l'antibiotique antituberculeux le plus efficace sur le BK. C'est le seul antituberculeux actif sur toutes les populations bacillaires ; il est bactéricide sur les bacilles à multiplication active : extracellulaires, dans les cavernes pulmonaires et sur les bacilles à multiplication lente intramacrophagique et intracaséux.

Associé à l'INH, la RMP a permis de réduire la durée du traitement de 18 mois à 9 mois.

En France, la résistance à la rifampicine est de 1% pour les résistances primaires et de 9% pour les résistances secondaires. La proportion de mutants résistants dans une population bacillaire normale est de l'ordre de 10^{-7} .

- Mécanisme d'action

Elle bloque la synthèse protéique au stade initial de la formation d'ARNm. Elle interagit avec la sous-unité β de l'ARN polymérase ADN dépendante bactérienne, inhibant ainsi l'élongation des brins d'ARN lors de la transcription.

- Pharmacocinétique

- Absorption

Les taux sériques atteignent leur maximum 2 à 4 heures après la prise orale. La RMP est absorbée dans sa totalité, à condition que sa prise se fasse à jeun et à distance des repas.

Aux doses usuelles, 10mg/kg/jour, les taux plasmatiques sont 50 à 100 fois supérieurs à la CMI (0,15 à 0,30 $\mu\text{g/ml}$).

- Diffusion

Fixation aux protéines plasmatiques de l'ordre de 80%.

La RMP se distribue dans tout l'organisme (foie, reins, os, poumons ...) y compris dans les cavernes tuberculeuses et le caséum. La pénétration tissulaire et intracellulaire est excellente. La RMP franchit la barrière hémato-méningée.

- Métabolisme

La RMP subit un cycle entéro-hépatique. Lors de passages hépatiques, une fraction est métabolisée par désacétylation, et par auto-induction enzymatique. Ce désacétyl-RMP

présente la même activité antibactérienne sur les bacilles mais n'est pas réabsorbé par le tube digestif.

- Elimination

L'excrétion de RMP est pour 1/3 urinaire et pour 2/3 biliaire. 80% de la quantité éliminée est de la désacétyl-RMP.

La RMP induit la synthèse des enzymes de son propre catabolisme, de sorte qu'après 2 semaines de traitement, sa demi-vie de 2 à 5 heures diminue d'environ 40%.

Sa cinétique d'élimination est dose-dépendante, rapidement saturable.

- Effets indésirables

Bien que nombreux, ces effets secondaires n'apparaissent que rarement (4%) et n'obligent qu'exceptionnellement à arrêter le traitement.

- Coloration des sécrétions en rouge-orangé.
- Troubles digestifs (nausées, vomissement, anorexie, météorisme...).
- Hépatotoxicité faible mais majorée en cas d'association à l'INH.
- Accidents immuno-allergiques relevant de mécanismes d'hypersensibilité. Les formes graves sont favorisées par des prises intermittentes : fièvre, urticaire, anémie hémolytique, thrombopénie jusqu'au choc anaphylactique...

- Interactions médicamenteuses

La rifampicine et la rifabutine sont des inducteurs enzymatiques puissants et présentent donc de nombreuses interactions médicamenteuses. Ces interactions apparaissent en quelques jours, atteignent leur maximum en 3 semaines et peuvent se poursuivre jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement.

- Contre-indications absolues

Avec les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase réverse (diminution de leur concentration plasmatique et de leur efficacité par augmentation de leur métabolisme hépatique).

- Associations déconseillées

Isoniazide (l'association INH-RMP augmente l'hépatotoxicité de l'INH).

Anticoagulants oraux, corticostéroïdes, oestroprogestatifs, hormones thyroïdiennes, digitaliques, bêtabloquants, sulfamides hypoglycémiants, antiépileptiques usuels...voient leur efficacité diminuée.

Autres inducteurs enzymatiques : ils augmentent le catabolisme de la RMP, entraînant ainsi une baisse de son taux plasmatique.

Antifongiques azolés (fluconazole, kétoconazole, itraconazole) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des 2 anti-infectieux (induction enzymatique par RMP et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé).

- Contre-indications/Précautions d'emploi

Son usage est contre-indiqué en cas de porphyrie et d'hypersensibilité à la rifampicine.

Sa posologie chez l'adulte et l'enfant est de 8 à 12 mg/kg/jour, en une prise le matin, à jeun.

La surveillance lors de son administration se compose d'un :

- hématogramme, NFS, plaquette, transaminases, urée et créatininémie hebdomadaire le 1^{er} mois,
- contrôle des transaminases tous les 15 jours le 2^{ème} mois, puis une fois par mois jusqu'à la fin du traitement.

En cas d'insuffisance hépatique sévère, la posologie est à diminuer de moitié. Alors qu'en cas d'insuffisance rénale, les prises seront à espacer.

La réintroduction de la RMP se fera par pallier de 150mg/ jour jusqu'à la dose optimal. Il faudra procéder avec prudence, car il y a un risque d'hypersensibilité au produit. Un hémogramme et la fonction rénale seront surveillés. En cas d'anémie hémolytique, de purpura thrombocytopenique, d'insuffisance rénale grave, la RMP sera définitivement arrêtée.

Il n'y a pas de contre-indication formelle chez la femme enceinte mais l'utilisation de la RMP ne doit être envisagée qu'en cas d'absence d'alternatives thérapeutiques. L'allaitement est déconseillé, car la RMP passe dans le lait maternel.

6.2.3. Ethambutol, EMB

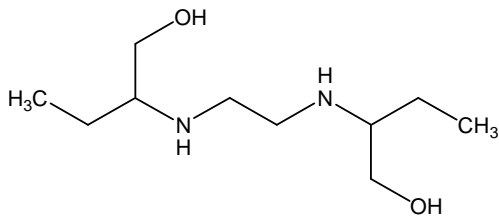
Ethambutol

DEXAMBUTOL®

Comp à 500 mg

POSOLOGIE : 15 à 20 mg/kg/jour

- Structure chimique



L'EMB est un dérivé de l'éthylène diamine. Il est bactériostatique sur *Mycobacterium tuberculosis, bovis et africanum*. Il agit sur les bacilles tuberculeux qu'ils soient intra ou extra-cellulaires. Il n'existe pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux. Il est également l'antituberculeux le mieux toléré, ce qui en fait un bon antibiotique d'accompagnement, utile en association mais jamais en monothérapie.

- Mécanisme d'action

L'EMB empêche la synthèse des éléments de la paroi tels que l'arabinogalactane, en inhibant la polymérisation de l'arabinose en arabinane, il en résulte des chaînes tronquées. Il cible une arabinosyltransférase.

- Pharmacocinétique
 - Absorption

L'absorption digestive est rapide, le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures. L'absorption orale est assez bonne, de 75 à 80% et n'est pas modifiée par la prise d'aliments.

- Diffusion

La fixation aux protéines plasmatiques est partielle, de l'ordre de 40%.

L'EMB diffuse largement dans la plupart des tissus, notamment dans le parenchyme pulmonaire où il se fixe en quantité importante en 2 à 5h après la prise orale.

L'EMB présente également une excellente diffusion intracellulaire, les macrophages alvéolaires peuvent atteindre des concentrations 7 fois supérieures à celles extracellulaires.

- Métabolisme

Le métabolisme est hépatique et ne concerne que 10 à 15% de la dose absorbée.

- Elimination

La demi-vie d'élimination est de 9 à 12 heures. L'élimination est urinaire, à 80% sous forme active. La demi-vie augmente donc en cas d'insuffisance rénale.

- Effets indésirables

L'EMB est l'antituberculeux le mieux toléré. Il induit un risque de toxicité sur le nerf optique et sur les structures rétinienne.

Les effets secondaires sont surtout des troubles oculaires à type de névrite optique rétrobulbaire et avec baisse de l'acuité visuelle, scotome central et dyschromatopsie du vert et rouge. Ces troubles sont doses-dépendants et majorés chez l'alcoolique et les sujets présentant des anomalies de la vision. Les premières manifestations surviennent 2 à 6 mois après le début du traitement ; le signe le plus précoce étant la dyschromatopsie du vert et du rouge. Les modifications du fond de l'œil sont plus tardives et n'apparaissent qu'en cas de poursuite du traitement.

Le trouble est réversible en 3 à 12 mois si l'arrêt du médicament intervient sur un nerf optique fonctionnel.

D'autres effets indésirables sont possibles, tels que :

- des neuropathies périphériques (augmentées en cas de prise simultanée d'anti-inflammatoires ou d'antipaludéens de synthèse),

- des éruptions cutanées,

- des troubles digestifs,

- des hyperuricémies les premiers jours de traitement, en raison d'une baisse transitoire de la clairance de l'acide urique.

- Interactions médicamenteuses
 - Association déconseillée avec les topiques gastro-intestinaux. La prise concomitante d'antiacides diminue l'absorption de l'EMB de 10 à 30%.

- Contre-indications / Précautions d'emploi

La prise d'EMB est contre-indiquée en cas de névrite optique préexistante ou d'hypersensibilité à l'éthambutol.

Sa prescription devra toujours être précédée d'un examen ophtalmologique de référence, comportant une étude de l'acuité visuelle, du champ visuel, de la vision des couleurs et du fond de l'œil. Ce bilan sera renouvelé à 1 ou 2 mois, puis ultérieurement en cas d'anomalie clinique. Le moindre signe de névrite optique aboutira à l'arrêt du traitement.

Un bilan rénal doit être effectué, afin d'en évaluer la fonction et d'adapter la posologie de l'EMB en cas de besoin. L'insuffisance rénale et le surdosage sont les 2 facteurs essentiels à la genèse de ces névrites optiques à l'EMB.

La posologie de l'EMB chez l'adulte est de 15 à 20 mg/kg/j en une prise unique, et de 25mg/kg/j en cas de rechute ou de multirésistance. Chez l'enfant, elle est de 25 à 30 mg/kg/jour. La dose maximale est de 2g/jour.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie sera fonction de la clairance à la créatinine.

Peu toxique, la prescription de l'EMB est envisageable en cours de grossesse.

6.2.4. Pyrazinamide, PZA

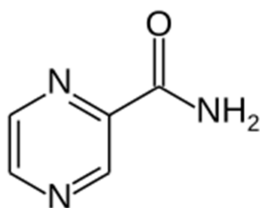
Pyrazinamide

PIRILENE®

Comp Séc à 50 mg

POSOLOGIE : 25 à 30 mg/kg/jour

- Structure chimique



Le PZA est un dérivé synthétique de la pyrazine, analogue du nicotinamide. Actif en milieu acide, il est bactéricide sur les mycobactéries à multiplication lente, intracellulaires et intramacrophagiques, ce qui présente l'avantage de pouvoir abréger la durée du traitement de 9 mois à 6 mois.

- Mécanisme d'action

Mal connu, la PZA est une prodrogue, qui une fois convertie en son métabolite actif, l'acide pyrazinoïque, inhibe une protéine ribosomale, impliquée dans les mécanismes de *trans*-traduction (mécanisme important pour la survie des bactéries en environnement hostile et impliqué dans la virulence des pathogènes).

Il pourrait également exercer son effet bactéricide intracellulaire en acidifiant le compartiment cytoplasmique bloquant ainsi l'action d'enzymes ; ou encore gênant le transport membranaire.

Analogue du nicotinamide, l'acide pyrazinoïque pourrait inhiber la synthèse des acides gras FAS-1.

- Pharmacocinétique

- Absorption

Pris par voie orale, il est rapidement absorbé, le pic sérique est obtenu en 1 à 2 heures. Sa CMI en milieu acide (pH=5,5) est de 5 à 10µg/ml.

- Diffusion

Le PZA présente une large distribution dans l'organisme, une bonne pénétration intracellulaire ; ainsi qu'une bonne diffusion dans les poumons. Il franchit la barrière placentaire et la barrière neuro-méningée. Il est retrouvé dans le LCR et le lait maternel.

- Métabolisme

Prodrogue, le catabolisme du PZA dépend d'enzymes inductibles. Le principal métabolite actif est l'acide pyrazinoïque, ultérieurement hydrolysé en acide 5-hydroxypyrazinoïque. L'acide pyrazinoïque présente la même action *in-vivo* que le PZA.

- Elimination

L'élimination est en grande partie rénale sous forme native et de métabolites (acide pyrazinoïque 40% et acide 5-OHpyrazinoïque 30%). L'élimination sous forme inchangée de PZA ne dépasse pas les 4% de la dose administrée.

La demi-vie d'élimination du PZA est d'environ 9 heures et peut être allongée en cas d'insuffisance rénale.

- Effets indésirables

Les effets secondaires du PZA sont rares, survenant selon la posologie employée, les associations médicamenteuses et l'état de la fonction hépatique.

La toxicité du PZA est surtout hépatique, pour des posologies \geq à 40mg/kg/jour. La fréquence des atteintes est dose-dépendante et ne paraît pas majorée par l'administration simultanée d'INH-RMP.

Non symptomatologiques le plus souvent, elles se limitent à une élévation des transaminases avec ou sans hyperbilirubinémie. L'hépatite cytolytique est l'effet secondaire le plus sérieux, sa fréquence est évaluée entre 1 et 10% pour une durée de traitement de 2 mois et selon les associations médicamenteuses.

La présence de troubles digestifs, tels que : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, associés à une asthénie, une fièvre et éventuellement un sub-ictère doit alerter et orienter sur une atteinte hépatique éventuelle et conduire à un bilan hépatique.

Le PZA est responsable d'arthralgies secondaires dues à une hyperuricémie très fréquente, par compétition au niveau de l'élimination rénale de l'acide urique. Cet effet indésirable est contrôlable par l'adjonction d'hypo-uricémiants ou d'anti-inflammatoires.

Particularité du PZA, un rash cutané vasomoteur est observé en début de traitement, durant quelques heures, se renouvelant après chaque prise et disparaissant habituellement avec une réduction de la posologie du PZA à demi-dose pendant quelques jours.

- Interactions médicamenteuses

Du fait de ses effets néfastes sur le foie, une surveillance est nécessaire en cas d'association avec d'autres médicaments hépatotoxiques. Son association avec l'isoniazide requiert des précautions d'emploi en raison de la possible addition des effets hépatotoxiques. De rares cas d'hépatites très sévères ont été rapportés lors de cette association.

- Contre-indications/Précautions d'emploi

L'emploi du PZA est contre-indiqué en cas :

- insuffisance hépatique,
- insuffisance rénale,
- hyper-uricémie non contrôlée,

- porphyrie,
- grossesse et allaitement,
- hypersensibilité à la pyrazinamide.

Le traitement ne pourra être entrepris qu'après un bilan initial, comprenant un bilan de la fonction hépatique : transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine totale ; un bilan de la fonction rénale et un dosage de l'uricémie, permettant d'éliminer toutes ces contre-indications.

La surveillance biologique comprend une surveillance mensuelle de la fonction rénale ; ainsi qu'un dosage hebdomadaire des transaminases le 1^{er} mois, tous les 15 jours le second mois de traitement. Si les transaminases sont supérieures à 3 fois la valeur normale, le traitement doit être arrêté immédiatement jusqu'à normalisation des enzymes hépatiques, puis le PZA pourra être réintroduit à une dose de 15mg/kg/jour. En cas de réapparition de la cytolyse, il devra définitivement être arrêté et le traitement sera alors prolongé de 2 mois en trithérapie.

La posologie usuelle pour un adulte est de 30mg/kg/jour, avec un maximum de 2g/jour. La prise doit se faire le matin à jeun. Et le traitement ne doit pas dépasser les 2 mois.

6.2.5. Les associations d'antituberculeux

Actuellement disponible

RIFINAH® Comp enrobé

Rifampicine : 300 mg

Isoniazide : 150 mg

RIFATER® Comp enrobé

Rifampicine : 120 mg

Isoniazide : 50 mg

Pyrazinamide 300 mg

Les formes combinant plusieurs antituberculeux permettent de simplifier l'administration du traitement et présente un avantage évident en termes d'observance. Elles permettent également de par la polychimiothérapie qu'elles offrent d'éviter la sélection de mutants résistants.

Cependant ces formes ne permettent pas d'ajuster les posologies individuellement, tenant compte des fonctions rénales et hépatiques. Les dosages employés restent néanmoins dans les limites recommandées par l'OMS.

6.3. Les antituberculeux de seconde intention

Ils ne sont utilisés qu'en deuxième intention car ils présentent de nombreuses contraintes : plus chers, moins stérilisants, aux durées de traitement et effets secondaires redoutables et au mode d'administration invasif nécessitant une assistance médicale.

Comme les antituberculeux de 1^{ère} ligne, ils ciblent la synthèse des acides (désoxy)ribonucléiques, la synthèse protéique ou la production d'éléments de l'enveloppe.

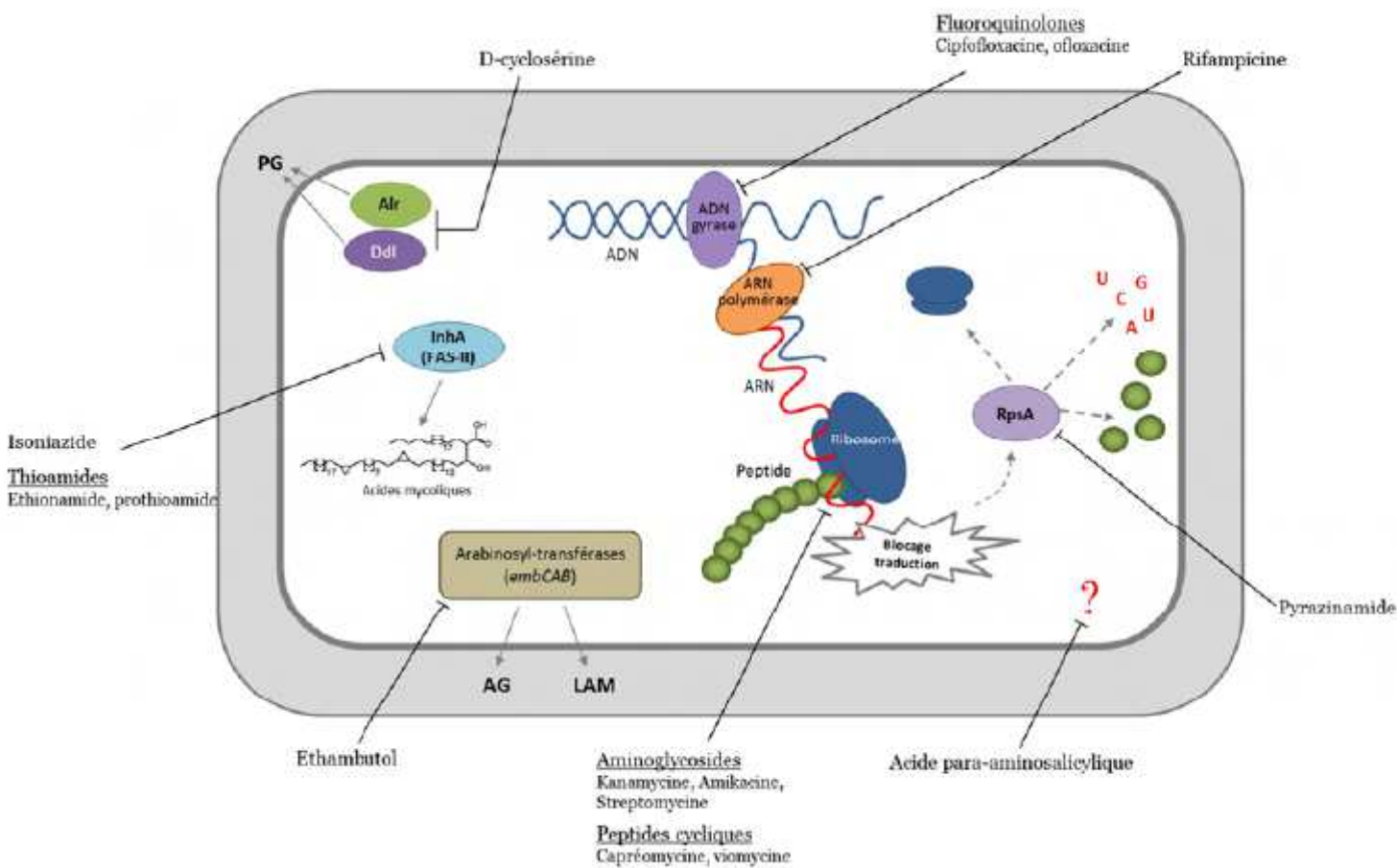


Figure 25 : Représentation schématique des mécanismes d'action majeurs des antituberculeux de 1^{ère} et de 2^{ème} intention

(Thèse de C. Leblanc, 2012, Université de Toulouse)

6.3.1. Fluoroquinolones : ciprofloxacine, lévofloxacine et ofloxacine

Ciprofloxacine

CIFLOX®

Comp à 250 mg, 500 mg et à 750 mg
Gran et susp buv à 500 mg/5 ml
Sol inj IV à 200 mg/100 ml et à 400 mg/200 ml

Ofloxacine

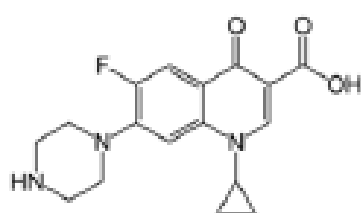
OFLOCET®

Comp pell sec à 200 mg
Sol inj à 200 mg/40 ml

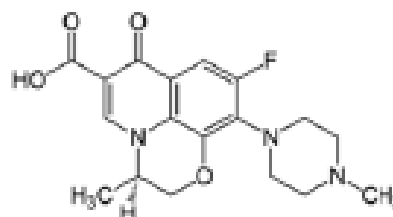
Lévofloxacine

TAVANIC®

Comp pell sec à 500 mg
Sol inj à 250 mg/50 ml et à 500 mg/100 ml



Ciprofloxacine



Ofloxacine

Ces fluoroquinolones (FQ) ont montré une activité bactéricide sur le BK. Leur cible est l'ADN gyrase, ce qui a pour résultat d'inhiber la réplication et la transcription de l'ADN bactérien.

Leur utilisation dans le cadre de la lutte antituberculeuse se fait hors AMM, elles sont indiquées en seconde intention dans le traitement des tuberculoses résistantes au traitement conventionnel.

Leur biodisponibilité est très satisfaisante, leur concentration sérique maximale est atteinte en 1 à 4 heures, avec une excellente diffusion tissulaire et une pénétration intracellulaire très bonne.

Leur élimination se fait en majeure partie par voie urinaire ; leur posologie doit être adaptée en fonction de la clairance à la créatinine, notamment pour les personnes âgées et les insuffisants rénaux.

Elles sont généralement bien tolérées, seul 1 à 3% des patients présentent des effets indésirables, tels que :

- des troubles digestifs,
- des troubles du SNC (vertiges, céphalées, confusions, abaissement du seuil épileptogène),
- des troubles cutanés, des réactions allergiques, une phototoxicité,
- des troubles hépatiques (augmentation des transaminases, bilirubine et phosphatases alcalines),
- des troubles du rythme, allongement de l'intervalle QT et risque de torsade de pointe,
- et des troubles ostéo-tendineux, arthralgies, myalgies, risque de rupture du tendon d'Achille...

Elles sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 15 ans, en cas de grossesse et d'allaitement, d'allergies ou de troubles cardiaques. Elles présentent des interactions médicales avec les topiques gastro-intestinaux, le sucralfate, la théophylline et les médicaments allongeant l'intervalle QT.

6.3.2. Aminoglycosides : streptomycine, amikacine, kanamycine

Streptomycine

STREPTOMYCINE PANPHARMA®

Poudre pour sol inj IM/IV à 1 g

Amikacine

AMIKACINE MYLAN®

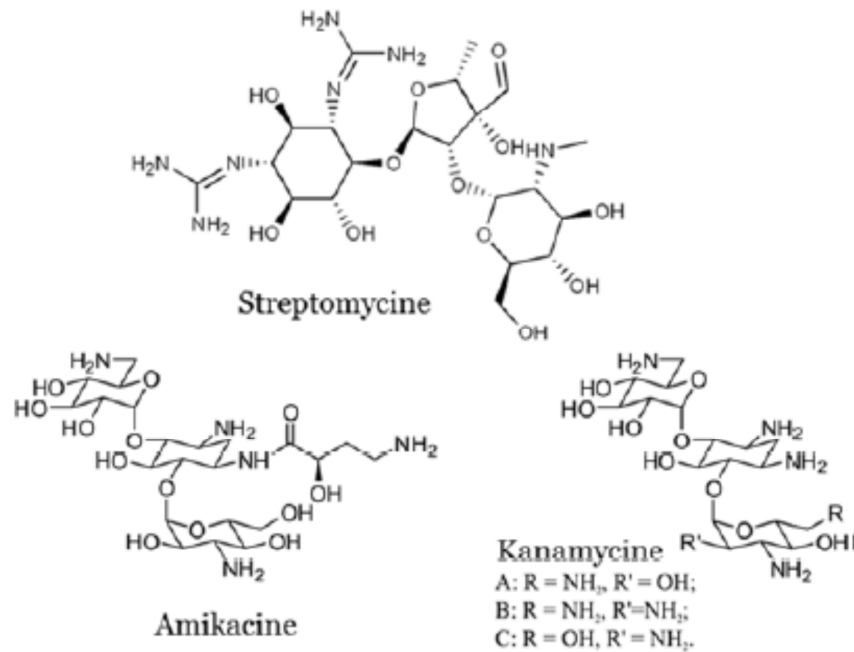
Poudre pour sol inj IM/IV à 250, 500 mg ou 1g

(hors AMM)

Kanamycine

KANTREX® (plus commercialisé en France)

POSOLOGIE : 15mg/kg/jour en IM



La streptomycine est un aminoside, classé parmi les antituberculeux essentiels par l'OMS, elle ne fait plus partie du traitement de 1^{ère} intention. Délivrée par voie injectable, à une posologie de 15mg/kg/jour en IM, elle peut dans certain cas, remplacer l'EMB.

Ces aminosides sont des antibiotiques à large spectre, rapidement bactéricides sur les bacilles en phase de multiplication active. Leur activité est dose-dépendante. Ils se lient à la sous-unité ribosomale 30S (ARNr16S), ce qui a pour conséquence d'inhiber la synthèse protéique en empêchant la traduction de l'ARN.

Ils sont la cause de toxicités auditives cochléo-vestibulaires et rénales liées à l'accumulation des doses (ne pas dépasser 60g), pouvant être la cause d'interruption de traitement. Ils nécessitent des précautions d'emploi, à savoir une surveillance étroite de ces fonctions, des dosages plasmatiques, d'éventuels adaptations de posologie et espacements de prise.

Un effet de blocage neuromusculaire (*curare-like*) peut être observé en cas d'association à des anesthésiques curarisants ; ainsi que des manifestations immunoallergiques rares telles que leucopénies, thrombopénies voire anémies hémolytiques...

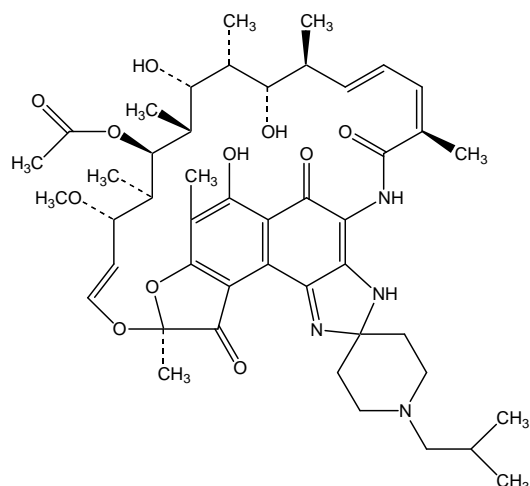
Ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'allergie aux aminosides, de myasthénie, de grossesse et chez l'enfant de moins de 6 ans (plus d'1/3 des nouveau-nés dont les mères ont pris de la SM sont sourds). [48]

6.3.3. Rifamycines semi-synthétiques : rifabutine

Rifabutine

ANSATIPINE®

Gélule à 150 mg



La rifabutine, proche de la RMP, appartient à la famille des rifamycines. Son spectre d'activité est large, actif sur les bactéries Gram+/-, sur *M. tuberculosis* résistant ou non à la RMP (bien que la plupart du temps les résistances soient croisées) et sur les mycobactéries non tuberculeuses, notamment celles du MAC (complexe *Avium*). La rifabutine est bactériostatique.

Comme la RMP, son absorption et sa diffusion tissulaire et intracellulaire sont bonnes. Sa fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 90 à 95%. Sa demi-vie d'élimination est la plus longue des antituberculeux, de 35 à 40 heures.

Cet antituberculeux nécessitent un métabolisme hépatique activateur et est un puissant inducteur enzymatique. Il possède des interactions médicamenteuses semblables à celles de la RMP.

Il colore les sécrétions en rouge, provoque des myalgies et des arthralgies, ainsi que des troubles hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie) et des rashes cutanés.

6.3.4. Thioamides : prothionamide et éthionamide

Ethionamide

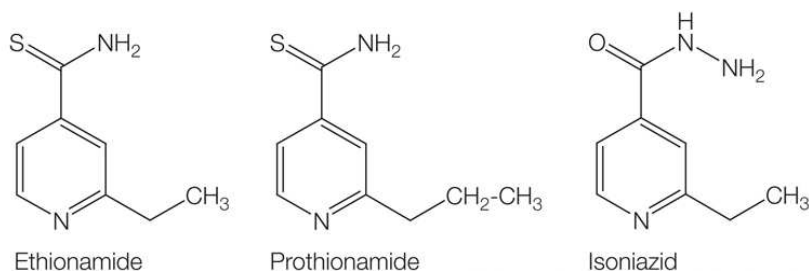
TRECTOR®

Comprimé à 250 mg

Prothionamide

TREVINTIX® (suspendu en France)

POSOLOGIE : 15-20mg/kg/jour en VO – Ne pas dépasser 1g/jour -



Les thioamides sont des dérivés pyrimidiques de l'acide isonicotinique. Proches de l'INH, de par leur structure et leur mode d'action, ils partagent ensemble certaines de leurs propriétés antituberculeuses. Bactériostatiques, ils sont actifs sur toutes les populations bacillaires, ils agissent en inhibant la synthèse des acides mycoliques, après activation, selon le même procédé que l'INH.

Ils provoquent des troubles gastro-intestinaux quasi-constants et possèdent une toxicité hépatique avec élévation des transaminases (surveillance mensuelle). Ils peuvent occasionner des symptômes neuro-psychiatriques (dépression...) et sont tératogènes.

Seul l'éthionamide est encore disponible, le prothionamide a été suspendu pour ses effets toxiques.

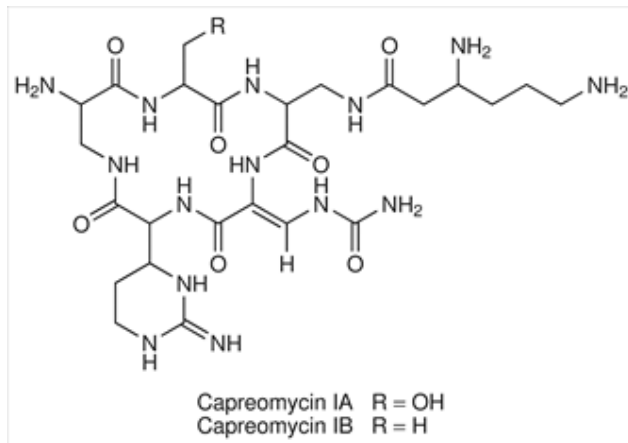
6.3.5. Peptides cycliques : capréomycine

Capréomycine

CAPASTAT®

Poudre pour sol inj IM/IV à 1 g

ATU POSOLOGIE : 15 à 30 mg/kg/jour en IM



La capréomycine, de structure polypeptidique, appartient à la famille des aminosides, elle en a les effets indésirables : l'oto et la néphro-toxicité et les contre-indications.

Elle est active sur certaines souches résistantes à la SM, mais il existe des résistances croisées avec la kanamycine.

Son mécanisme d'action cible l'ARN 16S et 23S, elle se lie de manière covalente et simultanée aux sous-unités ribosomales 30S et 50S, empêchant la formation d'un ribosome fonctionnel, ce qui a pour effet de bloquer la synthèse protéique. La capréomycine se révèle également être hépatotoxique et perturbe l'hémogramme.

6.3.6. Acide para-aminosalicylique : le PAS

Acide para-aminosalicylique

PASER® (retiré du marché en Avril 2015)

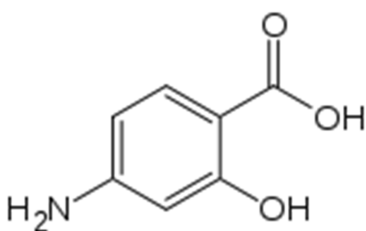
Granulé gastro-résistant 4 g/sachet 8 à 12 g/jour en 3 à 4 prises

GRANUPAS®

Granulé gastro-résistant 4 g/sachet 8 à 12 g/jour en 3 à 4 prises

ATU POSOLOGIE : 150 à 200mg/kg/jour en IM

Le PAS est un agent bactériostatique agissant uniquement sur *Mycobacterium tuberculosis*.



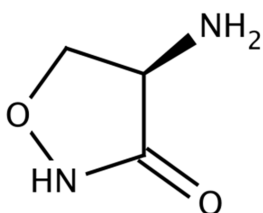
Il inhibe la résistance induite par la streptomycine et l'isoniazide. Son mécanisme d'action reposerait sur l'inhibition de la synthèse d'acide folique et/ou sur l'inhibition de la synthèse de la mycobactine (un des composants de la paroi bactérienne) par diminution de la capture de fer par *M. tuberculosis*.

Il provoque des manifestations gastro-intestinales dans 30% des cas avec dyspepsies, vomissements, diarrhées ; ainsi que des réactions d'hypersensibilité dans 10% des cas : manifestations cutanées et accidents hémolytiques rares. Il est également responsable de troubles endocriniens, le plus souvent de type hypothyroïdie.

La posologie recommandée est de 4 g toutes les 8 heures. Le contenu des sachets doit être mélangé dans un aliment acide avant d'être administré, empêchant la dégranulation dans l'estomac et ainsi la dégradation du principe actif. La posologie quotidienne maximale est 12 g. La durée habituelle du traitement est de 24 mois.

6.3.7. Cyclosérine

| |
|--|
| Cyclosérine CYCLOSERINE® Gélule à 250 mg ATU ! POSOLOGIE : 15 à 20 mg/kg/jour en VO – Ne pas dépasser 1g/jour - |
|--|



La cyclosérine ou *d-4-amino-3-isoxazolidinone* est un analogue cyclique de la D-Alanine. Bactériostatique, elle inhibe la synthèse de la paroi cellulaire. La cyclosérine interrompt la biosynthèse du peptidoglycane via l'inhibition de deux enzymes impliquées dans l'isomérisation de la L-alanine en D-alanine et dans la formation d'un dipeptide de D-alanine essentiel à la formation d'un précurseur du peptidoglycane.

Ses effets toxiques s'exercent sur le système nerveux central, à l'origine de troubles neurologiques (neuropathies périphériques) et psychiatriques : excitations psychomotrices, convulsions, tremblements, troubles du langage, confusions, irritabilité, dépression...

L'administration de vitamine B6 (200 à 300mg/j) permet de prévenir et de traiter ces effets neurologiques.

Des dermatoses allergiques ont également été observées et peuvent être à l'origine d'un arrêt de traitement.

6.4. Traitements associés

6.4.1. Les corticoïdes

Bétaméthasone

BETAMETHASONE® 0,05% sol buv, 2mg cp disp séc

BETNESOL® 0,50mg cp efferv

CELESTENE® 0,05% sol buv, 2mg cp disp séc

Dexaméthasone

DECTANCYL® 0,5mg cp

Méthylprednisolone

MEDROL® 4 et 16 mg cp séc

Prednisolone

PREDNISOLONE® 5mg cp efferv, 20mg cpefferv et orodisp

SOLUPRED® 5 et 20mg cp orodisp et efferv, 1mg/ml sol buv

Prednisone

PREDNISONNE® 1, 5, 20 mg cp

CORTANCYL® 1, 5, 20 mg cp

Sa posologie est de 0,5 à 1 mg/jour.

La corticothérapie est indiquée dans les miliaires pulmonaires graves, les complications bronchiques de la primo-infection tuberculeuse, les méningites et péricardites tuberculeuses. Ils réduisent la mortalité et le risque de séquelles.

Elle est instaurée après mise en route de l'antibiothérapie et sur une courte durée (1-2 mois) avec un sevrage progressif.

Les principaux effets secondaires sont des troubles neuropsychiatriques et l'effet rebond à l'arrêt des corticoïdes.

6.4.2. Exérèse chirurgicale

La chirurgie de la tuberculose est de plus en plus rare, ses indications se limitent au traitement des séquelles pleuro-parenchymateuses et notamment à leur complication.

Le traitement chirurgical peut faire partie de la stratégie thérapeutique globale dans le traitement des tuberculoses multirésistantes. Son rôle est de supprimer les cavités résiduelles responsables de la persistance d'expectorations positives ou de la résistance bactériologique au traitement. [49]

6.5. Les nouveaux antituberculeux [20]

Un traitement thérapeutique actuel comportant des faiblesses, de par sa longueur, sa complexité, et son inefficacité sur les souches multirésistantes ; un contexte épidémiologique actuel : recrudescence, ravages de la co-infection VIH-TB et apparition de multirésistances, ont poussé la santé publique et la recherche à s'intéresser de nouveau à la tuberculose.

Plusieurs molécules sont actuellement en développement, une dizaine ayant atteint les essais de phases cliniques. Elles agissent au niveau de voies métaboliques variées telles que la synthèse de composés de l'enveloppe, la respiration ou encore la synthèse d'acides nucléiques.

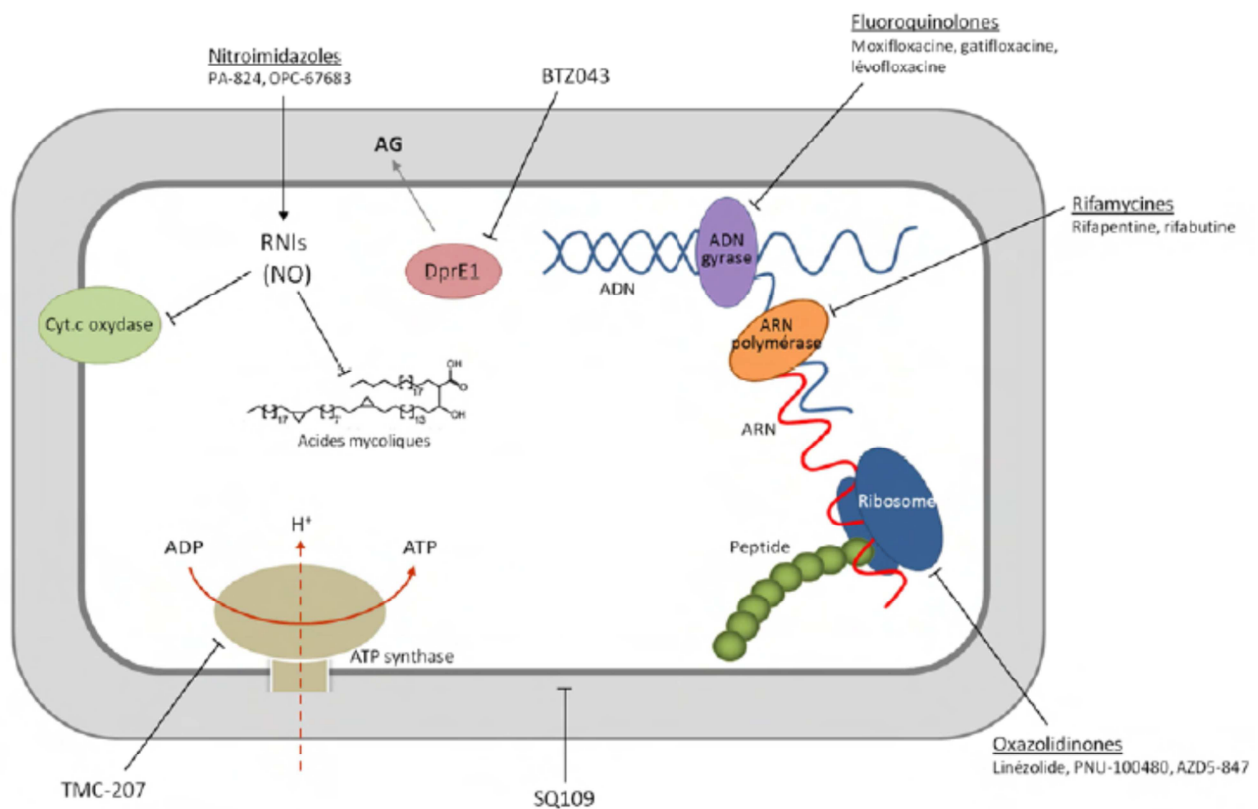


Figure 26 : Représentation schématique des mécanismes d'action des antituberculeux en développement :

(Thèse de C. Leblanc, 2012, Université de Toulouse)

AG, arabinogalactane, Cyt.C oxydase, Cytochrome C oxydase ; NO, monoxyde d'azote ; RNIs, espèces réactives de l'azote.

La recherche de nouveaux antituberculeux a connu de grands progrès ces 10 dernières années. Le séquençage du génome, ainsi que la découverte des voies métaboliques impliquées ont ouvert de nouvelles voies de recherches :

- modification de classes thérapeutiques existantes visant à améliorer leur spécificité et leur pharmacocinétique (nouvelles rifamycines et fluoroquinolones),
- nouvelles classes d'agents antibactériens (nitroimidazoles...),
- nouveaux mode de délivrance des médicaments (liposomes...),
- agents inhibant les voies métaboliques des mycobactéries,
- autres options thérapeutiques consistant à renforcer les défenses immunitaires de l'hôte au moyen de traitements immunostimulants.

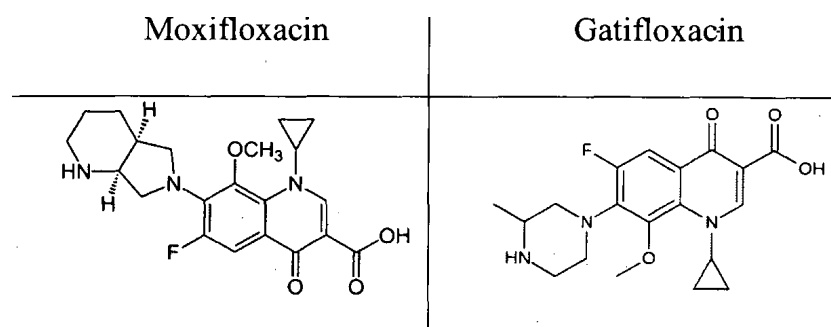
-Annexe 11-

Le nouvel antituberculeux « idéal » devrait permettre de simplifier le traitement grâce à

- un profil pharmacocinétique permettant une prise intermittente (hebdomadaire), facilitant l'organisation du traitement,
- une activité accrue dans le but de diminuer encore la durée de celui-ci,
- une efficacité contre les souches MDR et XDR.

6.5.1. 8-méthoxy-Fluoroquinolones : moxifloxacin, gatifloxacin et DC-159a :

| | |
|--|-----------------------|
| Moxifloxacin | (hors AMM) 400mg/jour |
| IZILOX® | |
| Cp pell à 400 mg | |
| Gatifloxacin | |
| TEQUIN® | (hors AMM) 400mg/jour |
| Cp pell à 200 mg et 400 mg | |
| Susp inj en IV à 200 mg/100ml, 400 mg/40ml et 400 mg/200ml | |
| Essais cliniques de phase III | |



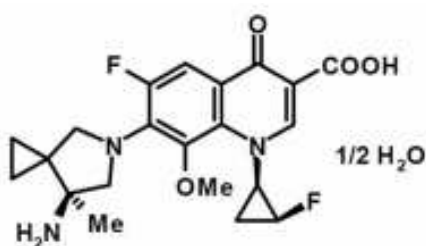
La moxifloxacine et la gatifloxacine sont des 8-méthoxy-fluoroquinolones. Ces fluoroquinolones de nouvelle génération agissent sur toutes les populations bactériennes et sont peu toxiques chez l'homme.

Elles présentent un triple intérêt : une action inhibitrice de l'ADN gyrase stable, des paramètres pharmacocinétiques et dynamiques favorables et une bonne tolérance sur le long terme.

Elles exposent aux effets indésirables des fluoroquinolones, à savoir risque de rupture tendineuse, élévation des transaminases, vertiges, céphalées, abaissement du seuil épiléptogène, allongement de l'intervalle QT favorisant le risque de torsade de pointe...Et sont contre-indiquée chez les enfants de moins de 15 ans en raison de leur toxicité articulaire, et chez les patients atteints de troubles cardiaques ou en association avec des traitements présentant un risque de troubles du rythme.

La gatifloxacine peut également induire des troubles métaboliques, perturbant la glycémie, ceci nécessite des précautions chez les patients diabétiques : une surveillance accrue de ce paramètre voire un arrêt de l'antibiotique si nécessaire.

Ces molécules permettent d'envisager de réduire la durée du traitement d'au moins 2 mois comme cela l'a été démontré chez la souris.



Autre fluoroquinolone de nouvelle génération, le DC-159a est en phase de développement préclinique. D'absorption rapide, d'activité équivalente à la moxifloxacine et gatifloxacine, et présentant de fortes concentrations pulmonaires, cette molécule pourrait être efficace dans les tuberculoses pré-XDR, incluant une résistance aux FQ. [50]

6.5.2. Diarylquinolines : la Bédaquiline ou TMC207, Sirturo® [59]

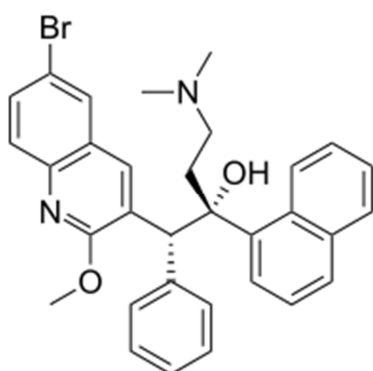
Bédaquiline ou TMC207

SIRTURO®

Comp à 100 mg

Essais clinique de phase II

Découverte en 2005, la bedaquiline (Bed.) est à ce jour le premier médicament avec un nouveau mécanisme d'action à être approuvé depuis plus de 40 ans.



Le mécanisme d'action des diarylquinolines est l'inhibition de l'ATP-synthase mycobactérienne, protéine de membrane ubiquitaire et fondamentale dans le métabolisme énergétique. La Bed. se lie à la sous-unité C transmembranaire de cette enzyme, interférant avec le fonctionnement de la chaîne de transfert protonique de l'ATP-synthase. Son affinité est nettement supérieure pour l'ATP-synthase mycobactérienne qu'humaine, ce qui devrait limiter sa toxicité.

Cibler la synthèse d'ATP est un mode d'action totalement inédit et très prometteur pour combattre *M. tuberculosis*.

Ce composé est bactéricide sur les souches sensibles et multi-résistantes de *M. tuberculosis* actif et en dormance, mais également sur d'autres MNT. La Bed se révèle plus fortement bactéricide sur le BK que l'INH.

Elle présente une synergie d'action avec la PZA, entraînant une activité stérilisante notable.

Son ajout dans la thérapie antituberculeuse devrait permettre de raccourcir la durée de traitement et d'obtenir une meilleure efficacité.

Son administration orale entraîne une large diffusion dans les tissus, avec un pic plasmatique atteint 5 heures après l'administration. Sa demi-vie est très longue, environ 50 heures ; offrant la possibilité d'une administration hebdomadaire.

Son activité est liée à la dose cumulée hebdomadaire, plutôt qu'à la fréquence d'administration.

Son métabolisme est hépatique et fait appel à l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, c'est un inducteur enzymatique, qui rend son association avec d'autres

antituberculeux délicate. Elle sera totalement éliminée en 4 à 5 mois, procurant une prolongation des bénéfices thérapeutiques plusieurs mois après son arrêt, il faudra tout de même rester vigilant quant aux interactions médicamenteuses.

Son activité bactéricide est croissante jusqu'à la posologie de 400mg/jour, qui semble bien tolérée, mais elle est relativement lente à s'établir (4 jours). L'intérêt d'une dose de charge reste à évaluer car la Bed peut provoquer des affections du SNC (céphalées, vertiges), cardiaques (allongement de l'intervalle QT), des troubles gastro-intestinaux, une élévation des transaminases et des troubles musculo-squelettiques (myalgies). Son association avec tout médicament allongeant l'intervalle QT ou hépatotoxique est à éviter.

Elle a été récemment validée par les agences du médicament américaines (2012) et européennes (Mars 2014) dans le traitement des tuberculoses multirésistantes.

En France, la Bed n'a pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM), son utilisation est actuellement soumise à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour le traitement des tuberculoses XDR et pré-XDR (MDR avec une résistance aux fluoroquinolones ou aux aminosides de réserve) ; et à une procédure de surveillance étroite.

L'OMS et plus récemment les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux Etats-Unis ont produit des recommandations provisoires pour guider la prescription de ce médicament. Son usage devrait être réservé aux tuberculoses multi-résistantes avec des résistances additionnelles qui ne permettraient pas d'employer une association d'au moins 4 médicaments actifs. [51]

6.5.3. Nitroimidazoles : PA-824 et OPC-67683 : délamanide, Delyba®

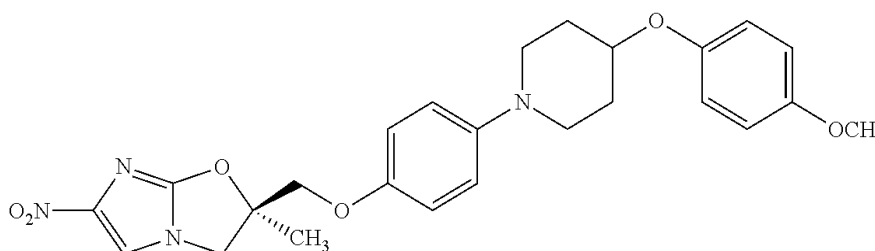
Délamanide ou OPC-67683

DELTYBA®

Comp à 50 mg

POSOLOGIE : 100 mg/ jour en 2 prises VO pdt les repas

Essais clinique de phase II



Ils sont bactéricides sur les souches de *M. tuberculosis* sensibles et résistantes aux antituberculeux qu'elles soient MDR ou XDR et sont actifs à forte dose sur les bacilles en dormance.

Ces molécules sont des prodrogues, qui une fois activées possèdent des activités inhibitrices variables. Dans des conditions d'aérobie, elles inhibent la synthèse des acides mycoliques : acides méthoxymycoliques et cétomycoliques, deux composants essentiels des parois cellulaires de *M. tuberculosis*, ce qui entraîne la mort de la bactérie. Alors qu'en anaérobie, elles perturberaient la chaîne respiratoire, provoquant un empoisonnement au NO.

Ces nitro-imidazolés ont montré une activité stérilisante supérieure à celle de la quadrithérapie standard quand ils sont associés à la moxifloxacine et PZA.

Cette forte activité bactéricide précoce en fait des molécules très prometteuses et permet d'envisager un traitement utilisable sur les tuberculoses résistantes ou sensibles, dépourvu d'INH et de RMP.

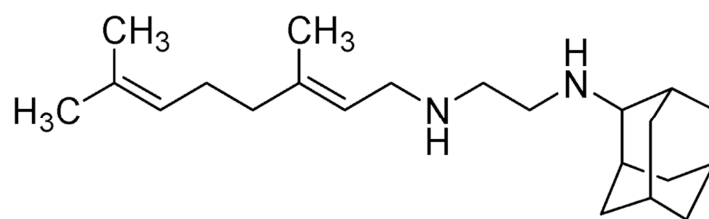
Le délamanide a été approuvé par l'Agence Européenne du médicament en Novembre 2013. Delyba® est utilisé chez les adultes atteints d'une tuberculose qui touche les poumons et qui est multirésistante.

Il a une demi-vie prolongée de 30 à 38 heures, contrairement à celle du PA-824 de 14 heures. L'effet indésirable le plus grave est un allongement de l'intervalle QT, dû à son principal métabolite. L'instauration du traitement nécessitera un ECG initial puis mensuel jusqu'à l'arrêt du traitement.

Le dernier composé de cette classe à entrer en phase clinique est le TBA-354. Lors de son administration par voie orale chez la souris, il a montré une efficacité six fois supérieure à celle du délamanide (100 plus efficace que PA-824).

6.5.4. Analogues de l'éthylènediamine : le SQ109

Essais cliniques de phase II



Découvert en 2004, le SQ109 est un analogue de l'EMB. Comme ce dernier, il agit en bloquant la synthèse de composés de la paroi, mais il n'inhibe pas les mêmes enzymes. Ainsi les souches résistantes à l'EMB restent sensibles à SQ109. Il est également actif sur les souches résistantes à l'INH et RMP.

Chez les rongeurs, l'ajout de cette molécule à la thérapeutique classique améliore son efficacité. Il présenterait ainsi une synergie d'action avec l'INH, les rifamycines, et également avec la bédaquiline.

Dans le modèle murin, il s'est avéré bactéricide, et en combinaison avec les antituberculeux de 1^{ère} ligne, 15 fois plus actif que l'EMB.

Cet avantage en fait un bon candidat pour son intégration dans la polychimiothérapie antituberculeuse. [52]

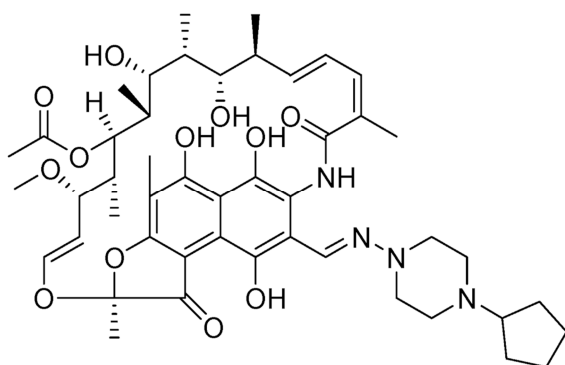
6.5.5. Rifamycines semi-synthétiques : rifapentine

Rifapentine

PRIFTIN®

Comprimé à 150 mg

Essais clinique de phase III



La rifapentine, au même titre que les autres rifamycines semi-synthétiques (rifampicine et rifabutine) est un puissant inhibiteur de l'ARN polymérase. C'est également un puissant inducteur enzymatique, provoquant de nombreuses interactions médicamenteuses et la contre-indiquant dans le traitement des patients co-infectés par le VIH.

Dans le modèle murin, la rifapentine se révèle plus efficace que la RMP à posologie équivalente et permettrait en combinaison avec PZA et RMP de stériliser les cavernes pulmonaires en 10 à 12 semaines.

Sa demi-vie de 15 heures, est plus longue que la rifampicine. Elle permettrait d'espacer la fréquence de prise, à une prise hebdomadaire, si elle était administrée en association avec un antituberculeux ayant une demi-vie équivalente (bédaquiline ou moxifloxacine).

Autre piste de développement : il a été montré que pour des dosages quotidiens supérieurs à ceux habituellement prescrits, la rifapentine montrait une activité bactéricide accrue. [53]

6.5.6. Oxazolidinones : linézolide, Zyvoxid® ; sutézolide et AZD5847 : [54]

Linézolide ou PNU-100766

ZYVOXID®

Comp à 600 mg

Poudre pour sol inj 2mg/ml IV

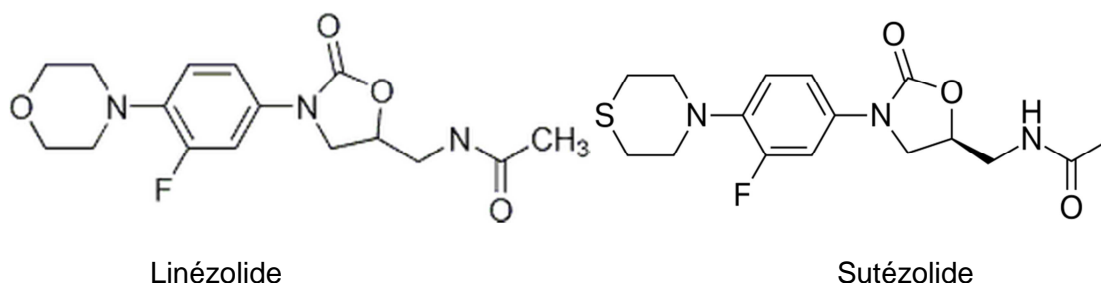
POSOLOGIE : 600mg 2x/jour –Ne pas dépasser les 28 jours-

Sutézolide ou PNU-100480

Essais cliniques de phase II

AZD5847

Essais cliniques de phase I



Ces composés sont hautement bactéricides. Ils inhibent la synthèse des protéines en se liant à l'ARNr 23S de la sous-unité 50S du ribosome.

Le chef de file, le linézolide, Zyvoxid® traite efficacement les tuberculoses multi et ultra-résistantes. Il a été le 1^{er} de cette classe médicamenteuse, à recevoir en 2000 l'accord de la FDA pour son usage en thérapeutique ; mais son utilisation en clinique est limitée, en raison d'une importante toxicité lors d'un usage prolongé. Il cause des effets secondaires dans 75% des cas pouvant conduire à un arrêt du traitement ; contrairement aux autres qui se révèlent mieux tolérés.

Des dommages neurologiques apparaissent dès le 1^{er} mois de traitement, sous forme de neuropathies périphériques ou optiques (46%) partiellement réversibles. Des anomalies hématologiques sont observées (40 à 50%), de type cytopénie ou anémie profonde et sont, quant à elles, totalement réversibles à l'arrêt du traitement. Une NFS hebdomadaire devra être réalisée pendant la durée du traitement (10 à 14 jours).

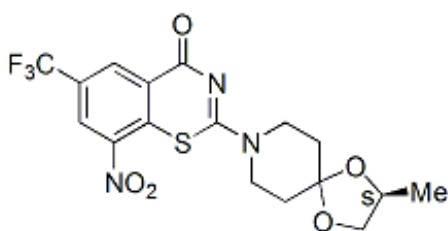
Autre oxazolidinone, le sutézolide présente une activité bactéricide supérieure à celle du linézolide qu'il soit utilisé en monothérapie ou en association et semble mieux toléré. Il présente également une synergie d'action avec la PZA et avec SQ109. [55]

Associé aux tuberculeux de 1^{ère} ligne, dans le traitement des tuberculoses sensibles ou multi-résistantes, il permettrait de raccourcir la durée du traitement.

L'AZD5847 semblerait avoir une efficacité similaire au linézolide avec l'avantage d'être mieux toléré.

6.5.7. Benzothiazinones : BTZ043

Phases de développement pré-cliniques.



Les 1,3-benzothiazin-4-ones constituent une toute nouvelle classe de composés à potentiel antituberculeux. Ils sont hautement bactéricides sur les bacilles pendant la phase chronique de l'infection. Le candidat le plus prometteur de cette famille est le BTZ043.

BTZ043 est également actif vis-à-vis de souches MDR-TB et XDR-TB, laissant supposer qu'il agit sur une nouvelle cible.

Il ciblerait une autre enzyme essentielle dans la synthèse de l'arabinane des parois mycobactériennes. BTZ043 agirait donc sur l'inhibition de la biosynthèse du même constituant de la paroi mycobactérienne que l'EMB, l'arabinogalactane, mais plus en amont, ce qui permettrait une utilisation en tant qu'agent thérapeutique. De plus il est à noter que BTZ043 s'avère 1000 fois plus actif qu'EMB [56]

L'existence de ces nouveaux antituberculeux est très encourageant et pourrait potentiellement offrir la possibilité de tester de nouvelles combinaisons de molécules afin d'améliorer le traitement actuel ou d'en créer de nouveaux.

6.5.8. Combinaisons d'antituberculeux en développement

L'histoire du développement des antituberculeux a montré que leur introduction successive conduisait au développement séquentiel de résistances. Afin de prévenir l'apparition de mutants résistants à ces nouveaux antituberculeux, des associations sont évaluées. Un traitement basé exclusivement sur une combinaison d'antituberculeux en développement permettrait de s'affranchir des notions de multi- et ultra-résistances, et serait aussi actif sur toutes les souches de *M. tuberculosis* sensibles ou résistantes.

Il apparait que l'activité de SQ109 est en synergie avec la bédaquiline et est additive avec celle du sutézolide. De même, le BZT043 est synergique avec la bédaquiline et additif avec le PA-824.

L'association bédaquiline-SQ109-sutézolide semble être la plus efficace et devrait avoir une activité équivalente à la quadrithérapie standard. Le PA-824 pourrait avoir un effet antagoniste.

La trithérapie bédaquiline-PZA-moxifloxacine est apparue aussi active que la quadrithérapie standard, ayant une activité stérilisante précoce.

7. Modalités de traitement

Le traitement de la tuberculose suit un schéma particulier tenant compte de la croissance intracellulaire et lente du bacille de Koch, de la physiopathologie de la maladie et de la résistance rapidement acquise aux antibiotiques antituberculeux par mutations. [10]

7.1. Traitement de la tuberculose-maladie

Le traitement de la tuberculose-maladie est très bien codifié (*réf.* OMS 1997, UICT 2000), de même que les examens cliniques et paracliniques l'accompagnant.

La stratégie thérapeutique actuelle est bien standardisée par l'OMS, elle repose sur la prise concomitante de plusieurs antituberculeux relativement toxiques, ayant une action complémentaire, et ce sur une longue période.

Le premier objectif de la polychimiothérapie est l'action complémentaire des antituberculeux sur les différentes populations bacillaires, ce qui permet d'obtenir la guérison complète et d'éviter les rechutes à bacilles sensibles.

Le deuxième objectif de cette association d'antibiotiques est d'empêcher la sélection de mutants résistants à l'origine de rechutes à bacilles résistants.

Bien conduit, il se révèle très efficace pour soigner les cas de tuberculoses non pharmacorésistantes, avec plus de 90% de succès thérapeutiques.

Cependant, l'observance n'est pas toujours parfaite, la durée du traitement, la nécessité de prendre plusieurs médicaments, les effets indésirables associés le rendent couteux et très contraignant.

L'observation de règles simples (le respect des posologies et des contre-indications), une surveillance tout au long de la prise en charge, au même titre que l'éducation et la participation du patient à son traitement, permettent d'optimiser les chances de succès thérapeutique, de limiter les effets indésirables et l'apparition de résistance.

La précocité de sa mise en œuvre permet de limiter la contagion à partir des malades bacillifères.

7.1.1. Préalables à l'institution d'un traitement curatif

Les mesures précédant la mise en route de la polychimiothérapie sont :

- des prélèvements multiples et répétés pour mettre en évidence le BK et étudier sa sensibilité,
- un bilan clinique (poids en vue d'adapter les posologies),
- un interrogatoire à la recherche de pathologies associées nécessitant d'adapter le traitement, ainsi que les prises médicamenteuses concomitantes,
- un bilan pré-thérapeutique :
 - Numération de la Formule Sanguine, Vitesse de Sédimentation,
 - hépatique (transaminases, bilirubine), car l'INH, RMP et PZA y sont métabolisés,
 - rénal (clairance de la créatinine, créatininémie, uricémie) ; la majorité des antituberculeux sont excrétés par le rein et l'élimination du PZA est en compétition avec celle de l'acide urique,
 - ophtalmique (fond de l'œil, champ visuel, vision des couleurs...), en cause la toxicité de l'EMB,
 - des réflexes ostéo-tendineux, due à la toxicité des FQ et aux neuropathies des membres inférieurs,
 - et d'une sérologie VIH, VHB et VHC.
- un antibiogramme sur les cultures de *M. tuberculosis* (systématiquement effectué en cas de tuberculose antérieurement traitée). Les résultats sont disponibles entre 6 semaines et 3 mois après l'examen initial.

7.1.2. Schéma thérapeutique standard

L'administration des médicaments antituberculeux doit être quotidienne. La dose totale doit être délivrée en une prise unique (permettant d'obtenir une concentration plasmatique adéquate, du fait des demi-vies respectives des molécules concernées et du temps de génération prolongé du bacille).

La prise se fait le matin à jeun, afin d'obtenir une absorption maximale, soit 30 minutes avant les repas, ou 2 heures après ; et à distance de toute prise médicamenteuse.

Les règles de prescription sont bien définies et les protocoles bien évalués. En pratique, le traitement standardisé comprend 2 phases :

- 1^{ère} phase, d'attaque : tri- ou quadrithérapie : IRPE, pendant 2 mois, pour éradiquer les bacilles extracellulaires, supprimer la contagiosité, et prévenir l'apparition de bacilles résistants,

- 2^{ème} phase, d'entretien : bithérapie : IR durant 4 à 7 mois, pour stériliser les foyers intracellulaires et prévenir les rechutes.

En cas d'intolérance au PZA, le traitement devra être poursuivi sur une durée totale de 9 mois. Lorsque la RMP n'est pas tolérée, elle pourra être remplacée par une autre rifamycine, tout aussi efficace, mais si aucune rifamycine n'est intégrée dans la combinaison thérapeutique, la durée du traitement devra être de 18 mois. A noter que l'EMB, peut être substitué par la SM mais son utilisation est plus délicate (IV, oto et néphrotoxicité).

En cas d'insuffisance hépatique, le PZA est contre-indiqué, une trithérapie IRE est alors recommandée pendant 9 mois.

En cas d'insuffisance rénale, INH et RMP peuvent être utilisés sans modification de leur posologie (leur élimination étant biliaire). Seule une adaptation des doses de l'EMB est nécessaire. Le protocole proposé en cas d'insuffisance rénale sévère est 2 mois de trithérapie IRP et 6 mois de bithérapie INH+RMP. Les posologies doivent être adaptées en fonction de la clairance à la créatinine et réduite lorsque celle-ci est $\leq 30\text{ml/min}$.

Dans le cas d'une tuberculose pulmonaire, la réponse au traitement est suivie par l'examen des cultures des expectorations. Une réévaluation de la thérapie est nécessaire si les résultats des cultures ne sont pas devenus négatifs après 2 mois de traitement intensif.

Dans ce cas, il est nécessaire de répéter les tests de sensibilité aux antituberculeux afin de détecter une éventuelle résistance bacillaire et de renforcer le traitement directement observé (TOD) pour s'assurer d'une bonne compliance du patient à l'égard de son traitement. [16]

| Les différents protocoles de la chimiothérapie antituberculeuse | | |
|--|--|---|
| Traitement | Première phase (2 mois) | Deuxième phase (au moins 4 mois) |
| Traitement standard simplifié 1^{ère} intention | Rifater | Rifinah (4 mois) |
| Traitement classique (permet une éventuelle adaptation posologique) | Isoniazide Rifampicine Pyrazinamide | Isoniazide Rifampicine (4 mois) |
| Traitement court (si rechute ou résistance) | Isoniazide Rifampicine Pyrazinamide Ethambutol | Isoniazide Rifampicine (4 mois) |
| Traitement chez femme enceinte | Isoniazide Rifampicine Ethambutol | Isoniazide Rifampicine (7 mois) |
| Traitement court (2 ^{ème} phase intermittente)* | Isoniazide Rifampicine Pyrazinamide | Isoniazide(3fois/semaine) Rifampicine(3fois/semaine) (4 mois) |
| Traitement curatif de l'infection à M. avium chez sujet VIH+ | Rifabutine Clarithromycine Ethambutol | Rifabutine Clarithromycine Ethambutol (4 mois) |

* Ce traitement est habituel dans les pays en voie de développement car d'un coût moindre

Figure 27 : Les différents protocoles de la chimiothérapie antituberculeuse.

(Poly Chimie thérapeutique Pr. J. Buxeraud)

Pour les localisations extra-pulmonaires (méningée, ganglionnaire, uro-génitale...), le traitement est standard ou classique, associé à une corticothérapie et à une exérèse chirurgicale éventuelle des caséums. [57] En cas de méningite tuberculeuse, une cure de 9 à 12 mois est recommandée.

La prise rigoureuse et régulière des antibiotiques est indispensable à la réussite du traitement. Celui-ci ne devra jamais être modifié ou interrompu sans avis médical, même après plusieurs mois ou en cas de survenue d'effets indésirables, pour lesquels des adaptations sont envisageables.

Dans le cas d'interruption du traitement, il n'existe pas de recommandation sur la prise en charge, mais en général :

- si l'interruption se produit pendant la phase initiale du traitement et dure 2 semaines ou plus, le traitement doit être recommencé à son début. Si l'arrêt est de moins de 2 semaines, le traitement sera continué ; dans tous les cas, le malade doit recevoir dans son intégralité les 2 mois de traitement de la phase d'attaque ;

- si l'interruption se produit pendant la phase de consolidation, et si le malade a pris plus de 80% de la dose totale, une prolongation n'est pas nécessaire, conseillée seulement si les EM sont encore positifs ; si le patient a reçu moins de 80% du traitement et si l'arrêt a duré plus de 3 mois, le traitement doit être recommencé entièrement ; si l'arrêt a duré moins de 3 mois, il suffit de reprendre le traitement jusqu'à ce que la totalité des doses requises soient prises par le patient. [33]

Toute mesure (éducation thérapeutique, prise en charge financière du coût du traitement, régime thérapeutique court...) pouvant accroître la probabilité d'une observance thérapeutique satisfaisante est indiquée.

7.2. Traitement de l'infection tuberculeuse latente

Le traitement des patients porteurs d'une ITL est un des grands axes du plan de lutte contre la tuberculose, car il représente un véritable réservoir de transmission.

Contrairement au traitement de la tuberculose-maladie, bien standardisé, le traitement de l'ITL était jusqu'à maintenant mal codifié dans ses indications et ses modalités.

L'indication du traitement de l'ITL au niveau national dépend de l'épidémiologie tuberculeuse de la population locale, du niveau de développement socio-économique du pays et en particulier de son système de santé et des choix de santé publique retenus.

Ainsi dans les pays en développement, seuls les TBM sont diagnostiquées et traitées, alors que dans les pays industrialisés et à faible incidence de tuberculose, la recommandation est de traiter tous les cas de TBM et d'ITL récentes.

Chaque pays fait évoluer ses recommandations vers un traitement de plus en plus large en fonction des progrès de la lutte antituberculeuse.

Auparavant en France, la recommandation était de traiter tous les cas de TBM et les ITL de l'enfant. Actuellement, il est recommandé de traiter plus largement les ITL diagnostiquées autour d'un cas.

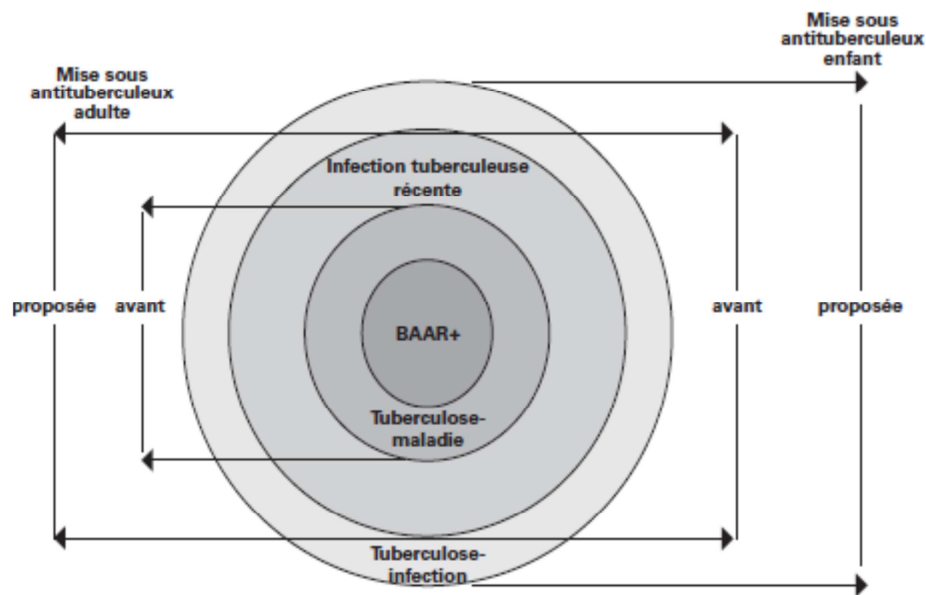


Figure 28 : Recommandations de traitement de la tuberculose
(Groupe de travail du CSHPF, 2003)

Les pays les moins développés ne traitent que le cercle central des TBM BAAR+, en France jusqu'au début des années 2000, on traitait les 2 cercles centraux chez l'adulte et les 3 cercles centraux chez l'enfant. Compte tenu de l'évolution épidémiologique et du système de santé français, les recommandations sont d'élargir le cercle des patients que ce soit chez l'adulte ou l'enfant.

7.2.1. Préalables à l'institution d'une chimioprophylaxie

Les étapes préalables avant l'instauration d'un traitement prophylactique sont :

- un bilan pré-thérapeutique, composé d'examens cliniques, bactériologiques, radiographiques, dans le but d'éliminer toute suspicion de TBM. En cas de doute, un traitement antituberculeux complet sera conduit ;
- une évaluation du rapport bénéfice/risque, afin de choisir le meilleur schéma thérapeutique possible, réévalué en cas d'effets secondaires ;
- une évaluation de la capacité d'observance du patient, car elle est la clé du succès de la chimioprophylaxie antituberculeuse, de manière à organiser un suivi adapté.

7.2.2. Indications

Rappel : l'ITL est identifiée par une positivité récente (moins de 2 ans) des tests tuberculiniques. Un virage des réactions tuberculiniques se définit par une IDR de référence auparavant négative ($\leq 5\text{mm}$) maintenant positive ($\geq 10\text{mm}$) ou une augmentation entre 2 IDR de plus de 10 mm de diamètre ; ou encore en cas de réaction fortement positive ($\geq 15\text{mm}$), qu'elle soit récente ou non.

Compte tenu de l'évolution épidémiologique tuberculeuse en France et de la décision d'interrompre la vaccination par le BCG, ainsi que la surveillance par IDR qui lui était rattachée, une nouvelle stratégie de traitement de l'ITL est proposée. Elle est envisagée après une exposition suspecte ou avérée chez des individus dont l'allergie tuberculinique atteste d'un contact avec le BK, sans argument clinique ni radiographique pour une TBM.

Sont concernés par ce traitement préventif, les enfants de moins de 15 ans et adultes immunodéprimés (ou à risque de l'être) atteints d'une ITL récente ou non, c'est-à-dire ayant eu des contacts proches avec le cas source, et les adultes immunocompétents ayant eu une conversion tuberculinique récente, en contact étroit récent avec un malade. [58]

7.2.3. Schémas thérapeutiques

A ce jour, il n'existe pas de consensus sur le meilleur traitement à adopter. Les schémas proposés sont une mono- ou une bithérapie (non compatible avec le traitement d'une TBM, riche en BK susceptible de développer des résistances, d'où l'intérêt du bilan préalable).

- Monothérapie :
 - INH à 5mg/kg/jour pendant 6 à 12 mois (12mois préconisé chez les ID)
 - RMP à 10mg/kg/jour pendant 4 mois
 - Bithérapie :
 - RMP 10mg/kg/j + INH 5mg/kg/j pendant 3 mois (privilegié en France)
 - RMP 10mg/kg/j + PZA 20mg/kg/j pendant 2 mois
 - RMP 10mg/kg/j + EMB 15mg/kg/j pendant 3 mois
- } (Utiles en cas de
résistance à l'INH

| Protocoles | Première phase (2 mois) | Deuxième phase |
|---|--|-------------------------|
| Traitement préventif de l'infection à <i>M. avium</i> chez sujet VIH+ | Rifabutine ou Azithromycine (1200mg/semaine) | Rifabutine (en continu) |
| Chimioprophylaxie chez sujet VIH positif | Isoniazide | Isoniazide (à vie) |
| Chimioprophylaxie de primo-infection asymptomatique | Isoniazide | Isoniazide (4 mois) |
| Chimioprophylaxie du sujet contact * | Isoniazide | Isoniazide (1 mois) |
| Bécégite simple | Isoniazide 0.5ml/semaine dans la lésion pendant 3 semaines | |
| * enfant, nourrisson, immunodéprimé à test tuberculinique négatif | | |

Figure 29 : Les différents protocoles de la chimioprophylaxie antituberculeuse. (Poly chimie thérapeutique -Les antituberculeux- Pr. J. Buxeraud, 2008)

7.3. Surveillance du traitement

L'efficacité du traitement est jugée sur la baisse de température (obtenue en une dizaine de jours), la reprise du poids en 3 mois, la diminution des symptômes respiratoires (toux) et la négativation des cultures bactériologiques (crachats, prélèvements ganglionnaires ou autres selon le cas). La normalisation des anomalies radiologiques n'est pas nécessaire, des séquelles étant possibles.

La surveillance doit être étroite, continue, pour permettre une adaptation des doses aux modifications de poids et des fonctions biologiques éventuellement atteintes, détecter les effets indésirables et vérifier la bonne adhésion du patient au traitement et l'efficacité de ce dernier. [57]

Les conséquences d'une mauvaise observance peuvent être dramatiques pour l'individu et pour la collectivité : rechute, prolongation de traitement, majoration du risque de décès (x4), prolongation de la période de contagiosité et développement de souches multirésistantes. [33]

7.3.1. Suivi thérapeutique

La surveillance clinique et paraclinique qu'il y a lieu d'effectuer tout au long de la prise d'antituberculeux est codifiée depuis de nombreuses années et repose sur le profil pharmacocinétique de ces derniers. Elle a lieu dans l'intérêt du patient, le but étant de favoriser la tolérance et l'observance de ce dernier, ayant pour finalité de mener à bien et jusqu'à son terme ce traitement lourd et long et d'obtenir une guérison totale.

| Surveillance au cours du traitement antituberculeux | | | | | | | |
|--|---------------|------------------------------|-----------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| | 0 mois | 1 mois | 2 mois | 3 mois | 6 mois | 12 mois | 24 mois |
| Examen clinique | x | X | X | X | X | x | X |
| Recherche BK | x | x jusqu'à négativation | X | X | X | | |
| Transaminases | x | Tous les 10 jours | x si signes cliniques | | | | |
| Uricémie Créatininémie | x | Répéter si anomalie initiale | | | | | |
| Examen ophtalmologique | x | si signes cliniques | | | | | |
| Radiographie pulmonaire | x | X | X | | X | x | X |

(Poly chimie thérapeutique -Les antituberculeux- Pr. J. Buxeraud, 2008)

Le suivi portera sur :

- Une bonne observance corrélée à une bonne efficacité du traitement :
 - par interrogatoire du patient et de l'entourage,
 - par des examens cliniques : température, reprise de poids et symptomatologie fonctionnelle,
 - par des examens bactériologiques (à 2, 5 et 6 mois) : négativation des expectorations, antibiogramme évaluant la sensibilité des bacilles,
 - par des examens radiographiques : radiographie du thorax et autres examens d'imagerie complémentaires pour assurer l'évolution favorable du traitement,
 - et par le suivi de constantes biologiques (couleur rouge des urines sous RMP, hyperuricémie sous PZA). [59]

- Une bonne tolérance

La survenue d'effets indésirables sous traitement antituberculeux est une des causes majeures de mauvaise observance et d'échec thérapeutique. De degrés de gravité variables, ces effets secondaires sont responsables de modifications de traitement dans 5% des cas.

La majorité des antituberculeux majeurs sont métabolisés par le foie et peuvent entraîner un certain degré de cytolyse, la fonction hépatique doit être contrôlée avant le traitement et après 2, 4, 6 et 8 semaines de traitement.

La fonction rénale doit être régulièrement contrôlée uniquement en cas d'anomalies, sinon elle n'a pas lieu de l'être à nouveau.

7.3.2. Gestion des éventuels effets indésirables

| Effets indésirables | Médicaments probablement responsables | Prise en charge |
|---|---|--|
| <i>Sévères</i> | Arrêt du ou des médicament(s) probablement responsable(s) et hospitalisation en urgence | |
| Éruption cutanée avec ou sans prurit | Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, streptomycine | Arrêter tous les antituberculeux |
| Ictère (autres causes exclues), hépatite | Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide | Arrêter tous les antituberculeux |
| Confusion | La plupart des médicaments antituberculeux | Arrêter tous les antituberculeux |
| Troubles de la vision (autres causes exclues) | Éthambutol | Arrêter l'éthambutol |
| Choc, purpura, insuffisance rénale aiguë | Rifampicine | Arrêter la rifampicine |
| <i>Mineurs</i> | Poursuivre l'administration des antituberculeux, vérifier leur posologie | |
| Nausées, vomissements, douleurs abdominales | Pyrazinamide, rifampicine, isoniazide | Traitement symptomatique, fractionnement des doses. Si les symptômes persistent, hospitalisation |
| Douleurs articulaires | Pyrazinamide | Aspirine ou autre AINS ou paracétamol |
| Sensation de fourmillement dans les mains ou dans les pieds | Isoniazide | Pyridoxine 50 à 75 mg/jour |

Figure 30 : Prise en charge des effets indésirables des antituberculeux
(Revue Pneumologie Clinique, 2014)

- Hépatotoxicité (20% des cas)

Elle représente l'effet indésirable prééminent des antituberculeux : favorisée par l'association d'INH+RMP et PZA, médicaments les plus pourvoyeurs d'atteintes hépatiques. Ce risque est contenu par la prescription limitée à 2 mois de PZA et la surveillance biologique imposée.

En cas d'élévation des transaminases à plus de 3 fois la normale à 2 examens successifs, les posologies de ces antituberculeux seront diminuées de moitié.

Une élévation \geq à 6 fois la valeur normale impose l'arrêt immédiat des 2 médicaments les plus suspects, à savoir l'INH et le PZA, jusqu'à normalisation des enzymes hépatiques, puis l'INH pourra être repris à une posologie plus faible (3mg/kg/j) et avec une surveillance hépatique rapprochée (2 fois/semaine). Le PZA pourra être réintroduit mais à une posologie réduite (15mg/kg/j) en milieu hospitalier et avec une surveillance pluri-hebdomadaire stricte du bilan hépatique. En cas de récurrences ces médicaments doivent être définitivement arrêtés.

Les traitements ne comportant pas de PZA doivent toujours être prolongés à 9 mois.

- Réactions cutanées (20% des cas)

Tous ces médicaments sont responsables de troubles cutanés de types sémiologiques et de degrés de gravité différents. Dans le cas d'un simple prurit (6% des cas), un traitement symptomatique à base d'antihistaminiques est préconisé, sans interruption du traitement antituberculeux. En cas de troubles visibles, le traitement doit être interrompu, puis les antibiotiques réintroduits les uns après les autres progressivement (sur 3 jours chacun) après la disparition des lésions.

- Réactions d'hypersensibilité [60]

Des réactions immunoallergiques, relevant d'hypersensibilité immédiate à type d'urticaire et/ou d'œdème de Quincke, voire de choc anaphylactique, avec fièvre peuvent apparaître dans les 30 minutes suivant la prise médicamenteuse. L'arrêt immédiat est indispensable, de même qu'un bilan allergologique conduit en milieu spécialisé. L'introduction par pallier d'1/10^{ème} de la dose jusqu'à atteindre la dose complète au 10^{ème} jour, permet l'accoutumance du patient au médicament en cause. [69]

Des réactions retardées, au titre de toxidermies pouvant aller jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell peuvent apparaître entre le 7^{ème} et le 21^{ème} jour de traitement.

- Troubles digestifs (40% des cas)

Nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales sont les principales manifestations d'une mauvaise tolérance digestive, survenant surtout durant les 1^{ères} semaines de traitement. Elles doivent inciter à rechercher d'éventuels signes d'hépatotoxicité.

Si l'atteinte digestive est isolée, la prise des médicaments pourra être divisée en 2 prises quotidiennes.

- Episodes fébriles

La réapparition de fièvre chez les patients pendant plusieurs semaines doit évoquer une origine médicamenteuse. Elle est généralement élevée (39°C) mais bien tolérée. Tous les antituberculeux doivent être arrêtés jusqu'à ce que la fièvre cède (en 24 à 48 heures) puis réintroduits les uns après les autres.

7.3.3. Surveillance après traitement

Elle dépend de la façon dont celui-ci a été mené.

S'il a été correctement réalisé, la surveillance radiologique doit être annuelle pendant les deux premières années, puis tous les 2 ans. S'il existe des séquelles radiographiques, des recherches bactériologiques peuvent être effectuées 6 et 12 mois après la fin du traitement.

Si le traitement a été irrégulier ou son arrêt prématuré, il faut craindre une récurrence et savoir répéter régulièrement les recherches bactériologiques.

7.3.4. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique des patients est recommandée, elle permet :

- de les sensibiliser à ces effets indésirables, aux symptômes pouvant orienter vers une intolérance et de la conduite à tenir.

- d'exposer le malade aux raisons d'un traitement prolongé (la durée du traitement peut sembler injustifiée au vue de la disparition rapide de la symptomatologie initiale), aux dangers de son interruption, ou de prises anarchiques ou monothérapeutiques inconsidérées

Elle fait des patients les 1ers acteurs de leur traitement. [48]

8. Complications

8.1. Tuberculose multi-résistante et ultra-résistante

En l'absence de traitement antibiotique, la mortalité de la tuberculose pulmonaire est de 50%. La génération des antituberculeux a radicalement changé ce pronostic mais a eu pour corollaire l'apparition de bacilles résistants aux médicaments utilisés.

Les années 1990 ont été marquées par l'émergence, dans plusieurs régions du Monde, de souches multirésistantes posant un grave problème en termes de Santé Publique. Elles représentent une menace sérieuse pour le succès de la lutte antituberculeuse dont l'avenir dépend en partie du contrôle de l'extension de ces tuberculoses résistantes.

Afin de lutter contre ce phénomène, il faut :

- en mesurer l'ampleur : des réseaux de surveillance de la résistance aux antituberculeux sont mis en place,
- connaître les principes permettant d'éviter l'apparition de ces souches,
- si cette apparition n'a pu être évitée, savoir en faire le diagnostic précocement afin d'éviter sa dissémination. La multirésistance est un facteur d'extension de la maladie, les patients contaminés étant contagieux plus longtemps.

8.1.1. Définitions

Lorsque le traitement antituberculeux est mal prescrit ou mal suivi par le malade, il peut entraîner la sélection de mutants résistants (seuls les bacilles sensibles sont éliminés) ; c'est la résistance secondaire ou acquise. Elle est la cause majeure d'échec thérapeutique. Ce patient tuberculeux, non guéri ou en rechute, peut contaminer son entourage, qui développera une tuberculose à bacilles d'emblée résistants, c'est la résistance primaire. [45]

La résistance primaire traduit la transmission de la résistance au sein de la communauté. Elle représente un outil épidémiologique majeur pour l'évaluation de l'efficacité des mesures de lutte antituberculeuse et pour la surveillance de la qualité de la chimiothérapie. Elle met en évidence les erreurs commises dans un passé plus ou moins lointain.

La résistance secondaire est le reflet de défaillances dans le programme actuellement établi dans la lutte antituberculeuse.

Les souches ayant acquis une résistance aux antituberculeux de 1^{ère} ligne, les plus efficaces, isoniazide et rifampicine, sont dites multirésistantes, MDR (multidrug-résistant tuberculosis). La multirésistance empêche l'efficacité du traitement standard.

Les souches MDR ayant acquis en plus des mutations entraînant une résistance aux antituberculeux de 2^{ème} ligne, tels que les fluoroquinolones et les antibiotiques injectables (amikacine, kanamycine, capréomycine) sont dites ultrarésistantes, XDR (extensively drug-resistant tuberculosis).

Si la souche devient finalement résistante à tous les antituberculeux connus, elle est désignée comme totalement résistante, TDR (totally drug-resistant tuberculosis).

La pharmacorésistance n'est pas due au hasard, elle est multifactorielle. Elle résulte presque toujours d'une erreur dans la gestion du traitement antituberculeux,

- de la part du programme national de lutte antituberculeuse (recommandations inappropriées, médicaments inefficaces, de mauvaise qualité, interruption d'approvisionnement, mauvais fonctionnement ou inaccessibilité des structures de prise en charge),
- du corps médical (choix erroné des médicaments, mauvaises prescriptions médicales, monothérapie intempestive, absence de supervision de la prise du traitement, changements chaotiques du programme thérapeutique en cas d'intolérances médicamenteuses)
- ou du malade (mauvaise observance dû aux effets secondaires, ou au poids du traitement, abandon précoce, sélection d'une partie des médicaments au détriment de ceux mieux tolérés).

8.1.2. Acquisition et mécanismes de résistance

Les mycobactéries responsables de la tuberculose ne sont sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques dits antituberculeux. Elles se caractérisent par une résistance naturelle à la plupart des antibiotiques usuels et par l'acquisition rapide, par mutations

chromosomiques, de caractères de résistance aux rares antibiotiques auxquels elles sont sensibles.

Ainsi les mycobactéries sont naturellement résistantes aux principales familles d'antibiotiques comme les β -lactamines, les macrolides, les sulfamides, les cyclines et les glycopeptides. La paroi des mycobactéries est une des causes principales de cette multirésistance naturelle. En effet, sa structure très dense et très riche en lipides, principalement en acides mycoliques, lui confère une perméabilité très faible. De plus, les mycobactéries du complexe *tuberculosis* sont capables de synthétiser des enzymes hydrolysant les antibiotiques (β -lactamases) ou diminuant leur affinité pour leur cible, les rendant ainsi inefficaces.

Les mycobactéries tuberculeuses, comme toutes les bactéries, ont la capacité de subir des mutations génétiques qui vont les rendre résistantes à certains médicaments.

Cette résistance acquise aux antibiotiques chez les mycobactéries se développe par l'acquisition successive de mutations génétiques, de nature chromosomique. Elle n'est pas transférable horizontalement, d'une souche à l'autre ; il n'existe pas d'éléments génétiques extra-chromosomiques : plasmides ou transposons de résistance. [28]

Ces mutations ont lieu soit dans les gènes de structure de la cible de l'antibiotique entraînant une diminution de leur affinité (rifampicine, fluoroquinolones, aminosides, éthambutol), soit dans les gènes codant une enzyme activatrice, transformant l'antibiotique en une substance active (isoniazide, pyrazinamide), empêchant leur activation.

- Isoniazide, INH, H

L'INH n'est actif principalement que sur les mycobactéries du complexe *tuberculosis*. Cet antituberculeux bactéricide inhibe la synthèse des acides mycoliques, composants majoritaires de la paroi des mycobactéries, et favorise la formation de radicaux libres toxiques pour la cellule bactérienne. L'action de l'INH sur le bacille tuberculeux entraîne une perte de son caractère Acido-Alcool Résistant.

L'étude génétique des souches résistantes à l'INH, a montré que le gène *katG* serait impliqué. Il code une enzyme, ayant une double fonction de catalase et de peroxydase. La catalase-peroxydase est indispensable dans l'activation de l'INH dans la bactérie. Les changements de conformation de cette enzyme, liés aux mutations du gène *katG*, empêchent la transformation de l'INH en produit actif.

Une mutation partielle, ainsi que des délétions partielles ou complètes de ce gène, entraîneraient une réduction plus ou moins importante de l'activité catalasique avec une résistance à l'INH.

Cependant, seulement 50% des souches résistantes à l'INH ont montré des mutations de katG.

Le gène *inhA* code une réductase liant le NADH ; cette enzyme est impliquée dans la synthèse des acides gras à longue chaîne. Des mutations ont été observées dans 10 à 30% des souches résistantes à l'INH, le plus souvent dans les séquences promotrices et régulatrices du gène et parfois au sein de la séquence codante du gène *inhA*. Cette mutation est croisée avec la résistance à l'éthionamide, antituberculeux de structure proche.

L'INH activé par la catalase-peroxydase se fixe sur du NADH. Ce complexe NADH-INH se lie ensuite à la protéine *inhA* et empêche ainsi la formation des acides mycoliques.

Les mutations au sein du site actif pourraient diminuer l'affinité de la protéine *inhA* pour le complexe INH-NADH ; alors que les mutations du promoteur de *inhA* entraîneraient une surproduction cette protéine, ce qui dépasserait l'inhibition causée par INH. [62]

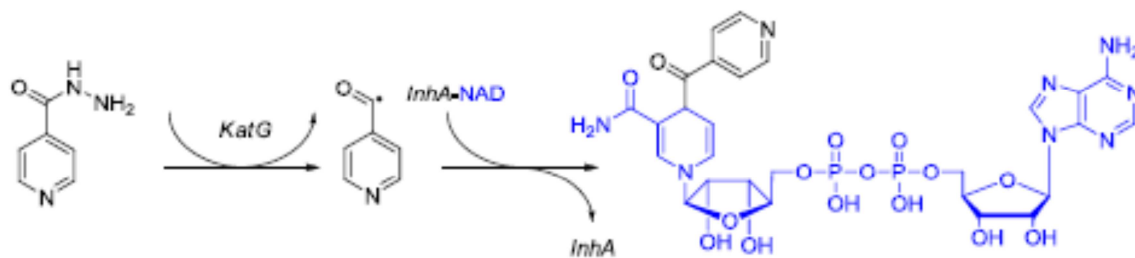


Figure 31 : Activation et action de l'INH.
(Thèse de D.Veau, 2013)

D'autres gènes sont impliqués dans la résistance à l'INH, tels que les gènes *ahpC*, *ndh*, *kasA*...

10 à 15% des souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à l'isoniazide, n'auraient pas de mutations connues, ce qui témoigne de la complexité des mécanismes de résistance à l'INH.

- Rifampicine, RMP, R

La rifampicine et les autres rifamycines (rifabutine, rifapentine) empêchent l'initiation de la transcription en se fixant sur les sous-unités β de l'ARN polymérase. La résistance à la RMP est liée à des mutations du gène *rpoB* codant la sous-unité β de l'ARN polymérase, entraînant des modifications de la structure primaire de cette sous-unité, diminuant la fixation ou l'accessibilité de la RMP à son site. Il en résulte une nette diminution de l'affinité de l'ARN polymérase pour la RMP.

Dans ce cas, les mutations du gène *rpoB* sont observées chez 95% des souches résistantes étudiées à ce jour. C'est pourquoi, la recherche de cette mutation a été la première adaptée en routine dans la recherche de résistance.

- Pyrazinamide, PZD, Z

Le pyrazinamide, comme l'INH, est un dérivé de nicotinamide et agit sous forme de prodrogue. Son activité nécessite un pH acide et une enzyme ayant une activité amidase, la pyrazinamidase/nicotinamidase, transformant le PZD en un composé bactéricide : l'acide pyrazinoïque. La cible de cet acide pourrait être le complexe Fas1, impliqué dans la synthèse des acides gras à courte chaîne.

La pyrazinamidase est codée par le gène *pncA*, impliqué dans la résistance au PZD. De nombreuses mutations sur ce gène sont possibles : substitutions, délétions, insertions de nucléotides...soit dans la partie codante du gène, soit dans la région promotrice de ce gène.

10 à 30% des souches résistantes au PZD ne présentent pas de modification sur ce gène *pncA*, ce qui suppose que d'autres mécanismes de résistance pourraient être impliqués.

- Ethambutol, EMB, E

L'EMB est, comme l'INH, un antibiotique bactériostatique, spécifiquement actif sur les mycobactéries. Il inhibe la synthèse d'arabinogalactane. Sa cible est une enzyme, l'arabinosyl transférase, intervenant dans la liaison arabinose-galactane. L'arabinogalactane assure le lien entre les peptidoglycanes et les acides mycoliques. Il est l'élément de base de la paroi des mycobactéries. L'inhibition de cette liaison a pour effet l'accumulation de précurseurs de la paroi.

La résistance à l'EMB est liée à des mutations du gène *embB*. Des mutations de ce gène ont été observées chez 2/3 des souches résistantes à l'EMB.

Chez *Mycobacterium tuberculosis*, la résistance aux antibiotiques s'opère uniquement par sélection de mutants résistants déjà présents dans la population initiale. C'est uniquement cette pression de sélection due à l'usage d'antibiotiques qui fait apparaître la résistance, en favorisant les bacilles présentant des mutations génétiques spontanées. La proportion de mutants résistants préexistants au traitement dépend de la taille de la population bacillaire et de l'antibiotique concerné.

Une même souche peut présenter des résistances à différents antibiotiques, ces mutations ont été acquises indépendamment les unes des autres, au cours de plusieurs traitements successifs, du fait du taux de mutation naturel de l'ADN génomique, on parle de phénomène d'amplification.

La fréquence de ces mutations est appréciée par la proportion de mutants résistants au sein d'une population bactérienne sensible. Cette proportion pour les souches « sauvages » ou « normales » varie de 10^{-3} pour les antibiotiques de seconde ligne à 10^{-6} pour les antibiotiques majeurs, avec une exception à 10^{-8} pour la rifampicine. Ainsi dans une caverne pulmonaire, contenant 10^8 bacilles, il y a, avant tout traitement, 100 à 1000 bacilles résistants à l'isoniazide et 1 résistant à la rifampicine. De ce fait, il y a un risque très élevé de sélectionner des mutants résistants lorsqu'un antituberculeux est administré en monothérapie. [63]

La survenue des mutations étant indépendante, la probabilité de trouver un bacille présentant une double mutation est très faible (10^{-14}) Ce qui explique l'intérêt des associations d'antituberculeux, évitant la sélection de mutants résistants. [64]

8.1.3. Epidémiologie

- A l'échelle mondiale

Le début des années 1990 a été marqué par l'émergence aux USA, en Russie, et même en France, d'épidémies de tuberculoses à bacilles résistants à la quasi-totalité des antituberculeux disponibles, acquises le plus souvent à l'hôpital, chez des patients sidéens.

Face à l'émergence de cas multirésistants, l'OMS et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) ont lancé en 1994 un programme de surveillance de la résistance aux antituberculeux, visant à mesurer la prévalence de cette résistance dans le Monde et à étudier les corrélations entre son niveau et les politiques nationales de lutte contre la tuberculose.

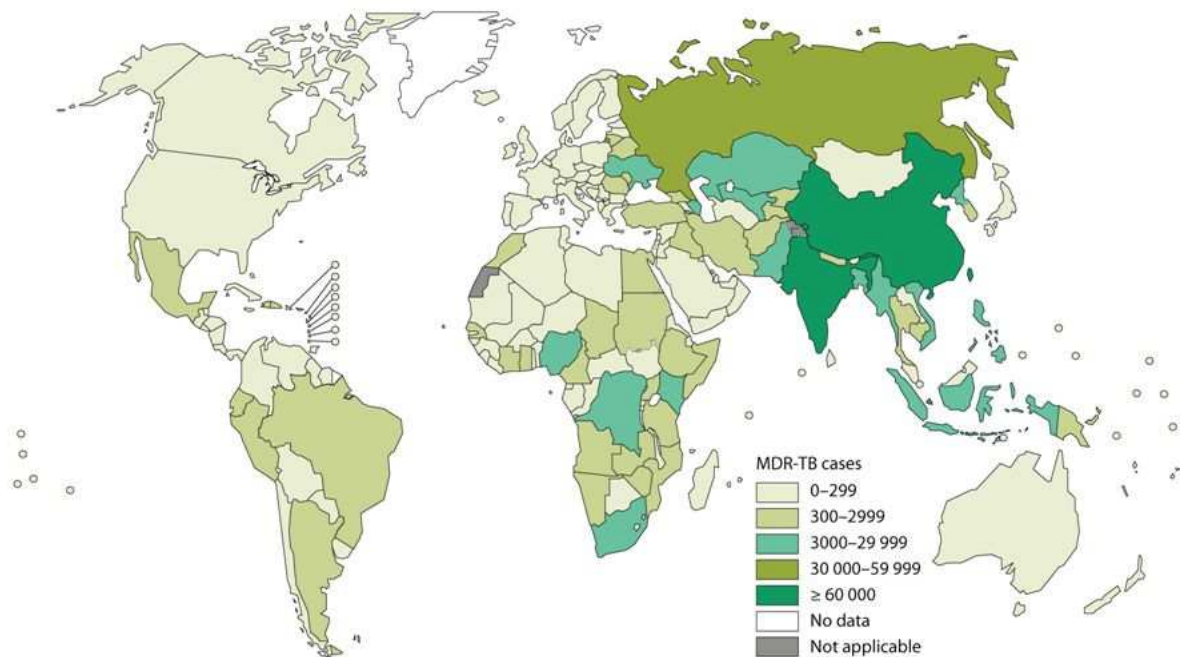


Figure 32 : Nombre de cas estimé de Tuberculose MDR parmi les cas de tuberculose déclarés en 2011
(Rapport OMS 2012)

Selon l'OMS, la multirésistance serait présente dans toutes les régions du monde, où une surveillance est mise en place, et le nombre de cas semble augmenter progressivement depuis son apparition fin des années 1980.

Environ 550000 cas de tuberculoses multirésistantes sont identifiés chaque année, (5% de l'ensemble des cas), causant au moins 150 000 décès par an.

La proportion de cas MDR dans le monde était de 3,5% parmi les cas sans antécédent de traitement, et de 20,5% parmi les cas avec des antécédents de traitement. En 2013, les tuberculoses multirésistantes avaient entraîné 210 000 décès.

La tuberculose ultrarésistante, dont le taux de mortalité est encore plus élevé, est apparue dans les années 2000 et est présente dans plus de 65 pays, essentiellement localisés à l'Est de l'Europe. Elle représente 9% des cas de tuberculoses multirésistantes.

Certaines zones géographiques montrent des incidences de résistance plus élevées, c'est le cas de l'Asie (Inde et Chine), les pays de l'ex-URSS et de l'Europe de l'Est ; regroupant plus de 60% du total des cas de TBMR. Ce sont le plus souvent des régions où

l'incidence de la tuberculose est élevée, où les taux de guérison sont inférieurs aux attentes de l'OMS, et où le taux de rechute est élevé, traduisant l'incapacité relative du programme local à assurer la guérison de la majorité des malades.

Les pays occidentaux et les régions à faible prévalence connaissent, en revanche, des taux de multirésistance bas, inférieurs à 1 ou 2%.

Dans de nombreuses régions du monde, ce taux n'est pas connu, faute de structures capables de déterminer la sensibilité des souches présentes aux antituberculeux. Ce qui a pour conséquence une sous-estimation de ce fléau.

En raison des flux migratoires en provenance de régions où la résistance aux antituberculeux est fréquente, et de l'émergence de souches multirésistantes ces dernières années, les risques d'échec thérapeutique par sélection de mutants résistants ne sont pas négligeables, et représentent un réel danger de dissémination et de réémergence d'une tuberculose plus difficile à traiter et à éradiquer.

- A l'échelle nationale

En France, la fréquence de la multirésistance passe de 9% à 1% des cas de tuberculose déclarés, selon qu'elle ait été mesurée dans une population ayant ou pas déjà reçu des antituberculeux.

La résistance à l'isoniazide est de 18% dans la population déjà traitée contre 5% dans une population n'ayant jamais été en contact avec cet antituberculeux.

Les patients multirésistants ne représentent qu'une cinquantaine de nouveaux cas par an, soit environ 0,5% des cas de tuberculose déclarés en France. Depuis 1992 cette proportion reste assez stable, (entre 0,5 et 1,5%) témoignant de l'efficacité du système de lutte antituberculeuse mis en place.

Le nombre de souches « pré-XDR » c'est-à-dire MDR résistantes aux FQ ou à un des 3 aminosides de réserve, n'a pas évolué de manière significative ces dernières années et représente 1/5 des souches MDR. Les souches XDR représentent 7% des souches MDR, mais ce nombre de cas de TB-XDR a doublé entre 2012-2013. [65]

En 2013, en France, 83 souches MDR ont été isolées dont 22 d'entre elles étaient des XDR.

Plus de la moitié des cas de TB MDR sont localisés en Ile de France, et sont d'origine étrangère (surtout nés en Europe de l'Est, Asie et Afrique Subsaharienne). La TB-MDR touche majoritairement les migrants, surtout les jeunes.

10% des cas de tuberculose MDR sont séropositifs. Le VIH apparait comme un facteur de risque dans la résistance secondaire.

La TB-MDR touche souvent les groupes socialement vulnérables, tels que les sans-abri, les migrants, les toxicomanes...La mauvaise observance du traitement est souvent liée à de mauvaises conditions socioéconomiques ou à une difficulté d'accès libre et gratuit au traitement. [66]

Les facteurs de risques de développer une résistance au traitement sont :

- antécédents de traitements mal conduits (choix d'association de molécules, posologie, non observance du patient, mauvaise résorption digestive, effets secondaires...),
- contact avec des tuberculeux MDR, antécédents d'hospitalisation dans une unité où sont traités les patients tuberculeux MDR,
- sexe,
- âge,
- naissance ou séjour dans une zone à haute prévalence,
- toxicomanie par IV,
- sérologie positive au VIH.

La surveillance de la résistance est un moyen d'évaluer l'efficacité des efforts de contrôle de la tuberculose dans une communauté. La prévalence de la résistance reflète la qualité de ce contrôle. L'échec thérapeutique, l'interruption de traitement et le taux de rechute vont de pair avec une prévalence élevée de la résistance. La résistance aux antituberculeux est inversement associée aux bonnes pratiques thérapeutiques, à savoir un traitement court et surveillé directement (stratégie DOTS). [67]

8.1.4. Prise en charge et traitements

L'OMS estime que d'un point de vue santé publique, un traitement incomplet ou mal suivi est pire que pas de traitement du tout. Les premières tentatives de monothérapie par antituberculeux, se sont traduites par l'apparition de cas de rechutes à bacilles résistants.

Les régimes de polychimiothérapie démontrèrent rapidement leur efficacité pour prévenir l'émergence de ces résistances. Cependant, la généralisation du traitement antituberculeux, prescrit ou observé de manière inadéquate, a eu pour corollaire l'apparition de bacilles résistants aux médicaments utilisés, causes de tuberculoses MDR ou XDR aux pronostics inquiétants.

En effet, ces tuberculoses MDR ou XDR sont extrêmement difficiles à traiter, et la mortalité des XDR est très élevée. Les chiffres en termes de survie à 5 ans sont catastrophiques.

La pharmacorésistance complique le traitement de la tuberculose, faisant appel à des molécules de seconde ligne, plus toxiques, moins efficaces...Il se révèle beaucoup plus cher (300 fois le coût d'une TB simple), beaucoup plus long (2ans) et beaucoup plus contraignant pour le patient, son entourage, notamment l'équipe soignante. [68]

Le devenir des patients MDR, ou a fortiori XDR, n'est pas bon si ces malades ne sont pas pris en charge de manière spécifique. En général, pour les cas MDR, des traitements « sur mesure » sont nécessaires. Ils doivent être adaptés à la fois aux données bactériologiques de la souche et aux caractéristiques cliniques, notamment du fait des effets secondaires non négligeables de chacun des antibiotiques prescrits, afin d'éviter toute non-observance du patient pouvant le faire rechuter et causer d'autres résistances acquises supplémentaires.

Des équipes pluridisciplinaires spécialisées se réunissent tous les mois pour choisir et adapter ces traitements « sur-mesure ».

La suspicion de multirésistance peut être faite face à un patient ayant déjà eu des antécédents de traitements antituberculeux mal menés ou interrompus avant terme, pour différentes raisons : mauvais choix dans les molécules ou association de molécules, mauvaise posologie, durée insuffisante, non observance du patient pour diverses raisons : effets indésirables, nombre de prises trop contraignantes, environnement, accès aux structures de soins difficiles pour des raisons socio-économiques ou administratives, problèmes d'approvisionnements réguliers, pénurie, mauvaise qualité des médicaments...

Il est essentiel pour le praticien de connaître le mieux possible les traitements reçus et leurs durées respectives.

Lorsque la situation épidémiologique et clinique l'autorise, face à une suspicion de MDR, un traitement peut être mis en route avant obtention de données bactériologiques fiables.

Une fois la multirésistance confirmée, le choix des molécules antituberculeuses est orienté grâce aux données connues chez l'éventuel contamineur ou sur les données locales de la surveillance de la résistance des mycobactéries (groupe Azay, CNR-MyRMA). En l'absence de ces informations, le choix du régime thérapeutique repose alors sur les données de l'antibiogramme incluant des tests de sensibilité à l'ensemble des antituberculeux de 1^{ère} ligne et de 2^{ème} ligne, en tenant compte de l'activité de chaque molécule, des éventuelles interactions et effets secondaires, pouvant amener l'interruption du traitement.

L'initiation du traitement se fait en milieu hospitalier, ce qui permet de superviser la survenue d'éventuels effets secondaires, la prise des médicaments par le patient et l'efficacité du traitement, et de surveiller les concentrations sériques des antituberculeux, ainsi que l'isolement du patient bacillifère. L'isolement du patient doit être maintenu jusqu'à apyrexie, et négativation des cultures. Ce délai de négation des crachats semble plus long dans le cas d'une TBMDR. Ces mesures sont coûteuses mais sont indispensables face à la gravité de cette maladie, menaçant le pronostic vital et exposant l'entourage et le personnel soignant.

Le traitement doit comprendre de 4 à 6 antituberculeux efficaces, dont un injectable et une fluoroquinolone, et parmi lesquels, si possible, 3 n'ont jamais été administrés au patient auparavant. Ce schéma thérapeutique doit se poursuivre pendant minimum 20 mois. La phase initiale est prolongée (6 mois au moins) et doit être suivie d'une phase d'entretien de 12 à 18 mois.

Le médicament injectable peut être supprimé après 6 mois de traitement ou 4 mois après la négativation des cultures. [69]

L'issue du traitement de la TB-MDR est moins favorable que dans les cas de tuberculose sensible, et dépend en grande partie de la durée du traitement et de la qualité du suivi.

Les effets indésirables du traitement de la tuberculose multirésistante sont fréquents et affectent $\frac{3}{4}$ des patients. Ils sont également sévères et peuvent nécessiter l'adjonction de traitements complémentaires ou le changement de protocole thérapeutique. Plus du $\frac{1}{3}$ des patients arrête au moins l'une des molécules en cours de traitement et n'a pas de solution de rechange [70]. Les médicaments antituberculeux sont peu nombreux et déjà anciens, ce qui limite les possibilités en cas de TB-MDR et en cas de toxicité sévère engendrée par les médicaments utilisés en première intention. [71]

Un traitement chirurgical peut être envisagé dans les cas où l'atteinte est unilatérale et où le traitement n'est pas optimal.

A ce jour, seuls 10% des nouveaux cas estimés de TBMR sont traités chaque année et moins de 3% du nombre total estimé de TBMR et TBUR suivent un traitement conforme aux normes recommandées par l'OMS.

Le traitement de ces patients commence bien évidemment par la prévention de l'émergence de la résistance qui est toujours le témoin de la mauvaise qualité des soins. [72]

8.1.5. Prévention

La prévention de ces épidémies est capitale, et repose sur l'isolement des patients, leur traitement adapté et prolongé, ainsi que sur le dépistage de la multirésistance, optimisé par les techniques de génie génétique.

La résistance secondaire est la conséquence directe d'une mauvaise prise en charge, d'erreurs thérapeutiques. Afin de prévenir cette résistance, plusieurs recommandations ont été élaborées : il faut avant toute initiation de traitement, faire étudier les souches suspectes, lors d'une rechute, d'un échec thérapeutique, d'un traitement interrompu...par un laboratoire spécialisé, et faire réaliser un antibiogramme. Si la sensibilité de la souche n'est pas connue au moment de l'initiation du traitement, toute monothérapie est proscrite, chaque introduction de molécules dans le régime thérapeutique, doit être associée à plusieurs molécules actives. La polychimiothérapie permet d'éviter toute sélection de mutants résistants.

Un groupe multidisciplinaire organisé par le CNR-MyRMA (bactériologiste, pneumologue, infectiologue, pédiatre, médecin de CLAT) se réunit tous les mois pour examiner les cas difficiles à traiter.

Des structures de soins spécialisés ont été établies dans le but d'assurer un traitement supervisé, une surveillance adéquate et un approvisionnement continu en médicaments.

Pour prévenir la résistance primaire, il faut interrompre la transmission du bacille et en particulier des bacilles résistants. Le risque de transmission est de loin le plus élevé en cas de tuberculose pulmonaire à examen microscopique positif. C'est pourquoi ces patients doivent être diagnostiqués le plus tôt possible et être mis en isolement respiratoire. Les cas MDR ou XDR doivent être maintenus en isolement jusqu'à négativation des cultures.

Les cas contacts seront également traités par un traitement préventif, notamment ceux présentant des risques de développer une TB-MDR : les enfants en bas âge, les personnes immunodéprimées.

Le contrôle de la tuberculose pharmacorésistante s'effectue à deux niveaux :

- contrôle individuel, par le traitement approprié des malades atteints,
- contrôle général par la prévention des erreurs aboutissant à la création de souches résistantes, le dépistage rapide des cas résistants.

8.1.6. Diagnostic

La précocité du diagnostic de la résistance permet la mise en place rapide d'un traitement adapté et améliore le pronostic, tout en réduisant le risque de transmission des souches résistantes.

La technique de l'antibiogramme classique par la méthode des proportions reste la méthode de référence, mais en milieu solide elle requiert un délai minimum de 4 semaines, raccourci en milieu liquide à 2 semaines.

L'apparition des techniques de biologie moléculaire a permis de cerner les mécanismes de résistance des mycobactéries aux antituberculeux, et ainsi d'élaborer des techniques rapides de détection de la résistance. Ces outils moléculaires permettent de faire le diagnostic de la multirésistance directement à partir des expectorations des patients bacillifères, et demandent 1 à 3 jours, contrairement aux tests de sensibilité classiques.

Ces méthodes génotypiques reposent sur une réaction d'amplification de séquences génétiques de l'ADN, à partir d'un échantillon natif. Ce qui permet d'obtenir, dans un délai rapide, de quelques heures, une quantité suffisante de matériel pour permettre la mise en évidence de mutations. Cette dernière étape se fait soit par analyse des profils de migration

électrophorétique de l'ADN simple brin (SSCP), soit par technique de l'hybridation réverse sur bandelette (LiPA), et par détermination de la séquence nucléotidique à l'aide de sondes nucléotidiques. Cependant leur coût et leur complexité technique représente un frein à leur large diffusion et à leur utilisation sur le terrain.

L'OMS insiste sur la nécessité de pratiquer une recherche de la sensibilité des germes dans tous les cas où une multirésistance est probable (échec du traitement, rechute, cas chroniques, contacts documentés avec des cas de TB-MDR, provenance d'un pays à forte prévalence). Elle recommande également que ces tests génomiques soient toujours appuyés par la méthode phénotypique de référence, l'antibiogramme par la méthode des proportions.

Les tests GenotypeMTBDR*plus*® et XPert MTB/RIF® permettent d'identifier les souches résistantes à RMP, et ainsi les souches MDR, car la monorésistance à RMP est exceptionnelle.

Le recours à de tels tests devrait être systématique pour les patients à risque de multirésistance : en échec thérapeutique, ayant déjà reçu plusieurs traitements consécutifs, provenant de pays à forte incidence de MDR, ayant été en contact avec un tuberculeux MDR. Les résultats de ces tests moléculaires doivent être confirmés par un antibiogramme, seuls outils sûrs pour identifier à quels antituberculeux une souche est encore sensible.

Le développement de « puces à ADN » à l'avenir, devrait permettre d'éviter le « séquençage » classique grâce à l'hybridation à de multiples sondes reproduisant toutes les séquences possibles.

Le CNR-MyRMA a proposé un programme basé sur le signalement rapide des cas suspects, des tests de sensibilité complets (classiques et moléculaires) aux antituberculeux de 1^{ère} et de 2^{ème} lignes pour les souches MDR, et des conseils thérapeutiques (« prévenir le multirésistance ») ; ce qui a permis d'améliorer les taux de succès thérapeutique de ces tuberculoses MDR.

8.1.7. Avenir

La tuberculose multirésistante est non seulement une menace sérieuse dans la lutte antituberculeuse, mais elle ne représente probablement qu'une étape vers le développement de formes encore plus résistantes aux traitements, que sont la TB-XDR et la TB-TDR. Il est à

craindre que dans certaines régions du monde, la tuberculose reprenne sa progression si les moyens à disposition ne sont plus efficaces.

A l'heure actuelle, seule la prévention de la création de nouvelles souches de tuberculose résistante offre une garantie de limiter l'extension de la maladie. Elle passe par l'application rigoureuse des moyens de lutte et recommandation, un diagnostic précoce des cas résistants, un suivi du patient pendant son traitement et jusqu'à guérison, une surveillance des souches résistantes.

Les nouveaux outils de biologie moléculaire à disposition depuis le début du XIXème siècle, ont permis de mieux comprendre les mécanismes d'acquisition de résistance, d'identifier les mutations génétiques et de les mettre en évidence, ils sont une voie d'ouverture vers la recherche de moyens de détection, de dépistage et de diagnostic toujours plus compétents. Elles ouvrent également la voie vers la recherche de nouvelles molécules à activité antituberculeuse.

8.2. Co-infection VIH-Tuberculose

L'infection par le VIH est une des causes principales de la résurgence de la tuberculose dans le monde depuis les années 1980.

Le risque de développer une tuberculose est augmenté chez les personnes infectées par le VIH, l'immunité à médiation cellulaire CD4 et CD8 étant perturbée, induisant un déficit en IFN γ . Ce risque apparait très tôt dans l'évolution de l'infection, dès la séroconversion. Chaque année un demi-million de cas de tuberculose sont directement attribuables à l'infection du VIH. [73]

La tuberculose est également un mode fréquent d'entrée dans le sida pour les personnes séropositives. Elle est définie par le CDC comme pathologie opportuniste et annonciatrice de sida depuis 1987 pour les formes extra-pulmonaires et depuis 1993 pour les tuberculoses pulmonaires.

L'interaction entre ces 2 infections est synergique, chacun augmentant la pathogénicité de l'autre, ce qui a pour conséquence d'aggraver le pronostic et d'augmenter la mortalité chez ces patients.

8.2.1. Epidémiologie

La co-infection VIH-Tuberculose constitue un problème majeur de Santé Publique à travers le monde. En 2011, elle touchait 1,5 millions de personnes dans le Monde et 320 000 personnes sont décédées de cette co-infection. Son incidence est croissante, notamment dans la région Afrique et Asie du Sud-Est.

En France, la tuberculose représente la 2^{ème} pathologie inaugurale de sida après la pneumocystose, soit pour 1 séropositif sur 5.

La fréquence varie en fonction :

- du pays de naissance : Asie (46%), Afrique Subsaharienne (32%), Europe (23%),
- de l'âge (un individu de 30 ans présente 2 fois plus de risques de développer une tuberculose qu'un de 40 ans),
- du sexe (majoritairement des hommes)
- du mode de contamination (les personnes contaminées par des rapports hétérosexuels ou par usage de drogue IV présentent 3 fois plus de tuberculoses inaugurales que les homosexuels),
- de la région de domicile (métropoles),
- du nombre de lymphocyte CD4 (le risque augmente avec les LTCD4),
- de la connaissance de la séropositivité,
- et de la prise d'un traitement antirétroviral avant le diagnostic de sida. [74]

Dans les pays en voie de développement, la tuberculose reste la 1^{ère} cause d'entrée dans le sida et également la 1^{ère} cause de décès chez les patients infectés par le VIH.

8.2.2. Stratégies thérapeutiques

Plusieurs problèmes se posent chez les individus infectés par le VIH et souffrant de tuberculose-maladie : diagnostic difficile face à un tableau clinique déconcertant, et difficultés thérapeutiques liées aux interactions médicamenteuses, aux effets indésirables fréquents, et aux risques d'aggravation paradoxale et de résistance.

Lorsque la tuberculose survient à un stade d'immunodépression modéré, la symptomatologie clinique et radiologique reste classique, la forme pulmonaire est la plus commune, revêtant l'aspect d'une tuberculose bacillifère et cavitaires ; cependant à un stage

de sida déclaré avec un immunodéficit sévère, la sémiologie se révèle être atypique. Dans ce contexte, les manifestations cliniques reflètent le plus souvent celles de tuberculoses disséminées, pauci-bacillaires sans cavernes radiologiques avec une anergie tuberculique fréquente. [75] Les signes généraux comme la fièvre et un amaigrissement sont quasi-constants.

La prise en charge de la co-infection VIH-TB, basée sur l'association d'un traitement antirétroviral et antituberculeux, repose sur des recommandations de l'OMS en fonction de l'état immunitaire du sujet.

Lorsqu'une infection par le VIH est diagnostiquée chez le sujet atteint d'une tuberculose active et qu'un traitement antirétroviral est indiqué, la date d'introduction du traitement antirétroviral dépend du taux de CD4, de la tolérance au traitement antituberculeux et de l'existence ou non de risque d'hépatopathie. Il sera instauré au plus tôt 15 jours après l'initiation du traitement antituberculeux dans le cas d'une immunodépression sévère. Pour des taux de CD4 \geq 100 cellules/mm³, il est préférable de le débiter 2 mois plus tard, lorsque la situation de tuberculose est stabilisée après la quadrithérapie intensive et que le traitement est bien accepté et toléré.

Dans le cas inverse, si le patient sidéen est diagnostiqué tuberculeux, il faut alors continuer le traitement antirétroviral et éventuellement l'ajuster pour prendre en compte les éventuelles interactions avec le traitement antituberculeux qui sera démarré sans délai. [76]

| | |
|---------------------------------|---|
| CD4 < 100/mm ³ | Après 2 semaines (pendant phase initiale traitement antibacillaire) |
| 100 < CD4 < 200/mm ³ | Après 2 mois (À la fin phase initiale traitement antibacillaire) |
| CD4 > 200/mm ³ | Après 2 mois (Durant phase d'entretien traitement antibacillaire) |
| CD4 > 350/mm ³ | À la fin du traitement antibacillaire |

Figure 33 : Début du traitement antirétroviral chez les patients co-infectés VIH-Tuberculose (Revue de médecine Interne, 2009)

Le schéma thérapeutique est le même chez l'immunodéprimé, que chez l'immunocompétent, à savoir un tri- ou quadrithérapie pour une durée de 6 mois minimum.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à 9 mois en cas de culture positive des crachats à 2 mois de traitement, ou en présence de cavernes. Face à des formes disséminées, ostéo-articulaires ou méningées, une durée de 12 mois de traitement est recommandée. Dans le cas de formes résistantes, il n'est pas possible de codifier le traitement. Il doit être initié par des spécialistes, au vu de l'antibiogramme ; la durée recommandée est de 18 à 24 mois après la négativation bactériologique.

Le pronostic de guérison de la tuberculose dépend de la précocité du diagnostic et du stade d'immunodépression. Lorsque le traitement est mené précocement et jusqu'à son terme, son efficacité est similaire chez le sujet séropositif ; la fréquence des rechutes après traitement paraît équivalente.

L'association de ces 2 traitements est souvent difficile à gérer, nécessitant la prise d'un grand nombre de comprimés (parfois plus de 20/jour) dont la tolérance digestive est médiocre.

Un traitement préventif est conseillé chez les patients à risque (zone de forte prévalence, IDR suspect, contact avec BK) préconisant une monothérapie à l'isoniazide avant toute instauration d'un traitement antirétroviral, pendant 9 mois ; ou une bithérapie par rifampicine et pyrazinamide sur une durée de 2 mois en cas de résistance à l'INH.

8.2.3. Interactions médicamenteuses

Il existe des interactions entre les antituberculeux et les antirétroviraux, ce qui représente un véritable problème, limitant l'usage de certaines molécules.

La rifampicine, puissant inducteur enzymatique interagit avec les inhibiteurs de protéases IP, ainsi que les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse INNTI ; elle en diminue les concentrations plasmiques. De ce fait, l'association IP-RMP est contre-indiquée.

Il est, malgré tout, recommandé d'administrer un traitement antirétroviral à base d'éfavirenz et un traitement antituberculeux à base de rifampicine en cas de co-infection VIH-TBM ; en dose standard si possible. En effet, la RMP reste fondamentale dans le succès du traitement antituberculeux, il faut donc s'efforcer de la conserver. [59]

Cette association est possible en augmentant la posologie de l'éfavirenz à 800mg au lieu de 600mg, et associé à un contrôle régulier de sa concentration plasmatique. Il en est de même avec le ritonavir et le saquinavir.

La RMP peut être remplacée par la rifabutine qui présente moins d'interactions pour une efficacité comparable, mais nécessite une adaptation posologique.

| Inhibiteurs de protéase | Posologie de rifabutine |
|---|--------------------------------|
| Indinavir 1 000 ou 1 200 mg x 3/j | 150 mg/j ou 300 mg x 2/semaine |
| Nelfinavir 1 250 mg x 2 /j | 150 mg/j ou 300 mg x 2/semaine |
| Amprenavir 1 200 mg x 2 /j | 150 mg/j ou 300 mg x 2/semaine |
| Saquinavir/Ritonavir 400 mg/400 mg x 2/j | 150 mg x 3/semaine |
| Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg x 2/j | 150 mg x 3/semaine |
| Tout inhibiteur de protéase associé à Ritonavir (100 mg x 2/j) | 150 mg x 3/semaine |
| Inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (INN) | |
| Efavirenz 600 mg/j | 450 à 600 mg/j |
| Nevirapine 200 mg x 2 /j | 300 mg /j |

Figure 34 : Modifications posologiques de la rifabutine selon son association avec un antirétroviral.

(Groupe de travail du CSHPF, 2003)

8.2.4. Aggravation paradoxale

Une réaction paradoxale au traitement antirétroviral peut survenir chez les patients immunodéprimés, ayant débuté au préalable un traitement antituberculeux : Le Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire (IRIS).

Un examen approfondi est nécessaire pour exclure les autres causes pouvant induire une telle aggravation, en particulier l'échec du traitement antituberculeux ou un effet secondaire.

Ce syndrome se caractérise par l'exacerbation temporaire des manifestations cliniques et radiographiques de la tuberculose. Cliniquement, il se traduit par une reprise du syndrome fébrile, une hypertrophie ganglionnaire et une aggravation des atteintes pulmonaires.

Ce risque d'aggravation survient dans 10 à 50% des cas, habituellement dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement antirétroviral et complique la prise en charge de ces patients. [77]

Cette réaction paradoxale serait due à une reconstitution immunitaire, entraînant une réponse des LTh1CD4 explosive et pro-inflammatoire.

Les principaux facteurs de risque d'IRIS sont les localisations de tuberculose extra-pulmonaires ou disséminées, la lymphopénie initiale et l'explosivité de l'augmentation des lymphocytes.

L'évolution de cette réaction paradoxale est le plus souvent lentement favorable après 2 ou 3 mois. Dans de rares cas, en présence d'atteintes neuro-méningée, le pronostic vital peut être engagé.

En cas de symptômes sévères, l'adjonction d'un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien, telle qu'une corticothérapie de courte durée (1 mois) peut être justifiée. En effet l'activité des corticoïdes diminue les cytokines Th1 pro-inflammatoires, augmente les cytokines Th2 anti-inflammatoires et stimule les LT régulateurs. Mais il faut rester vigilant, le risque d'infections chez les patients fortement immunodéprimés sous corticothérapie est à évaluer, le pronostic de l'IRIS étant favorable à moyen terme.

L'usage des statines, pour leur action anti-inflammatoire stimulant la réponse T régulatrice pourrait avoir un intérêt prophylactique ; des études sont en cours.

TROISIEME PARTIE : ORGANISATION DE LA LUTTE ANTITUBERCULEUSE

9. A l'échelle mondiale

Le suivi des malades tuberculeux est une recommandation de l'OMS, et ceci depuis une quarantaine d'années. Depuis, des dizaines de programmes ont été élaborés que ce soit dans les pays développés ou en voie de développement. La clé de voute de ces programmes est d'éradiquer les cas contagieux. Sur le terrain, la pratique diffère selon les pays et les populations ciblées.

A l'échelle mondiale, l'OMS et ses partenaires ont longtemps contribué à organiser et harmoniser la lutte contre la tuberculose, grâce à des stratégies standardisées évolutives dans le temps et selon l'incidence de la maladie.

En 1991, la 44^{ème} assemblée mondiale de la santé a adopté un nouvel angle de vue, considérant la tuberculose comme un problème majeur de santé publique globale. Des objectifs de lutte contre la tuberculose ont été fixés pour chaque pays, suivant les mesures proposées par l'UICITMR : chaque année détecter 70% des cas de tuberculose pulmonaire à microcopie positive et en guérir 85%. Initialement prévus pour être atteints en l'an 2000, ces objectifs trop ambitieux, compte tenu de l'état réel des services de santé dans les pays les plus peuplés et les plus démunis, ont été reportés entre 2010 et 2020 au niveau mondial.

Le vrai défi est celui de la mise en œuvre d'une stratégie de lutte efficace dans les 22 pays regroupant à eux seuls plus de 80% des cas de tuberculose dans le monde, d'après les estimations de 1998 de l'OMS. [9]

9.1. Stratégie DOTS

La stratégie DOTS (*Directly observed treatment, short course* ou *stratégie de traitement de brève durée sous surveillance directe*) a été lancée à l'échelle mondiale en 1995. Elle a pour finalité d'organiser la lutte contre les cas contagieux et ainsi de rompre le cycle de la transmission.

Ses objectifs étaient :

- d'obtenir un engagement politique des pouvoirs publics accompagné d'un financement adapté et durable, permettant d'améliorer la couverture sanitaire de la population par un réseau de services de santé efficient,

- d'assurer le dépistage précoce des cas et le diagnostic par un examen bactériologique de qualité garantie,
- de fournir un traitement standardisé de chimiothérapie de courte durée, accompagné d'une supervision, d'un suivi, procurant surveillance et soutien au patient,
- de mettre en place un système efficace d'approvisionnement et de gestion des médicaments,
- de suivre et d'évaluer l'impact de ces mesures par un système de surveillance national, d'enregistrement et de notification standardisé. [79]

Une des clefs essentielles de cette stratégie est la supervision de la prise des médicaments : DOT, traitement directement observé. Le but de cette surveillance est de favoriser l'observance du patient, d'éviter les arrêts prématurés pouvant entraîner des échecs thérapeutiques ou des rechutes, favorisant l'émergence de pharmaco-résistances.

D'après l'OMS, cette stratégie donne des taux de guérison allant jusqu'à 95% même dans les pays en développement.

A ses débuts, en 1995, seulement 23% de la population mondiale était concernée par la stratégie DOTS.

Face à un contrôle insuffisant, des Objectifs du Millénaire pour le Développement, OMD, ont été conçus en 2000 par les Nations Unis, fixant les cibles mondiales de réduction de la charge de morbidité de la tuberculose. Il s'agit de mettre un frein à l'augmentation de l'incidence de la tuberculose et d'inverser la tendance d'ici 2015. Les OMD incluent 3 indicateurs épidémiologiques en plus de l'incidence, pour évaluer les progrès accomplis : les taux de prévalence, de mortalité et la proportion des cas dépistés et guéris dans le cadre de DOTS.

Ce programme a été appliqué en 2006 dans 184 pays regroupant 99% des cas de tuberculose et 93% de la population mondiale. [35] Plus de 25 millions de patients ont été traités selon ce protocole.

Les pays qui ont adopté les DOTS, ont vu l'incidence de la tuberculose chuter de manière exceptionnelle.

Une nouvelle stratégie dénommée DOTS *plus* est préconisée dans les pays où la DOTS ou les recommandations équivalentes sont suivies, et en cas de persistance de tuberculoses multirésistantes. Elle recommande la culture et l'antibiogramme systématique des bacilles tuberculeux et la disponibilité d'antibiogrammes adaptés à l'épidémiologie locale ou aux résistances de chaque patient.

9.2. Partenariat “Halte à la tuberculose”

En 2001, une coalition entre plusieurs organisations internationales, dont l'OMS a établi le plan mondial « Halte à la tuberculose ». Il s'agit d'un réseau impliquant les pouvoirs publics, les communautés, les organisations de la société civile et la majorité des prestataires de soins publics et privés. Ce partenariat regroupe plus de 1200 organisations et est dédié à l'élimination de la tuberculose comme problème de santé majeur.

- Stratégie « Halte à la tuberculose »

En 2006, la stratégie « halte à la tuberculose » est lancée, recommandée à l'échelle internationale pour réduire le poids de la tuberculose d'ici 2015, dans le sens des OMD et de ceux fixés par le partenariat « Halte à la tuberculose ».

L'objectif majeur de ce plan est d'obtenir une réduction spectaculaire des cas de tuberculose à l'horizon de l'année 2015, en veillant à ce que tous les patients, y compris les cas de co-infection VIH-TB et les cas pharmaco-résistants, bénéficient de l'accès universel à des diagnostics de qualité et à des traitements centrés sur la prise en charge globale du patient. Cette stratégie comprend 6 composantes essentielles

- instaurer et généraliser la stratégie DOTS,
- prendre en charge la co-infection VIH-TB, les cas pharmaco-résistants et répondre aux besoins des populations pauvres et vulnérables
- contribuer au renforcement des systèmes de santé,
- impliquer tous les soignants publics, privés et promouvoir l'utilisation des normes internationales pour la prise en charge de la tuberculose,
- mettre des moyens à disposition, par des partenariats, aux patients et communautés,
- promouvoir la recherche médicale.

- Plan mondial Halte à la tuberculose 2006-2015

Le principe est de réduire la prévalence et la mortalité de la tuberculose de 50% par rapport aux valeurs de référence de 1990, à l'échéance de l'année 2015. En pratique, ceci revient à ramener la prévalence à un taux de 155/100000 habitants et la mortalité à un taux maximum \leq à 14/100000 habitants. Le taux de mortalité doit tomber sous la barre du million de décès en 2015.

Près de 20 ans après que l'OMS ait déclaré la tuberculose urgence de santé publique mondiale, des progrès très importants ont été enregistrés en direction des cibles mondiales fixées pour 2015, dans le contexte des OMD.

D'après le rapport d'orientation sur la lutte contre la tuberculose dans le monde de 2013, effectué par l'OMS :

- le taux de nouveaux cas de tuberculose est en baisse partout dans le monde depuis une décennie environ,
- en 2012, les taux de mortalité par tuberculose avaient régressé de 45% depuis 1990.

Cependant :

- parmi les 22 pays fortement touchés par la tuberculose, la moitié n'est pas en voie de réduire l'incidence, la prévalence et la mortalité dans les proportions prévues par les cibles. Les raisons de cette situation sont les contraintes financières, la présence de conflits et le climat d'instabilité géopolitiques, ainsi que l'épidémie généralisée par le VIH.

- les progrès en direction des cibles relatives au diagnostic et au traitement des tuberculoses multirésistantes sont largement sortis des rails ; estimation est faite que moins de 25% des personnes atteintes d'une telle forme de tuberculose avaient été détectées en 2012.

- Plan mondial Halte à la tuberculose 2011-2015

A mi-chemin du 1^{er} plan, une mise à jour a été effectuée, tenant compte des progrès accomplis depuis 2006, de l'actualisation des données épidémiologiques et mettant l'accent sur la multirésistance et la recherche, dans le but d'optimiser les 5 dernières années avant la date butoir de 2015.

Ce plan s'axe dans une première partie sur :

- l'extension et le renforcement des DOTS,
- la tuberculose résistante et la co-infection VIH-TB,

- le renforcement de la qualité des prestations fournies par les laboratoires, leur harmonisation et leur contrôle.

La 2^{ème} partie concerne la recherche et le développement : la recherche fondamentale, les nouveaux produits diagnostiques, les nouveaux médicaments, les nouveaux vaccins et la recherche opérationnelle.

Par ce plan, des taux à atteindre sont fixés pour chacune des cibles de la lutte antituberculeuse.

- Résultats attendus en 2015

Il est attendu le diagnostic et le traitement de 32 millions de personnes atteintes de tuberculose dans le cadre de la stratégie DOTS, avec 28 millions de succès thérapeutiques.

- Pour les tuberculoses résistantes : le dépistage de 7 millions de personnes avec 1 million traité conformément aux lignes directrices.
- Pour la co-infection VIH-TB : le dépistage du VIH chez 30 millions de tuberculeux et la mise sous traitement antirétroviral prophylactique de 4 millions de séropositifs. Il est également attendu le dépistage de la tuberculose chez 71 millions de personnes séropositives.

Dans l'ensemble, estimation est faite qu'environ 5 millions de vies seront sauvées, dont plus de 2 millions représentant des femmes et des enfants, par l'application de ces stratégies.

En ce qui concerne la recherche, une série de nouveaux tests diagnostiques est déjà disponible : culture en milieu liquide, dosages moléculaires, techniques géniques : le test Xpert MTB/RIF, adopté en 2010 par l'OMS.

Les essais sur de nouveaux médicaments et vaccins ont progressé, des médicaments reconvertis ont été homologués dans le traitement de la tuberculose, comme les fluoroquinolones ou les rifamycines. Deux nouvelles molécules ont reçu des autorisations par le CDC et l'EMA et sont actuellement en voie d'introduction dans le traitement de la tuberculose résistante : bédaquiline et délamanide.

De nouveaux vaccins sont en cours d'élaboration, 9 en stade d'essais cliniques.

En recherche fondamentale, des mécanismes d'interaction entre le bacille et l'hôte ont été élucidés, ainsi que le séquençage du génôme de *M. tuberculosis*.

- Stratégie de lutte antituberculeuse après 2015

Elle a été décidée lors de l'assemblée mondiale de la santé en 2012. Outre le renforcement des différentes stratégies pré existantes, la lutte antituberculeuse doit intégrer les facteurs socioéconomiques et la lutte contre les facteurs de risques associés.

Ainsi que la lutte contre la précarité, la promotion de la protection sociale et l'éducation sont autant de facteurs non négligeables, pouvant avoir un impact dans l'élimination de la tuberculose.

Cette stratégie doit s'étendre de 2015 à 2025 et a elle aussi pour objectif de réduire de moitié la mortalité et l'incidence de la tuberculose par rapport aux nouveaux chiffres de référence de 2015.

Approuvée par l'assemblée mondiale de la santé en mai 2014, cette stratégie a pour objectifs :

- de réduire de 90% le nombre de personnes qui développeront la tuberculose chaque année,
- de réduire de 95% le nombre de personnes mourant de cette maladie,
- et d'éliminer d'ici à 2035 le nombre de foyers confrontés aux coûts engendrés par la tuberculose.
-

Avec pour leitmotiv, l'espoir que d'ici 2050, la tuberculose ne soit plus un problème de santé publique mondial et que son incidence soit < à 1 pour 1 million de personnes.

10. Sur le plan de l'Europe : EuroTB

Le programme de surveillance de la tuberculose en Europe, Euro-TB, a été mis en place en 1996, sur la base du volontariat, afin de recueillir, d'analyser et de diffuser des données épidémiologiques sur la tuberculose dans les 51 pays de la zone Europe de l'OMS.

Ce programme « sentinelle » a été mis en place suite à l'augmentation de l'incidence de la tuberculose dans les pays industrialisés et à l'apparition de résistances aux antituberculeux.

Euro-TB est piloté conjointement par le Centre Européen pour la Surveillance Epidémiologique du SIDA et par l'Association Royale de Lutte contre la Tuberculose, KNCV, des Pays-Bas. Ce programme a adopté des recommandations de l'OMS et de l'UICMR. Elles portent surtout sur la nécessité d'utiliser une définition standardisée des cas à déclarer, de s'appuyer sur la déclaration des laboratoires, en parallèle à celle des cliniciens et de recueillir un minimum de variables pour chaque cas. [80]

Définition européenne d'un cas de tuberculose à déclarer [9]

Cas certain : maladie due à une mycobactérie du complexe *tuberculosis* prouvée par la culture, dans les pays disposant de laboratoires capables de cultiver les mycobactéries du complexe *tuberculosis*. Dans les pays où cette culture ne peut être effectuée ou demandée en routine, un patient ayant un frottis d'expectoration positif (bacilles acido-alcool-résistants à l'examen microscopique) est également considéré comme un cas confirmé.

Autre cas : un cas vérifiant les deux critères suivants :

1/ appréciation d'un clinicien jugeant que les signes cliniques et/ou radiologiques et/ou les symptômes sont compatibles avec la tuberculose, et 2/ décision d'un clinicien de traiter le patient avec un traitement antituberculeux complet.

Tous les "cas certains " ou " autres cas " incidents sont à déclarer, qu'il s'agisse de nouveaux cas (patients n'ayant jamais eu la tuberculose auparavant) ou de récidives (patients ayant déjà eu un diagnostic de tuberculose).

Cette étude fait ressortir une grande hétérogénéité de l'épidémiologie de la tuberculose en Europe, la situation étant vraiment préoccupante dans 27 pays de l'est de l'Europe, l'Espagne et le Portugal. La paupérisation, le dysfonctionnement des systèmes de santé et la détérioration des programmes de lutte seraient à l'origine de l'augmentation importante de l'incidence de la maladie dans ces zones.

Dans les pays développés, le but de la surveillance du traitement antituberculeux n'est pas simplement d'éradiquer les cas contagieux, mais de mener à la guérison l'ensemble des personnes tuberculeuses. Il vise également sur le plan individuel, l'assurance pour chaque individu d'arriver au terme de son traitement. Il vise surtout la nécessité d'empêcher le développement de souches multirésistantes qui pourraient survenir en cas d'interruption prématurée de traitement. Enfin, la surveillance du traitement devrait assurer une diminution de la transmission de la tuberculose, en limitant le nombre de personnes qui resteraient contagieuses en arrêtant leur traitement.

Face à la détérioration de la situation dans ces pays et à l'hétérogénéité des tendances épidémiologiques observées en Europe, la surveillance de la tuberculose apparaît comme primordiale, au même titre que la mise en place d'un réseau européen de surveillance de la résistance aux antituberculeux.

11. Sur le plan national

L'organisation de la lutte antituberculeuse à l'échelle nationale doit prendre en considération les spécificités épidémiologiques et socioéconomiques du pays.

La réalisation d'un programme de lutte antituberculeuse va dépendre de la motivation des professionnels de santé, des partenaires sociaux, des ressources économiques mises à disposition et surtout de la volonté et des priorités de la politique de santé publique locale.

En France, les modalités de surveillance de la prévention et de la prise en charge se sont adaptées depuis une quarantaine d'année à l'évolution des données épidémiologiques et des moyens thérapeutiques.

11.1. Surveillance épidémiologique

- ANNEXE 12-

La surveillance épidémiologique est une priorité du programme national de lutte antituberculeuse. En effet, elle permet de fournir un état des lieux précis de la situation locale, l'élaboration des actions nationales de lutte se basant sur ce constat.

Le circuit d'acheminement de ces informations et leur centralisation est bien organisé en France ; le CSHPF et la SPLF ont élaboré des textes régissant toutes les étapes et conditions de déclaration et de recueils de données.

11.1.1. Déclaration Obligatoire

-Annexe 13 et 14-

La tuberculose est une maladie infectieuse soumise à signalement. En France, pour évaluer l'incidence de la tuberculose, la DGS (Direction Générale de la Santé) dispose de la Déclaration Obligatoire de tuberculose. Créée en 1964, la déclaration de tuberculose-maladie regroupe les cas confirmés et les plus probables, pour lesquels un traitement antituberculeux a été instauré.

Depuis 2003, les infections tuberculeuses latentes chez l'enfant de moins de 15 ans sont également soumises à déclaration obligatoire.

Ce qui permet au niveau national de suivre les tendances de la maladie (incidence, profil épidémiologique...), l'évolution des caractéristiques des groupes à risque et des souches transmissibles ; et d'adapter les programmes au niveau régional.

Au niveau départemental, elle permet de réaliser des investigations autour des cas, de mettre en place des mesures pour contrôler l'extension de la maladie et d'orienter la politique vaccinale et les moyens de lutte à disposition.

Cette déclaration est faite sur un formulaire contenant :

- des données sociodémographiques : âge, sexe, nationalité, lieu de résidence avec notion de vie en collectivité,
- des données cliniques : localisation de la tuberculose, antécédent de tuberculose, date du diagnostic, date de début de traitement, état vaccinal issues du traitement...
- des données bactériologiques.

Cette fiche a été réactualisée en 2003 afin de mieux décrire la situation épidémiologique et de mieux repérer les populations particulièrement à risque de tuberculose ; dans ce but les pays de naissance et l'année d'arrivée en France pour les patients nés à l'étranger ainsi que la notion de « sans domicile fixe » sont renseignés. A l'inverse, l'information sur la sérologie VIH n'est plus recueillie du fait de la procédure de déclaration anonyme de l'infection par le VIH.

La déclaration doit être faite par le clinicien (médecin traitant, hospitalier, des caisses d'assurance maladie) ou le biologiste posant le diagnostic, à la DDASS du département de domicile du patient et ceci dans les 24 heures. Chaque semaine, le nombre de cas de tuberculose ainsi déclarés est reporté à la 4^{ème} page du BEH.

Ces données sont signalées, dans les plus brefs délais, à l'Agence Régionale de Santé (ARS) et aux centres de lutte antituberculeux, pour qu'une enquête d'entourage puisse être initiée ; et sont accompagnées d'une notification anonymisée à visée épidémiologique, à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), qui publie une analyse annuelle d'envergure nationale.

11.1.2. Epidémiologie de la résistance aux antituberculeux

En France, la surveillance de la tuberculose est effectuée par les autorités sanitaires dans le cadre de la DO. Jusqu'à récemment ces déclarations ne comprenaient pas de données sur la résistance aux AT.

En France, la surveillance de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux est assurée par deux réseaux distincts complémentaires.

Un réseau d'une vingtaine de laboratoires hospitalo-universitaires de bactériologie, « Azay-Mycobactéries », surveille chaque année depuis 1995, en collaboration avec le centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, « CNR-MyRMA », la résistance aux antituberculeux chez les nouveaux cas de tuberculose (patients jamais traités par un antituberculeux ou « résistance primaire ») et chez les patients ayant des antécédents de traitement antituberculeux (« résistance secondaire ou acquise »). Ce réseau sentinelle recueille, pour chaque cas de tuberculose diagnostiqué, les résultats de sensibilités aux antituberculeux de 1^{ère} ligne (isoniazide INH, rifampicine RMP, éthambutol EMB, streptomycine SM), les caractéristiques bactériologiques de la souche et les caractéristiques cliniques et démographiques des malades (âge, pays de naissance, co-infection par le VIH, localisations tuberculeuses, traitements antérieurs) [45].

La surveillance de la tuberculose multirésistante est menée actuellement depuis 1992 par le CNR-MyRMA grâce à un réseau international de tous les laboratoires d'analyses médicales, pratiquant la mycobactériologie.

La surveillance épidémiologique s'appuie sur les outils de biologie moléculaire, comme l'identification des empreintes génétiques de chaque souche, permettant ainsi de documenter les cas de transmissions nosocomiales de bacilles résistants.

Les deux types de surveillance concernent les cas de tuberculose prouvés bactériologiquement, c'est-à-dire à culture positive. L'objectif de cette surveillance est d'aider à la prise en charge thérapeutique, à travers l'ensemble des caractéristiques recueillies, et d'alerter les autorités sanitaires. [81]

Les résultats sont adressés à l'Institut de veille sanitaire (InVS) ainsi qu'à l'organisme européen de surveillance des maladies (ECDC) et Euro-TB, qui les adresse secondairement à l'OMS.

11.1.3. Institut national de Veille Sanitaire

Au sein de l'InVS, il existe un département des maladies infectieuses. Ce département se concentre sur les maladies infectieuses qui ont un impact sur la santé de la population du fait de leur fréquence, de leur capacité de diffusion, de leur gravité ou encore parce qu'elles touchent des populations particulièrement fragilisées ou vulnérables.

Ses missions sont :

- la surveillance épidémiologique, la réalisation d'expertises nationales et européennes,
- les alertes et l'investigation des épidémies,
- l'étude des facteurs de risque,
- l'élaboration de recommandation sur les mesures de prévention ou de contrôle (s'inscrivant parfois dans des programmes nationaux : programmes de vaccination, plan national santé environnement).

Ce département fonctionne en étroite collaboration avec les agences de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) et des produits de santé (AFSSAPS), avec le Ministère de la Santé, le Comité Technique de Vaccination (CTV), le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) et le Comité Technique des Infections Nosocomiales (CTIN).

Il anime et coordonne le comité des Centres Nationaux de Référence (CNR).

Le département des maladies infectieuses de l'InVs est le partenaire national du réseau européen de surveillance, d'alerte et de contrôle des maladies transmissibles. Il assure la coordination de la surveillance européenne du VIH (EuroHIV), de la tuberculose (EuroTB) et de la Listériose (Lister-net). [28]

11.2. Prise en charge sociale

La tuberculose n'est pas seulement un problème de santé, elle est également une maladie sociale et économique. En effet, la précarité serait responsable de 8 à 10% de l'ensemble des cas. Ce problème est majeur dans les grandes métropoles, où l'incidence pour cette population est de 20 à 40 fois supérieure à la moyenne nationale.

En France, l'accessibilité aux soins totale, quelle que soit la situation de la personne, est rendue possible.

La tuberculose-maladie donne droit à une exonération du ticket modérateur, soit à une prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale, car elle est reconnue comme une Affection Longue Durée (ALD).

La demande doit être adressée à la CPAM par le médecin traitant, cependant le délai d'obtention peut être long, jusqu'à 3 mois ; période durant laquelle le malade en situation de précarité est souvent dans l'impossibilité de faire l'avance des frais, en particulier pour la poursuite de son traitement.

Les défauts de protection sociale auxquels sont exposées les personnes en situation de précarité influent sur la qualité et surtout la rapidité de la prise en charge de la tuberculose :

- les freins à l'accessibilité de prise en charge des soins d'un malade tuberculeux augmentent le risque de transmission de la tuberculose à l'entourage,
- l'interruption prématurée du traitement favorise l'émergence de formes résistantes aux antibiotiques.

En cas d'absence de couverture sociale, selon l'art L. 3112-5 du CSP, une prise en charge médicale et médicamenteuse peut être assurée gratuitement par les services de santé départementaux ; ceci grâce à l'AME (Aide Médicale d'Etat) et à la CMU (Couverture Médicale Universelle).

La CMU est une couverture médicale de base, mise en place en 2000, accessible aux personnes résidant en France de manière stable et régulière, et dont les ressources mensuelles sont inférieures à un plafond variant selon la composition du foyer.

Par ailleurs, la CMU-c qui bénéficie aux personnes dont les revenus ne dépassent pas un certain plafond, confère une protection complémentaire publique complète et gratuite. Les bénéficiaires de cette couverture voient leurs soins pris en charge à 100%, sans possibilité de dépassement de la part des professionnels et n'ont pas à consentir d'avance de frais (tiers payant).

Pour les personnes en situation irrégulière sur le territoire français justifiant d'une résidence de plus de trois mois et d'un plafond de ressources inférieur à la CMUc, l'aide médicale de l'Etat, AME, assure la gratuité des soins sans avance de frais. L'AME repose sur le principe d'assistance ; elle dépend de l'Aide Sociale et est financée par le Conseil Général. Le malade doit en faire la demande au Centre Communal d'Action Sociale, et justifier le besoin de soins et l'insuffisance de ses ressources. L'aide médicale est le recours habituel pour une personne sans ressources et non affiliée à la Sécurité sociale.

. Pour les personnes en situation irrégulière justifiant d'une résidence de moins de trois mois sur le territoire français, la prise en charge de soins urgents mettant en cause le pronostic vital est assurée par l'Etat. De plus, les centres de lutte contre la tuberculose ou les centres de vaccination offrent un accueil et des soins gratuits (vaccination, suivi médical, délivrance des médicaments) aux personnes qui s'adressent à eux.

Souvent il existe des droits, mais les personnes en situation de précarité n'en sont pas informées, situation courante dans les dispensaires d'associations caritatives.

Des programmes régionaux visent à faciliter l'accès à la prévention et aux soins des personnes vivant en situation de précarité, connaissant des difficultés d'accès aux services sociaux et de santé.

11.3. Organisation de la lutte contre la tuberculose en France : CLAT, CMS, et PASS

La lutte antituberculeuse relève de la responsabilité de l'état et donc des préfets de départements depuis la recentralisation des compétences en matière de lutte antituberculeuse, intervenue le 1er janvier 2006. Ainsi le Conseil départemental assure des missions qui concernent la santé de la population. Ces missions sont inscrites dans le Code de la Santé publique.

Il s'agit entre autres :

- de promouvoir la santé de la famille en proposant sans distinction des consultations et actions de prévention pour prévenir les maladies, limiter les handicaps...

- de préserver la santé de la population en réalisant des examens et enquêtes auprès des personnes, suite au signalement de maladie contagieuse telle que la tuberculose ou en organisant avec l'Etat, des actions de dépistage anonyme et gratuit des infections sexuellement transmissibles telle que le SIDA.

- d'organiser des consultations pour les vaccinations, assurées par un médecin et une infirmière, permettant de prévenir des maladies graves ou invalidantes telles que la tuberculose, le tétanos, la poliomyélite, la diphtérie mais encore la rougeole, les oreillons, la rubéole, l'hépatite virale B, la coqueluche en référence au calendrier vaccinal actualisé chaque année.

La lutte contre la tuberculose au niveau départemental, s'effectue au niveau de plusieurs structures et grâce à différents moyens de lutte ; le but premier est de protéger la santé publique, en limitant la propagation du bacille prioritairement dans les populations les plus à risque d'être exposées.

La structure départementale de lutte antituberculeuse doit jouer un rôle important dans le dépistage de l'entourage (recherche du contaminateur et d'éventuels cas secondaires) dont les modalités en France ont récemment été précisées : proposer pour chaque cas contact un examen clinique et des examens complémentaires : radiographie pulmonaire pour éliminer une tuberculose-maladie et tests immunologiques pour diagnostiquer une éventuelle ITL.

11.3.1. La Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales, DDASS

La DDASS est une administration de l'Etat, intervenant dans le champ des politiques sanitaires, sociales, médico-sociales et dans la protection des personnes vulnérables.

Sa place est prépondérante au niveau territorial.

- Elle est responsable de la lutte antituberculeuse au niveau départementale.
- Elle participe et coordonne le réseau entre hôpitaux, établissements de santé publics et privés, médecins libéraux, CLAT, CMS, centres sanitaires et sociaux associatifs...

- Elle centralise les Déclarations Obligatoires, et fait le lien avec l'ARS et l'InVS.
- Elle évalue l'activité des CLAT (rapports d'activité)

11.3.2. Les Centres de Lutte AntiTuberculeuse, CLAT

Les CLAT ont pour objectif principal d'assurer la prophylaxie individuelle, familiale et collective de la tuberculose.

Ce sont des services médicaux à composante sociale, travaillant en collaboration étroite avec les partenaires du réseau sanitaire et social, ils œuvrent pour le dépistage des publics à risque et pour le maintien d'une couverture vaccinale par le BCG recommandée. L'intervention de ces structures doit être demandée par le praticien déclarant.

Ils possèdent souvent des annexes dans les centres hospitaliers, maisons de santé, CMS...Ils offrent un accès à un personnel soignant (médecins et infirmiers) et à des consultations sur place ou sur site (CHRS, entreprises, lieux de vie) ...

Les différentes missions de ces centres départementaux de lutte contre la tuberculose sont :

- développer des actions de prévention, formation et information auprès du public et des professionnels sanitaires et sociaux,
- assurer le dépistage à la demande et organiser des dépistages dans les populations exposées, au travers d'activités de dépistage radiologique itinérant, DRI, ciblé (dans les foyers de travailleurs migrants, les centres d'hébergement d'urgence ou de réinsertion et les centres d'accueil de jour),
- garantir un accès aux soins continu, délivrer et superviser si besoin la prise du traitement et garantir sa gratuité,
- procéder aux vaccinations par le BCG des populations « à risque »,
- organiser un suivi pluridimensionnel et une éducation thérapeutique des patients et de leur entourage,

- procéder aux enquêtes autour des cas déclarés de tuberculose (identification du cas sources et des éventuels cas secondaires, rechercher les cas « perdus de vue » et traitement des patients à risques),
- assurer le lien nécessaire avec les professionnels de santé pour le dépistage et le traitement le cas échéant,

Les personnes bénéficiaires sont en priorité celles en marge du système de soins (sans couverture sociale, « sans domicile fixe », inobservantes, marginalisées, présentant des problèmes sociaux, des addictions...).

L'ensemble des prestations réalisées par les CLAT s'effectue à titre gratuit.

Les CLAT contribuent également au dispositif de surveillance épidémiologique en lien avec l'ARS.

11.3.3. Les Centres Médico-Sociaux, CMS

Les Centres médico-sociaux offrent à la population un service de proximité à travers un accueil spécialisé, des consultations et de nombreuses interventions de prévention individuelle ou collective à domicile ou sur les lieux de vie.

Ils sont composés d'équipes pluridisciplinaires de professionnels en contact avec tous les autres organismes et partenaires associatifs, ils peuvent ainsi intervenir aussi bien dans le domaine de l'action sociale, de la santé, de l'éducatif ...

Les missions assumées par les professionnels des CMS sont multiples. Elles sont la déclinaison de toutes les politiques sociales départementales sur les territoires (actions de santé et petite enfance, personnes âgées, personnes handicapées, accès aux droits (logement, RSA), protection de l'enfance et des personnes vulnérables) ...

Dans lutte contre la tuberculose, il représente un « relais » des CLAT, leur rôle est de s'assurer que la délivrance gratuite du traitement est effective, organiser le suivi médical et biologique des patients les plus démunis et, si nécessaire, la prise supervisée des antibiotiques pour éviter des interruptions de traitement surtout si le patient présente un haut

risque de non-observance ; mettre en œuvre une recherche personnalisée, rapide et active des « perdus de vue », organiser une aide sociale, financière, administrative, psychologique...

11.3.4. La Permanence d'accès aux soins de santé, Pass

Créées en 1998 par la loi relative à la lutte contre l'exclusion, les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) sont des cellules de prise en charge médico-sociale, qui visent à faciliter l'accès des personnes démunies non seulement au système hospitalier mais aussi aux réseaux institutionnels ou associatifs de soins, d'accueil et d'accompagnement social.

D'après la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), environ 410 Pass fonctionnent en 2013.

La Pass s'adresse aux personnes en situation de précarité, qui ont besoin de soins et qui ne peuvent y accéder en raison de leurs conditions de vie (désocialisation, absence de logement), de freins économiques (dépenses lourdes, couverture sociale insuffisante), d'absence de droits (migrants), de pratiques professionnelles inadéquates ne leur permettant pas d'obtenir une couverture sociale ou de leur incapacité à suivre le parcours de prise en charge.

Une Pass accueille, informe et engage des actions de prévention, d'orientation et de soins, au sens large : consultation médicale généraliste ou spécialisée, soins divers, actes diagnostiques ou thérapeutiques, délivrance de médicaments...Si besoin, la Pass peut assister la personne dans les démarches nécessaires à la reconnaissance de ses droits ; notamment en matière de couverture sociale.

A l'issue de sa prise en charge, le patient est orienté vers les dispositifs de droit commun, afin de bénéficier d'une continuité des soins conforme à ses besoins.

Dans un deuxième temps, la permanence sensibilise, informe et forme les professionnels de l'établissement de santé, en vue de mettre au point, pour et avec l'ensemble du personnel, les différents protocoles d'action / réaction pour répondre aux problématiques liées à la précarité.

Enfin, dans un troisième temps, elle développe un réseau local avec les intervenants sanitaires, sociaux ou agissant dans le domaine de la précarité au sens large.[82]

Au moins un médecin et un assistant de service social travaillent en binôme au sein de la permanence d'accès aux soins de santé. Mais d'autres professionnels interviennent : personnels médicaux, paramédicaux, administratifs et professionnels de l'action sociale.

La Pass active un réseau territorial intégrant tous les acteurs sociaux et médicaux, en vue de promouvoir l'autonomie des personnes.

Elle travaille en lien avec les caisses d'assurance maladie, le Samu social, les centres de santé, de vaccination, d'action sociale, les centres spécialisés (hébergement, VIH, dépistage anonyme et gratuit, soins d'accompagnement et de prévention en addictologie), les centres médico-psychologiques, des associations humanitaires...

Les Pass sont une composante de la politique nationale de santé. Elles s'inscrivent dans les programmes régionaux d'accès à la prévention et aux soins (PRAPS), eux-mêmes développés dans le projet régional de santé (PRS) mené par l'ARS. Selon le CSP, les établissements de santé qui ouvrent une Pass concluent avec l'Etat une convention prévoyant, en cas de nécessité, la prise en charge des consultations externes, des actes diagnostiques et thérapeutiques, ainsi que des traitements délivrés gratuitement aux patients des Pass. [83]

Il est important d'améliorer les moyens déjà en place, notamment en développant un réseau étroit entre les différents organismes sociaux et les structures sanitaires ayant en charge la lutte antituberculeuse.

Renforcer ce lien entre représentants des hôpitaux, centre de soins, centre de lutte antituberculeuse, organismes d'accueil et d'hébergement...permettrait de créer une continuité dans le suivi des patients marginalisés, garantissant une gratuité tout au long du parcours, développant des structures spécialisées, facilitant les démarches médicales et administratives par un encadrement adapté, un personnel formé instaurant une relation de confiance, une communication et une éducation thérapeutique, responsabilisant le patient et le revalorisant dans son rôle d'acteur. Ce qui devrait permettre d'éviter les « perdus de vue », les interruptions de traitement et à moyen terme d'interrompre le cycle de propagation de la tuberculose et de ses formes résistantes.

11.4. Programme national de lutte contre la tuberculose 2007-2009

La nécessité d'un programme national de lutte contre la tuberculose est née de plusieurs constats : la baisse régulière de l'incidence moyenne nationale de la tuberculose cache de fortes disparités d'incidence sur le territoire et selon les groupes de population ; les pratiques de la lutte contre la tuberculose sont elles-mêmes variables et la lutte contre la tuberculose doit s'adapter aux évolutions tant épidémiologiques et socio démographiques que des connaissances.

Il est élaboré par un comité national associant l'ensemble des acteurs de la lutte antituberculeuse : experts, agences sanitaires, ministères concernés, assurance maladie et usagers...

Ce programme s'inscrit dans le contexte de la loi de santé publique de 2004. Celle-ci a placé la lutte contre la tuberculose parmi les priorités de santé publique, en l'inscrivant parmi ses 100 objectifs : il s'agissait, d'ici 2008, de « stabiliser l'incidence globale de la tuberculose en renforçant la stratégie de lutte sur les groupes et zones à risque ».

Ce programme vise à consolider la diminution progressive de l'incidence de la tuberculose maladie et à réduire les disparités épidémiologiques. Il s'agit notamment d'atteindre les populations les plus exposées, d'assurer une prise en charge adaptée permettant une bonne observance des traitements, de maintenir la qualité de la prise en charge malgré la baisse de l'expérience liée à la baisse de l'incidence, de prévenir la transmission en milieu de soins et de maintenir le faible nombre de souches multirésistantes.

Il est construit autour de 6 axes et propose un pilotage régional de la lutte contre la tuberculose.

11.4.1. Assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de tuberculose maladie

- Sensibiliser et informer sur la tuberculose

Les personnes les plus à risque de développer la tuberculose ainsi que les professionnels de santé et les autres professionnels au contact de ces personnes doivent donc être informés sur la tuberculose, son traitement et sur le dispositif de prévention et de soins.

- Favoriser l'accès aux soins et développer le contact

L'accès aux soins a plusieurs dimensions : géographique (offre de soins et de transports), financier, culturel, linguistique, juridique...

La nature de la réponse du système de santé, la clarté de l'information influencent le recours aux soins. Or, l'accès restreint aux soins altère l'efficacité de la lutte antituberculeuse en favorisant l'augmentation du nombre de cas de tuberculoses ainsi que l'émergence de souches résistantes.

Il faut multiplier les actions de sensibilisation, pour informer ces populations sur l'existence d'organismes impliqués dans la lutte antituberculeuse, comme les CLAT et les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) en soulignant que ces structures ont aussi pour mission de permettre l'obtention d'une couverture maladie ou d'assurer à titre gratuit et sous habilitation le suivi médical et la délivrance de médicaments antituberculeux prescrits par un médecin référent, et tout ça dans le respect de la confidentialité.

Un outil simple décrivant le dispositif, le circuit patient, les différents recours et intervenants et comprenant un annuaire des structures, doit être élaboré.

- Garantir la qualité des soins

Il existe des recommandations professionnelles sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la tuberculose maladie ainsi que sur les mesures de prévention de la transmission en milieu de soins.

L'existence d'un réseau de laboratoires publics et privés offrant les compétences techniques requises pour les différentes étapes du diagnostic (microscopie, culture, identification, tests de sensibilité) et facilitant la communication des informations entre laboratoires, cliniciens, autorités sanitaires, contribue à la qualité de la prise en charge des patients et de la lutte contre la tuberculose.

- Renforcer l'éducation thérapeutique et favoriser l'observance

On estime entre 10 et 20 % des cas, les situations dans lesquelles l'observance du traitement est difficile. Les facteurs favorisant la non-observance concernent à la fois les équipes soignantes et les patients.

Une démarche d'éducation thérapeutique doit être faite auprès des malades et de leur entourage, ainsi qu'auprès des médecins, pharmaciens, personnels paramédicaux et sociaux impliqués dans la prescription et le suivi de traitements antituberculeux.

Cette mesure va au-delà de la simple information et s'inscrit dans une démarche éducative participative du patient et doit être mise en œuvre dès l'annonce du diagnostic.

11.4.2. Améliorer le dépistage de la tuberculose-maladie et des infections tuberculeuses latentes et améliorer les enquêtes autour d'un cas

Le dépistage est une intervention de santé (en général la réalisation d'un test) qui vise à diagnostiquer une maladie ou un facteur de risque chez des personnes qui bénéficieront d'une prise en charge médicale (examens complémentaires, traitement) avant qu'elles ne recourent spontanément au système de santé, soit parce que les symptômes sont absents ou très modérés, soit, en présence de symptômes, parce qu'elles ne perçoivent pas le besoin de consulter.

Le risque de développer une tuberculose maladie étant plus élevé dans les deux années qui suivent la contamination, la recherche d'une ITL chez les sujets contacts d'un cas de tuberculose contagieuse est une des actions majeures de la lutte antituberculeuse. Cela est réalisé, ainsi que la recherche du contamineur, dans le cadre des enquêtes autour d'un cas. Ces enquêtes doivent être systématiques. Leurs modalités sont décrites dans un rapport du CSHPF de mars 2006.

11.4.3. Optimiser la stratégie vaccinale par le BCG (prévenir les formes graves)

- Vacciner durant le premier mois de vie des nouveau-nés à risque

Cette stratégie devrait permettre d'atteindre la « quasi-exhaustivité » des nouveau-nés à risque. Elle est recommandée mais demande à être appliquée plus systématiquement. Elle apparaît comme prioritaire.

- Former à l'utilisation et à la technique du BCG intradermique

Depuis 2006, le BCG SSI® est le seul vaccin disponible pour prévenir de la tuberculose, sa technicité est supérieure à celle demandée par la multipuncture.

Ces formations seront basées sur un « compagnonnage », avec les professionnels de santé ayant la pratique du geste (dans les hôpitaux, les centres de PMI et les CLAT).

- Suivre la couverture vaccinale des enfants à risque : élaborer un protocole d'étude

La couverture vaccinale de l'ensemble des enfants résidant en France est régulièrement suivie (certificats de santé du 24e mois, examens pratiqués lors de l'entrée en école maternelle et enquêtes de santé scolaire). Le suivi de la couverture vaccinale d'un sous-groupe d'enfants n'est pas réalisable avec les outils de routine utilisés. Il est indispensable de disposer d'outils de mesure de la couverture vaccinale des enfants à risque pour analyser l'épidémiologie de la tuberculose chez ces enfants et adapter les mesures mises en place en cas d'insuffisance de la couverture vaccinale.

11.4.4. Maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau

- Diagnostiquer rapidement les multirésistances
 - Transmettre rapidement les cultures de bacilles tuberculeux au CNR en cas de suspicion de multirésistance.
 - Définir la place et les modalités pratiques d'application des tests moléculaires de détection de la résistance à la rifampicine.
- Consolider l'aide à la décision et la disponibilité des traitements

Selon les études du CNR, la plupart des équipes prenant en charge des tuberculoses multirésistantes ne traitent chaque année qu'un seul patient atteint de tuberculose à bacilles multirésistants.

Le CNR a pour mission dans le domaine des tuberculoses MR d'assurer un appui méthodologique aux biologistes pour le diagnostic des souches multirésistantes et un appui thérapeutique aux cliniciens pour l'établissement de protocoles de traitement adaptés. Ils contribuent, en liaison avec l'InVS, à la surveillance de la résistance primaire et secondaire et de la résistance multiple.

Un groupe multidisciplinaire « tuberculose multirésistante » (bactériologistes, pneumologues, infectiologues, pédiatres), formé autour du CNR, analyse les dossiers soumis et contacte les bactériologistes et cliniciens en charge des patients pour étudier avec eux les modalités de prise en charge.

Une expertise multidisciplinaire référente doit être mise en place pour le conseil et l'information des équipes prenant en charge des patients avec des tuberculoses à bacilles multirésistants.

11.4.5. Améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose

La surveillance épidémiologique de la tuberculose fournit des informations qui orientent les politiques visant à prévenir et contrôler la tuberculose.

Ces informations permettent d'estimer l'incidence de la maladie (notamment par sous-groupes de population), d'identifier les facteurs qui augmentent le risque de tuberculose maladie et d'infection tuberculeuse latente et de documenter la résistance aux médicaments antituberculeux en début de traitement.

Au niveau local, la surveillance permet de mettre en place les actions de contrôle de la tuberculose, notamment les enquêtes autour de cas.

En France, la surveillance de la tuberculose repose sur plusieurs systèmes de recueil d'information. Les données sur les cas de tuberculose maladie (tous âges) et sur les infections tuberculeuses latentes des enfants de moins de 15 ans sont issues de la déclaration obligatoire. Des informations microbiologiques complémentaires à celles de la DO sont obtenues par le CNR-MyRMA. Plusieurs réseaux constitués contribuent à améliorer les connaissances sur les caractéristiques épidémiologiques des cas : réseau Azay mycobactéries (données microbiologiques), réseau TB Info (documentation des issues de traitement) ...Enfin, des enquêtes ponctuelles permettent d'améliorer la connaissance des déterminants de la tuberculose. D'autres données sont disponibles : celles du Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI), des admissions en affection de longue durée (ALD) et les statistiques de décès de l'INSERM (Cépi-DC).

- Améliorer l'exhaustivité des DO

Il existe des limites au système de DO, notamment concernant l'exhaustivité et la qualité de certaines données recueillies, avec des disparités géographiques.

Une meilleure sensibilisation sur les circuits et les résultats de la surveillance améliore l'exhaustivité et la qualité des données recueillies.

- Favoriser l'implication des différents intervenants.
- Développer la fonction de professionnel de santé en charge de la coordination et du suivi de la surveillance dans les hôpitaux.
- Systématiser la collecte des informations manquantes.

- Documenter les issues de traitements
 - Informer sur la mise en place, depuis juin 2007, d'une fiche de déclaration des issues de traitement renseignant sur la date de l'arrêt et des résultats du traitement et inciter à son remplissage.

- Développer les connaissances complémentaires à la DO
 - Promouvoir le recueil d'information par le biais d'enquêtes ponctuelles
 - Développer l'utilisation des données de mortalité dans la surveillance de la tuberculose
 - Evaluer l'apport possible des méthodes de typage moléculaire à l'épidémiologie
 - Développer la surveillance des infections à mycobactéries atypiques chez les enfants
 - Evaluer la couverture de la vaccination BCG dans les groupes à risque

11.4.6. Améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse

Le dispositif de lutte antituberculeuse en France a largement contribué à la diminution de l'incidence de la maladie mais il doit s'adapter aux nouveaux défis posés par la tuberculose. Pour cela, il doit viser à contrôler la tuberculose en s'axant sur les populations et les zones géographiques les plus touchées et s'adapter aux disparités régionales. Cela nécessite une souplesse du dispositif et des modes de fonctionnement ainsi qu'un travail en partenariat de l'ensemble des acteurs, institutionnels ou non, impliqués dans la santé des populations concernées.

La tuberculose en France est caractérisée par de fortes disparités territoriales et sociales. Les problèmes posés sont donc fonction des zones géographiques et de leur structure sociodémographique. Les réponses doivent y être adaptées.

- Organiser un pilotage régional de la lutte contre la tuberculose

Dans les départements ou régions où l'incidence de la tuberculose est faible (dans 18 départements, moins de 10 tuberculoses sont déclarées par an) il est probable que l'expérience et l'expertise diminuent, justifiant d'une sensibilisation des médecins au diagnostic afin d'éviter des retards au diagnostic.

Dans les départements ou régions où se concentrent de nombreux cas et notamment dans les mégapoles, la régionalisation doit permettre que les informations soient rapidement partagées et que les prises en charge soient harmonisées.

- Coordonner les acteurs locaux et mettre en place des partenariats

Il appartient aux CLAT d'assurer la coordination de la lutte contre la tuberculose au niveau départemental.

- Définir un cahier des charges pour le pilotage concerté (réseau).
- Organiser des réunions régulières et concertation régulière des acteurs : DDASS, CLAT et services conventionnés en lien avec les Directions régionales des affaires sanitaires et sociales (DRASS) et les Cellules interrégionales d'épidémiologie (CIRE).

Dans le domaine du dépistage et des enquêtes autour des cas

- Centraliser des enquêtes inter-départementales.
- Favoriser le retour d'information vers les médecins déclarant sur les résultats des enquêtes.
- Mettre en place des outils informatiques standardisés (logiciels de suivi des cas, logiciel de suivi des enquêtes, système d'information partagé).

Dans le domaine de la sensibilisation et de la formation

- Organiser le partage d'expérience et d'information.
- Développer des outils locaux à visée de publics spécifiques.
- Organiser la formation du personnel médical et paramédical.

Dans le domaine de la prise en charge

- Faciliter la participation de médecins spécialisés en appui au CLAT.
- Identifier une cellule d'experts dans les régions d'incidence faible.
- Animer et coordonner des cellules de crise.
- Mettre en place des cellules régionales d'aide à la décision.

Dans le domaine de la surveillance

- Etablir un rapport annuel sur l'épidémiologie et le bilan des actions dans chaque département.

La lutte antituberculeuse doit s'adapter à l'épidémiologie de cette maladie et proposer des actions à l'échelle régionale afin d'anticiper les rebonds d'incidence au sein des populations « à risque ».

Le principal objectif à atteindre est le maintien d'équipe de spécialistes disponibles, volontaires et mobilisés qui puissent travailler sur le long terme en privilégiant l'adaptation des structures à ces populations.

Coupler cette action médicale avec une action sociale permet de favoriser le contact avec le patient ; une DOT bien faite est un traitement adapté à chaque patient et à chaque situation, « à la carte ».

Conclusion

Jusqu'à très récemment, pour l'opinion publique, la tuberculose était une maladie appartenant au passé, du temps des sanatoriums et des cures de plein air.

Grace à l'avènement des antituberculeux, à la généralisation de la vaccination par le BCG, à la standardisation du protocole thérapeutique et à l'amélioration de la qualité de vie, la tuberculose avait nettement régressé et pour finir était tombée dans l'oubli. Les pouvoirs publics, les politiques et les professionnels de santé, au même titre que la recherche s'en étaient détournés, allant jusqu'à l'abandon de la vaccination de masse.

Cependant, depuis les années 1980, cette tendance s'est inversée, la tuberculose est revenue sur le devant de la scène mondiale, accompagnée de nouvelles menaces : la progression de la co-infection VIH-Tuberculose et l'émergence et le développement de souches résistantes aux traitements antituberculeux.

Il faut souligner que la tuberculose est la 2^{ème} pathologie infectieuse la plus meurtrière au monde, et qu'environ 2 milliards d'individus sont contaminés, représentant un vaste réservoir de propagation potentiel de la maladie.

Face à l'essor inattendu de cette maladie que tous pensaient être maîtrisée, constat est fait que cette situation est la conséquence directe d'une dépréciation des inégalités socio-économiques et géopolitiques mondiales.

En effet, les termes de « maladie sociale », « compagne de l'humanité » prennent tout leur sens ; un profil épidémiologique particulier de la maladie se dégage, marqué par la précarité, les flux migratoires et les priorités politiques. Des groupes de plus en plus importants de personnes « à risque » d'être exposés et de développer la maladie se distinguent clairement.

La prévention de la tuberculose est aujourd'hui à nouveau considérée comme une priorité de santé publique, et ne peut se résumer à une approche individuelle ou sur le plan d'une collectivité ; mais doit être envisagée à l'échelle mondiale.

Ainsi parallèlement aux programmes de développement économique et social visant à réduire la pauvreté, des mesures efficaces pour lutter contre la tuberculose ont été codifiées à la fin des années 1970 par l'UICTMR et adoptées en 1993 par l'OMS.

Diverses stratégies ont été mises en place par l'OMS et ses partenaires, dans le but d'organiser et d'harmoniser la lutte contre la tuberculose, au travers de programmes mondiaux : stratégie DOTS, OMD, programmes mondiaux « Halte à la Tuberculose », Journée mondiale de la tuberculose... Ces mesures ont été déclinées à l'échelle européenne et nationale : Programme de surveillance « Euro-TB », « programme national de lutte contre la tuberculose 2007-2009 », de manière à s'adapter à l'épidémiologie territoriale.

Les objectifs communs sont les suivants :

- freiner l'augmentation de l'incidence de la tuberculose et inverser la tendance d'ici à 2015,
- obtenir un engagement politique des pouvoirs publics d'améliorer la couverture sanitaire de la population par un accès aux soins continu et de qualité,
- réinvestir et sensibiliser les professionnels de santé et la recherche,
- et s'attaquer aux nouveaux défis émergents : la pharmaco-résistance, la progression de l'infection VIH-TB et l'éducation thérapeutique.

Outre le renforcement de ces programmes, si on aspire à une élimination de la tuberculose vers 2050, comme l'envisage l'OMS, la lutte antituberculeuse doit intégrer les facteurs économiques et sociaux et les facteurs de risque associés à la tuberculose.

La réduction de la pauvreté, la promotion de la couverture sociale et l'éducation sont autant de facteurs qui auront un poids dans la lutte antituberculeuse, faisant d'elle une lutte pluridimensionnelle que tous les partenaires de la vie sociale, politique, et de la santé devront mener de pair.

Références bibliographiques

- [1] MJID M., CHERIF J., BEN SALAH N., TOUJANI S., OUAHCHI Y., ZAKHAMA H., LOUZIR B., MEHIRI-BEN RHOUMA N., BEJI M. « Épidémiologie de la tuberculose. » *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.04.002> > (consulté le 20 mars 2015)
- [2] « Généralités sur la tuberculose - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sante.gouv.fr/generalites-sur-la-tuberculose.html> > (consulté le 27 janvier 2015)
- [3] VALIN N., CHOUAÏD C. « La tuberculose en France en 2010 : épidémiologie, clinique et microbiologie. » *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. février 2012. Vol. 29, n°2, p. 267-276. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2011.07.007> >
- [4] DELPHINE ANTOINE , FATIMA BELGHITI, JEAN-PAUL GUTHMANN, CHRISTINE CAMPESE,, DANIEL LÉVY-BRUHL, DIDIER CHE. *Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire- Les cas de tuberculose déclarés en France en 2012 // Cases of tuberculosis notified in France in 2012* [En ligne]. 25 mars 2014. Disponible sur : < http://www.invs.sante.fr/beh/2014/20/2014_20_2.html > (consulté le 5 mai 2015)
- [5] MARTIN C., DENIS F. « Chapitre 38 - Mycobactéries. » In : DENIS F, PLOY M-C, MARTIN C, BINGEN É, QUENTIN R, ÉD. *Bactériologie Médicale 2e Édition Largement Rev. Actual.* [En ligne]. Paris : Elsevier Masson, 2011. p. 507-535. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229409668600038X> > (consulté le 20 mars 2015) ISBN : 978-2-294-09668-6.
- [6] BAUNIN C., BEIGELMAN C., BRAUNER M., CARETTE M.-F., DEBRAY M.-P., LE POINTE H. D., DURAND C., DURAND G., HAJJAM M. E., FAJADET P., FERRETTI G., GEVENOIS P.-A., GHAYE B., GIRON J., HACKX M., JEANBOURQUIN D., KHALIL A., LACOMBE P., LACOUT A., MADANI A., MAÎTRE S., MEUNIER C., METGE L., PADOVANI B., RESTEN A., SCILLIA P., TACK D., ÉD. « CHAPITRE 8 - PATHOLOGIE INFECTIEUSE. » In : *Imag. Thorac. 2e Édition Coord. Par Antoine Khalil* [En ligne]. Paris : Elsevier Masson, 2013. p. 513-583. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294713217500161> > (consulté le 11 mai 2015) ISBN : 978-2-294-71321-7.
- [7] « FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.12.html> > (consulté le 11 mai 2015)
- [8] CHASSAGNOL JULIEN. *La tuberculose pulmonaire: une maladie d'actualité*. Limoges : Faculté de Pharmacie, Limoges, 2005.
- [9] SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE DES ARMÉES, CLUB DE BIOPATHOLOGIE COMPARÉE (FRANCE), ÉD. *La tuberculose en médecine humaine et vétérinaire: compte-rendu de la conférence, 22 octobre 1998, Val-de-Grâce, Paris*. Amsterdam; Lausanne; Paris [etc.] : Elsevier, 1999. ISBN : 2-84299-113-3.
- [10] VAUBOURDOLLE M., PORQUET D. *Infectiologie*. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer, 2013. ISBN : 979-10-90018-29-7.

- [11] COLLÉGIALE DES ENSEIGNANTS DE BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIÈNE. *Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose* [En ligne]. 2013. Disponible sur : < http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie_3/site/html/1.html > (consulté le 17 mars 2015)
- [12] *La pneumologie fondée sur les preuves* [En ligne]. Disponible sur : < <http://splf.fr/documents/la-pneumologie-fondee-sur-les-preuves/> > (consulté le 17 mars 2015)
- [13] CADRANEL J., ANDRÉ M. « Définition et potentiel évolutif. » *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. mai 2008. Vol. 25, n°6, Supplement 1, p. 42-44. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8425\(08\)56016-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8425(08)56016-5) >
- [14] TOUJANI S., BEN SALAH N., CHERIF J., MJID M., OUAHCHY Y., ZAKHAMA H., DAGHFOUS J., BEJI M., MEHIRI-BEN RHOUMA N., LOUZIR B. « La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. » *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2015.02.001> > (consulté le 20 mars 2015)
- [15] PASSEMAR C. *Etude du rôle des lipides de l'enveloppe de Mycobacterium tuberculosis dans la virulence et la pathogénie de la tuberculose* [En ligne]. phd. [s.l.] : Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2013. Disponible sur : < <http://thesesups.ups-tlse.fr/2266/> > (consulté le 4 janvier 2015)
- [16] WEBER D. J., LEONE P. A., RUTALA W. A. « 103 - Tuberculose pulmonaire. » In : RUNGE MS, GREGANTI MA, ÉD. *Médecine Interne Netter Second Ed.* [En ligne]. Paris : Elsevier Masson, 2011. p. 791-801. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294709517001031> > (consulté le 7 avril 2015) ISBN : 978-2-294-70951-7.
- [17] « Vitamine D: un rôle essentiel sur le fonctionnement de l'immunité - Impact de l'alimentation sur l'immunité - Immunité - Thématiques santé - NPI. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.nutritionpreventiveisio.fr/Thematiques-sante/Immunité/Impact-de-l-alimentation-sur-l-immunité/Vitamine-D-un-role-essentiel-sur-le-fonctionnement-de-l-immunité> > (consulté le 11 juin 2015)
- [18] ROCHETTE ANNE. *Faut-il faire une intradermo-réaction à la tuberculine et/ou demander un dosage d'interféron-gamma avant la mise en route d'une biothérapie?* Limoges : Faculté de Médecine, Limoges, 2010.
- [19] BEAUVILLAIN C., JEANNIN P., RENIER G., CHEVAILLER A. « Apport des tests de quantification de la libération d'interféron gamma par les lymphocytes T sensibilisés pour le diagnostic des infections tuberculeuses. » *Rev. Francoph. Lab.* [En ligne]. mars 2009. Vol. 2009, n°410, p. 33-41. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(09\)71679-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(09)71679-X) >
- [20] LEBLANC C. *Rôle de la 4'-phosphopantéthéinyl transférase PptT dans la multiplication et la persistance de Mycobacterium tuberculosis et mise en place d'un test d'activité enzymatique pour la recherche de nouveaux antituberculeux* [En ligne]. phd. [s.l.] : Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2012. Disponible sur : < <http://thesesups.ups-tlse.fr/1930/> > (consulté le 11 mai 2015)
- [21] FRIEDLING M. *Etude des performances du QuantiFERON-TB Gold In-Tube : phase pré-analytique, répétabilité, sensibilité, spécificité.* Limoges : Université de Limoges, 2010.

- [22]DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ, COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS. *GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_tuberculose_par_le_BCG_et_les_tests_tuberculoniques (1).pdf* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.].(dossier varia). Disponible sur : < <http://www.inpes.sante.fr/> >
- [23]« Programme national de lutte contre la tuberculose 2007-2009 - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sante.gouv.fr/programme-national-de-lutte-contre-la-tuberculose-2007-2009,3921.html> > (consulté le 10 février 2015)
- [24]SLIM-SAIDI L., MEHIRI-ZEGHAL E., GHARIANI A., TRITAR F. « Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose. » *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2015.02.002> > (consulté le 20 mars 2015)
- [25]VALEYRE D., GUIGAY J., JARLIER V., MARCHAL G., HERMANN J.-L. « Quels sont les nouveaux outils diagnostiques de la tuberculose ? Quel est leur intérêt pour la prise en charge du malade et quelles sont leurs indications ? ». *Httpwwwem-Premiumcomdatarevues0761842500213-C235* [En ligne]. 17 avril 2008. Disponible sur : < <http://www.em-premium.com.ezproxy.unilim.fr/article/144473/resultatrecherche/5> > (consulté le 21 septembre 2015)
- [26]« Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose - EM|consulte. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/rmr/article/143749> > (consulté le 13 mai 2015)
- [27]TRUFFOT-PERNOT C., VEZIRIS N. « Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives. » *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. octobre 2011. Vol. 28, n°8, p. 1034-1047. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2011.07.002> >
- [28]AHMED SAÏD AMANULLAH. *Aspects cliniques et radiologiques de la tuberculose dans un service de pneumologie*. Limoges : Faculté de Médecine, Limoges, 2004.
- [29]GUILLET-CARUBA C., MARTINEZ V., DOUCET-POPULAIRE F. « Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. » *Rev. Médecine Interne* [En ligne]. décembre 2014. Vol. 35, n°12, p. 794-800. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.05.001> >
- [30]NINET B., ROUX-LOMBARD P., SCHRENZEL J., JANSSENS J.-P. « Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose. » *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. juin 2011. Vol. 28, n°6, p. 823-833. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2010.12.012> >
- [31]BLANC P., MINODIER P., DUBUS J. C., UTERS M., BOSDURE E., RETORNAZ K., GARNIER J. M. « Les nouveaux tests diagnostiques de la tuberculose. » *Httpwwwem-Premiumcomdatarevues0761842500240004441* [En ligne]. 18 avril 2008. Disponible sur : < <http://www.em-premium.com.ezproxy.unilim.fr/article/146440/resultatrecherche/4> > (consulté le 21 septembre 2015)
- [32]LAGRANGE P. H., SIMONNEY N., HERRMANN J. L. « Les nouveaux tests immunologiques dans le diagnostic de la tuberculose (TB or not TB). » *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. avril 2007. Vol. 24, n°4, Part 1, p. 453-472. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8425\(07\)91569-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8425(07)91569-7) >
- [33]ABITEBOUL D., ANTOUN F., BESSA Z., BILLY C., DAUTZENBERG B., DECLUDT B., GAUDELUS J., JARLIER V., LERASLE S., SIRUGUET O., OTHERS. « PRÉVENTION

ET PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE EN FRANCE. » *Rev Mal Respir.* 2003. Vol. 20, p. 7S3–7S4.

- [34] STEICHEN O., RANQUE B. « L'intradermoréaction à la tuberculine et les dosages d'IFN- γ dans le diagnostic étiologique des granulomatoses systémiques. » *Rev. Médecine Interne* [En ligne]. août 2008. Vol. 29, n°8, p. 682-683. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2008.04.020> >
- [35] ABOUDA M., YANGUI F., TRIKI M., KAMMOUN H., KHOUANI H., CHARFI M. R. « Prévention de la tuberculose. » *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.06.002> > (consulté le 20 mars 2015)
- [36] HERRMANN J.-L., SIMONNEY N., LAGRANGE P.-H. « Avantages et limites des tests sanguins in vitro lymphocytes T/interféron gamma comparativement au test intradermique à la tuberculine pour le diagnostic de tuberculose. » *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. octobre 2006. Vol. 46, n°6, p. 543-547. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2006.08.002> >
- [37] HEYM B., CHINET T. « Méthodes diagnostiques de l'infection tuberculeuse en 2007 : intradermoréaction à la tuberculine ou interféron- γ ? ». *Rev. Médecine Interne* [En ligne]. mars 2007. Vol. 28, n°3, p. 147-150. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2006.12.006> >
- [38] FRANCE G. DE TRAVAIL DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE. « Investigations à conduire autour d'un cas de tuberculose-maladie ou de tuberculose-infection récente. » *Médecine Mal. Infect.* [En ligne]. août 2004. Vol. 34, n°8–9, p. 391-396. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2004.07.002> >
- [39] FRANCE G. DE TRAVAIL DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE. « Prévention de la transmission de la tuberculose en établissement de santé. » *Médecine Mal. Infect.* [En ligne]. août 2004. Vol. 34, n°8–9, p. 404-410. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2004.07.005> >
- [40] FRANCE G. DE TRAVAIL DU C. SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE. « Tuberculose et personnels exposés : prévention et surveillance. » *Médecine Mal. Infect.* [En ligne]. août 2004. Vol. 34, n°8–9, p. 399-403. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2004.07.004> >
- [41] COMITÉ CONSULTATIF DE BIOÉTHIQUE DE BELGIQUE. « Avis n° 55 du 13 mai 2013 relatif à la prise en charge des patients atteints de tuberculose multirésistante dans une perspective de protection de la santé publique. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://doccismef.chu-rouen.fr/dc/#wt=true&q=Comité consultatif de bioéthique de Belgique.ed> > (consulté le 18 mars 2015)
- [42] HUCHON G. *Tuberculose*. Paris : Ed. ESTEM, 1994. ISBN : 2-909455-25-4.
- [43] *Impact épidémiologique de la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG et mesure de la couverture vaccinale* [En ligne]. Disponible sur : < http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8240 >
- [44] DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ. « AVIS DU COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS et du CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES Relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents. » 9 mars 2007.

Disponible sur : < <http://www.isplf.com/s/IMG/pdf/Circulaire13-08-08.pdf> > (consulté le 27 janvier 2015)

- [45] HANS L. RIEDER, DELPHINE ANTOINE, DIDIER CHE, NICOLAS VEZIRIS VINCENT JARLIER, JÉRÔME ROBERT. *BEH n°24-25/2012 / 2012 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Numéro thématique- Tuberculose en France: la vigilance reste nécessaire/ Special issue-Tuberculosis in France: vigilance is still needed* [En ligne]. 6 décembre 2012. Disponible sur : < <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-24-25-2012> > (consulté le 16 juin 2015)
- [46] « Vaccinations par le BCG : recommandations actuelles - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sante.gouv.fr/vaccinations-par-le-bcg-recommandations-actuelles.html> > (consulté le 18 mars 2015)
- [47] « BCG : relancer des essais cliniques ? ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/bcg-relancer-essais-cliniques> > (consulté le 22 juillet 2015)
- [48] AOUAM K., CHAABANE A., LOUSSAÏEF C., BEN ROMDHANE F., BOUGHATTAS N.-A., CHAKROUN M. « Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. » *Médecine Mal. Infect.* [En ligne]. mai 2007. Vol. 37, n°5, p. 253-261. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2006.12.006> >
- [49] MORDANT P., HENRY B., MOREL S., ROBERT J., VEZIRIS N., LE DÛ D., FRECHET-JACHYM M., SIMILOWSKI T., CAUMES É., RIQUET M., LE PIMPEC-BARTHES F. « Chirurgie et tuberculose multi/ultrarésistante : une revue de la littérature réhabilite une intervention adjuvante à l'antibiothérapie chez des patients sélectionnés. » *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. juin 2014. Vol. 31, n°6, p. 511-524. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.01.014> >
- [50] DISRATTHAKIT A., DOI N. « In Vitro Activities of DC-159a, a Novel Fluoroquinolone, against Mycobacterium Species. » *Antimicrob. Agents Chemother.* [En ligne]. 1 juin 2010. Vol. 54, n°6, p. 2684-2686. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01545-09> >
- [51] GUGLIELMETTI L., ROBERT J. « Bédaciline : de l'in vitro aux essais cliniques d'un nouvel antituberculeux. » *J. Anti-Infect.* [En ligne]. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2014.12.003> > (consulté le 7 avril 2015)
- [52] MARIGOT-OUTTANDY D., PERRONNE C. « Les nouveaux antituberculeux. » *Réanimation* [En ligne]. juin 2009. Vol. 18, n°4, p. 334-342. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.reaurg.2009.03.007> >
- [53] VEZIRIS N. « Les nouveaux antituberculeux (1) : nouvelles utilisations de molécules existantes. » *J. Anti-Infect.* [En ligne]. juin 2013. Vol. 15, n°2, p. 95-101. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2013.03.001> >
- [54] WALLIS R. S., JAKUBIEC W. M., KUMAR V., SILVIA A. M., PAIGE D., DIMITROVA D., LI X., LADUTKO L., CAMPBELL S., FRIEDLAND G., MITTON-FRY M., MILLER P. F. « Pharmacokinetics and Whole-Blood Bactericidal Activity against Mycobacterium tuberculosis of Single Doses of PNU-100480 in Healthy Volunteers. » *J. Infect. Dis.* [En ligne]. 1 septembre 2010. Vol. 202, n°5, p. 745-751. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1086/655471> >

- [55] REDDY V. M., DUBUISSON T., EINCK L., WALLIS R. S., JAKUBIEC W., LADUKTO L., CAMPBELL S., NACY C. A. « SQ109 and PNU-100480 interact to kill Mycobacterium tuberculosis in vitro. » *J. Antimicrob. Chemother.* [En ligne]. 17 janvier 2012. p. dkr589. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr589> >
- [56] VEAU D. *Synthèse de nouveaux composés N-polyhétéroaromatiques fusionnés basés sur les motifs granulatimide et triazolophthalazine pour leurs propriétés anticancéreuses ou antituberculeuses.* [s.l.] : Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2013. 293 p.
- [57] BUXERAUD J. *Chimie thérapeutique: les antibiotiques - Les antituberculeux.* 9 janvier 2008.
- [58] TATTEVIN P. « Le traitement de la tuberculose en 2007. » *Médecine Mal. Infect.* [En ligne]. octobre 2007. Vol. 37, n°10, p. 617-628. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2007.02.009> >
- [59] BEN AMAR J., DHAHRI B., AOUINA H., AZZABI S., BACCAR M. A., GHARBI L. EL, BOUACHA H. « Traitement de la tuberculose. » *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.09.001> > (consulté le 20 mars 2015)
- [60] FEKIH L., FENNICHE S., BOUSSOFFARA L., HASSENE H., ABDELGHAFAR H., BELHABIB D., MEGDICHE MOHAMED L. « Manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux. » *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. septembre 2010. Vol. 27, n°7, p. 673-678. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2010.06.009> >
- [61] « Résistance de Mycobacterium tuberculosis aux antibiotiques: épidémiologie moléculaire. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unilim.fr/science/article/pii/S0923253201800302?n p=y> > (consulté le 15 juin 2015)
- [62] « Les mécanismes moléculaires de la résistance de Mycobacterium tuberculosis aux antibiotiques. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unilim.fr/science/article/pii/S0399077X96801995?n p=y> > (consulté le 15 juin 2015)
- [63] « Diagnostic moléculaire de la résistance de Mycobacterium tuberculosis aux antituberculeux. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unilim.fr/science/article/pii/S0338989899801747> > (consulté le 15 juin 2015)
- [64] « Résistance aux antituberculeux. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unilim.fr/science/article/pii/S0929693X05800247> > (consulté le 15 juin 2015)
- [65] BERTHOLOM C. « Tuberculose multirésistante: épidémiologie actuelle et nouveautés thérapeutiques. » *Option/Bio* [En ligne]. février 2015. Vol. 26, n°522, p. 20. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0992-5945\(15\)30056-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0992-5945(15)30056-8) >
- [66] PERRONNE C. , DE TRUCHIS P. « Tuberculose multirésistante. Epidémiologie, traitement, prévention et recherches diagnostiques. » *Rev. Médecine Interne.* 4 juillet 1995. Vol. 16, p. 547-552.

- [67] « OMS | La tuberculose multirésistante aujourd'hui. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/2/11-097360/fr/> > (consulté le 18 juin 2015)
- [68] « La tuberculose multirésistante (TB-MR). » In : *The Union* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.theunion.org/francais/nos-activites/assistance-technique/tuberculosis-and-mdr-tb/multidrug-resistant-tb-mdr-tb> > (consulté le 15 juin 2015)
- [69] ZELLWEGER J.P. « La Tuberculose multirésistante: extension, menace et solutions. » *Rev. Mal. Respir.* 22 octobre 2011. Vol. 28, p. 1025-1033.
- [70] BENFENATKI N. « La tuberculose multi-résistante. » *Rev. Médecine Interne* [En ligne]. 22 octobre 2009. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unilim.fr/science/article/pii/S0761842511008187?np=y> > (consulté le 15 juin 2015)
- [71] BOUVET É. « Quels sont les problèmes posés par la tuberculose en France en 2003 ? ». *MS Médecine Sci.* 2003. Vol. 19, n°11, p. 1146-1151.
- [72] « Traitement des patients porteurs de souches résistantes. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unilim.fr/science/article/pii/S0399077X05805980?np=y> > (consulté le 15 juin 2015)
- [73] LESPRIT P., MOLINA J.-M. « La co-infection VIH-tuberculose : causes et conséquences. » *Médecine Mal. Infect.* [En ligne]. novembre 1996. Vol. 26, n°11, p. 918-921. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0399-077X\(96\)80197-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0399-077X(96)80197-1) >
- [74] A. BICART-SEE, B. MARCHOU, R. BAURIAUD, D. LOUIS, M. OBADIA, J.C. AUVERGNAT. « Infection à VIH- Particularités de la tuberculose au cours de l'infection par le VIH. » *Médecine Mal. Infect.* 1995. p. 991-997.
- [75] BICART-SEE A., MARCHOU B., BAURIAUD R., LOUIS D., OBADIA M., AUVERGNAT J. C. « Particularités de la tuberculose au cours de l'infection par le VIH. » *Médecine Mal. Infect.* [En ligne]. octobre 1995. Vol. 25, n°10, p. 991-997. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0399-077X\(05\)80314-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0399-077X(05)80314-2) >
- [76] HARMOUCHE H., AMMOURI W. « La co-infection VIH – Tuberculose. » *Rev. Médecine Interne* [En ligne]. décembre 2009. Vol. 30, Supplement 4, p. S273-S276. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2009.09.009> >
- [77] BRETON G. « Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) associé à la tuberculose. » *J. Anti-Infect.* [En ligne]. novembre 2012. Vol. 14, n°4, p. 180-185. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2012.09.001> >
- [78] SÉRÉNI D., BOURGARIT A. « Le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire. » *Rev. Médecine Interne* [En ligne]. juin 2009. Vol. 30, Supplement 2, p. S15-S16. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2009.03.002> >
- [79] KAMEL A. EL, JOOBEUR S., SKHIRI N., CHEIKH MHAMED S., MRIBAH H., ROUATBI N. « La lutte antituberculeuse dans le monde. » *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. avril 2015. Vol. 71, n°2-3, p. 181-187. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.03.004> >

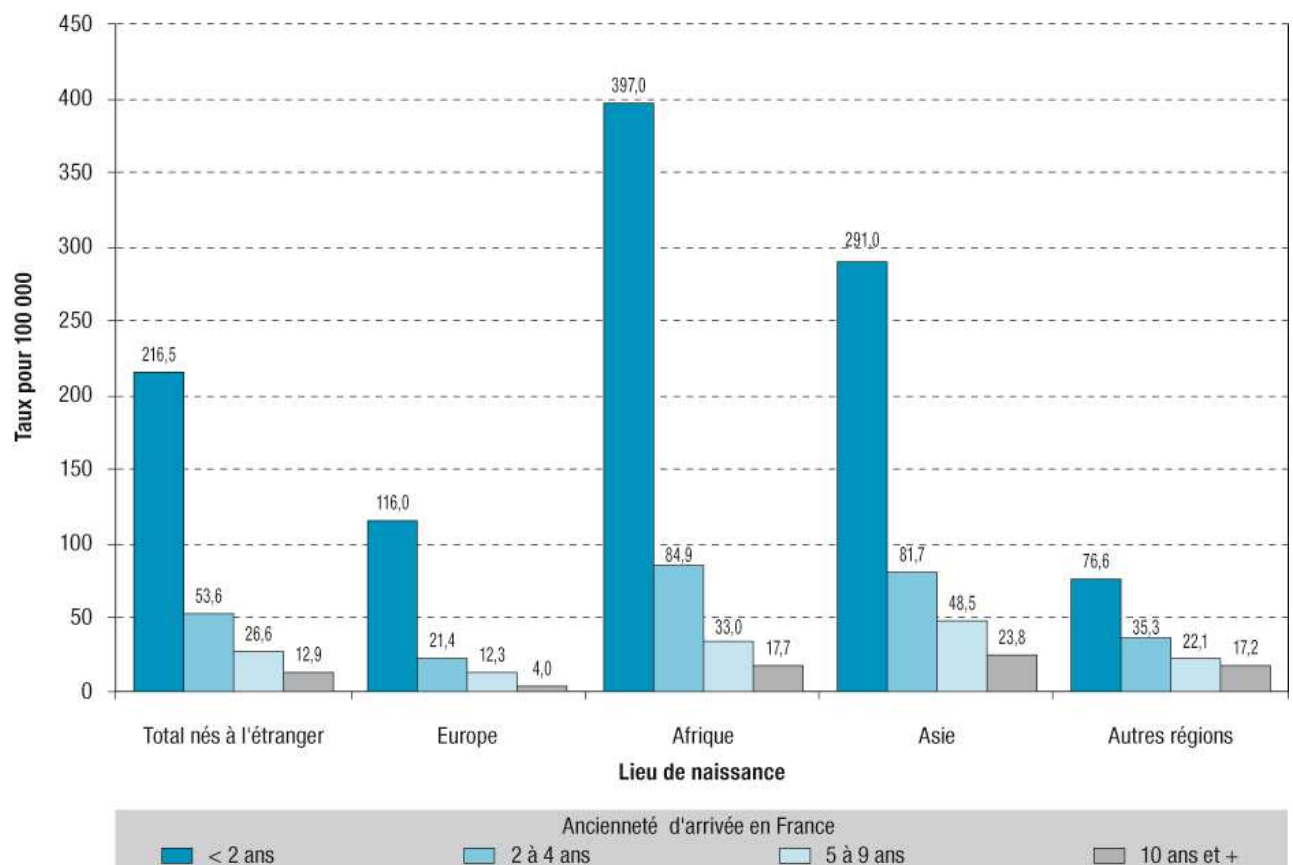
- [80] TEAM E. C. FOR D. P. AND C. (ECDC)-H. C. U.-E. EDITORIAL. « Surveillance de la tuberculose dans la Région Europe de l'OMS, 1995-1996. » [s.l.] : [s.n.], 1998. Disponible sur : < <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=122&LanguageId=1> > (consulté le 26 août 2015)
- [81] « La résistance aux antituberculeux en France à travers les données des réseaux Azay-Mycobactéries et du Centre National de Référence des Mycobactéries. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.unilim.fr/science/article/pii/S0399077X08729962?np=y> > (consulté le 15 juin 2015)
- [82] « La collection éditoriale - Les guides - Collection éditoriale - Vos droits - Espace droits des usagers - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sante.gouv.fr/les-permanences-d-acces-aux-soins-de-sante-pass.html> > (consulté le 14 octobre 2015)
- [83] LEVRAY NATHALIE. *10 questions sur les permances d'accès aux soins de santé - Gazette Santé Social* [En ligne]. 16 juillet 2014. Disponible sur : < <http://www.gazette-sante-social.fr/6365/10-questions-sur-les-permanences-d-acces-aux-soins-de-sante> > (consulté le 14 octobre 2015)

Table des annexes

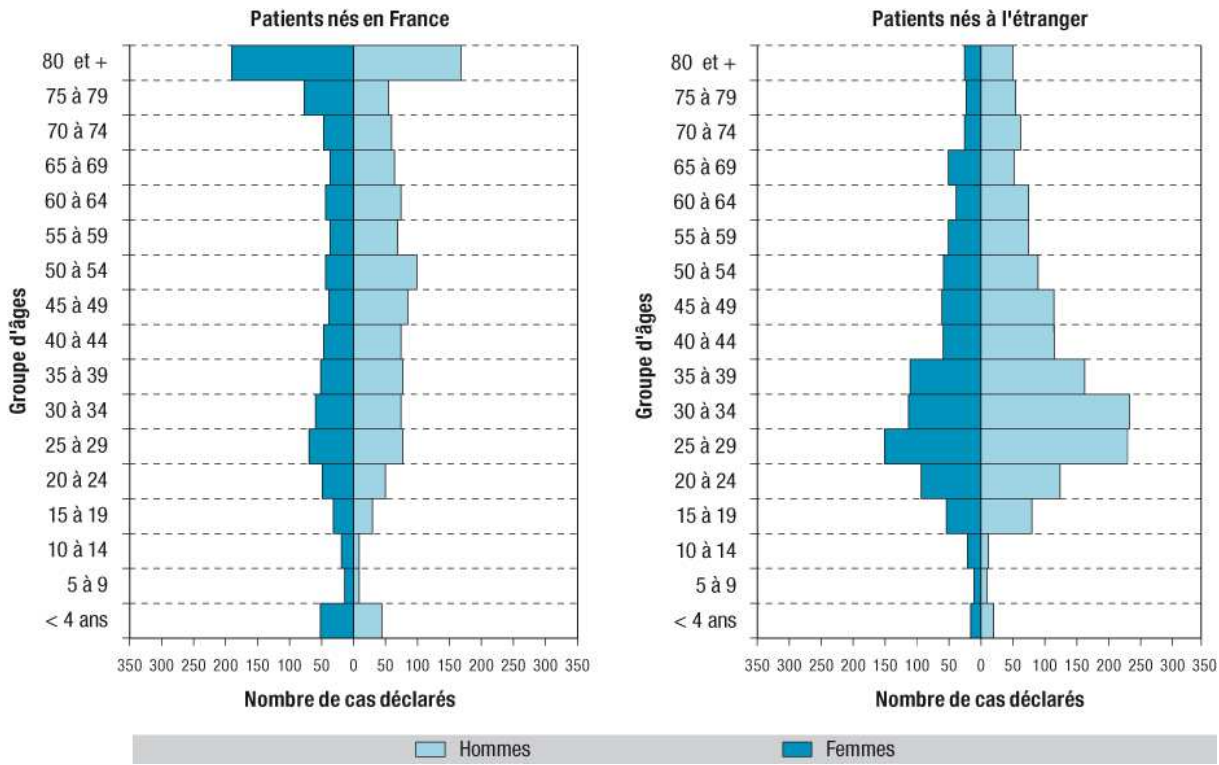
| | |
|--|-----|
| Annexe 1. Disparités de l'incidence en France, et de la répartition en fonction des tranches d'âges ; selon l'origine des populations : | 193 |
| Annexe 1.1. Taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000) par région de naissance et ancienneté d'arrivée en France, patients nés à l'étranger, France entière, 2012 : | 193 |
| Annexe 1.2. Nombre de cas déclarés de tuberculose par sexe, groupe d'âges et lieu de naissance, France entière, 2012..... | 194 |
| Annexe 2. Développement de la tuberculose : | 195 |
| Annexe 2.1. Contamination par le bacille de Koch:..... | 195 |
| Annexe 2.2. Formation du granulome tuberculeux :..... | 196 |
| Annexe 2.3. Equilibre physiopathologique lorsde la tuberculose : | 197 |
| Annexe 3. Imagerie de la Tuberculose : | 198 |
| Tuberculose pulmonaire commune :..... | 198 |
| Annexe 4. Réponse immunitaire :..... | 199 |
| Annexe 5 : Démarches du diagnostic bactériologique face à une infection mycobactérienne : | 200 |
| Annexe 6 : Principes des méthodes d'identification et de détection de la résistance par PCR et hybridation sur support solide : | 201 |
| Annexe 7 : schéma récapitulatif de la démarche diagnostic conduisant au traitement : | 202 |
| Annexe 8 : Interprétation de l'IDR :..... | 203 |
| Annexe 8.1. Chez les moins de 15 ans :..... | 203 |
| Annexe 8.2. Chez les plus de 15ans :..... | 204 |
| Annexe 8.3. Protocole de surveillance du personnel exposé | 205 |
| Annexe 8.4. Arbre décisionnel de la conduite à tenir selon l'IDR chez les cas contacts :..... | 205 |
| Annexe 9 : Protocole de prise en charge :..... | 206 |
| Annexe 9.1. En cas de suspission de tuberculose-maladie : | 206 |
| Annexe 9.2. En cas de suspission de tuberculose-infection :..... | 207 |
| Annexe 10 : Traitement de 1 ère intention :..... | 208 |
| Annexe 10.1. Molécules antituberculeuses:..... | 208 |
| Annexe 10.2. Associations d'antituberculeux :..... | 208 |
| Annexe 11: Recherche d'activités antituberculeuses:..... | 209 |
| Annexe 11.1. Sur des molécules existantes : | 209 |
| Annexe 11.2. Sur de nouvelles molécules : | 209 |
| Annexe 12 : Organisation de la surveillance épidémiologique et de la lutte antituberculeuse. | 210 |
| Annexe 13: Fiche de Déclaration Obligatoire..... | 211 |
| Annexe 14 : Fiche de déclaration des issues de traitements antituberculeux | 212 |
| Annexe 15 : Rôle des différents intervenants dans la lutte antrituberculeuse en France :...213 | |
| Table des figures | 214 |

Annexe 1. Disparités de l'incidence en France, et de la répartition en fonction des tranches d'âges ; selon l'origine des populations :

Annexe 0.1. Taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000) par région de naissance et ancienneté d'arrivée en France, patients nés à l'étranger, France entière, 2012 :

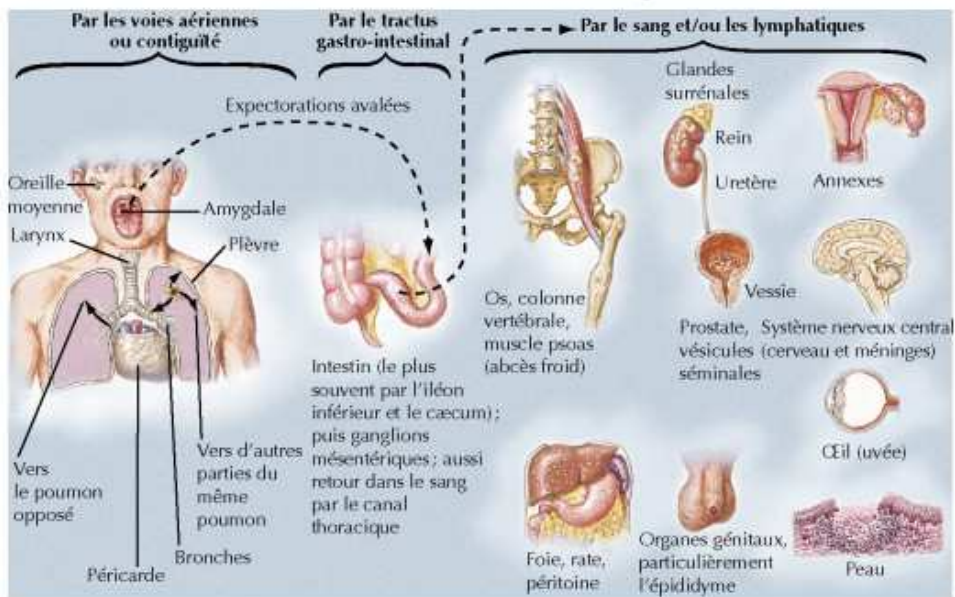
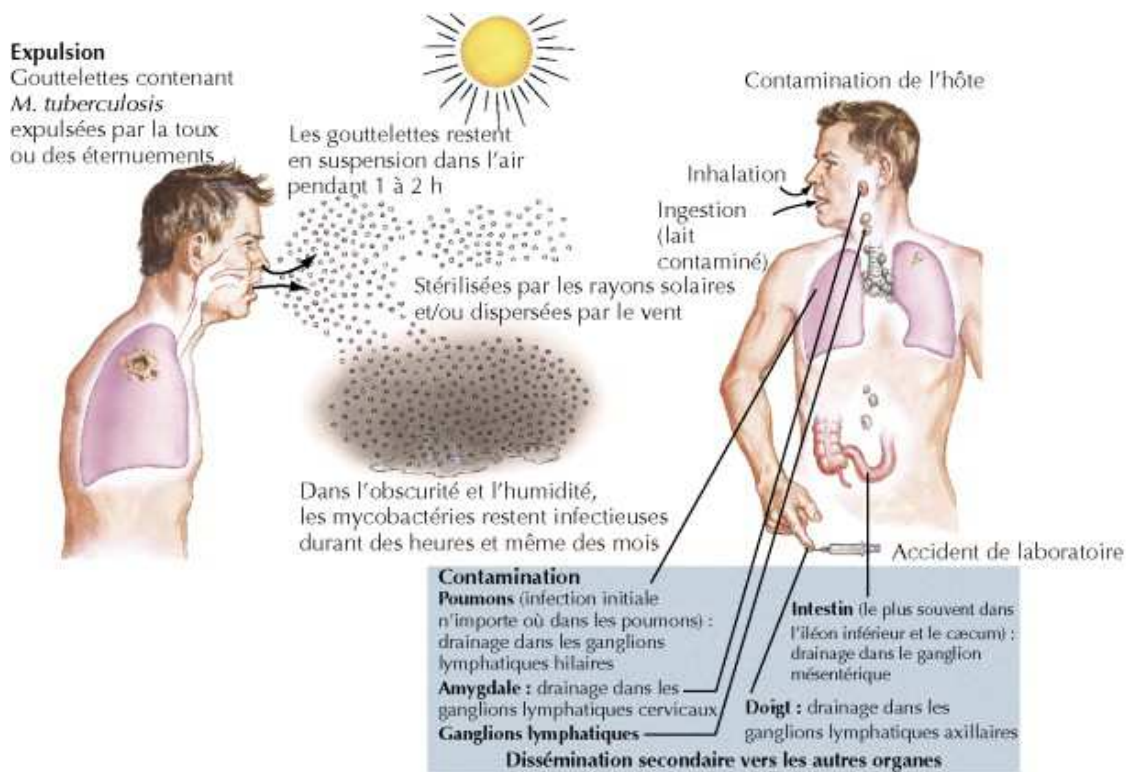


Annexe 0.2. Nombre de cas déclarés de tuberculose par sexe, groupe d'âges et lieu de naissance, France entière, 2012

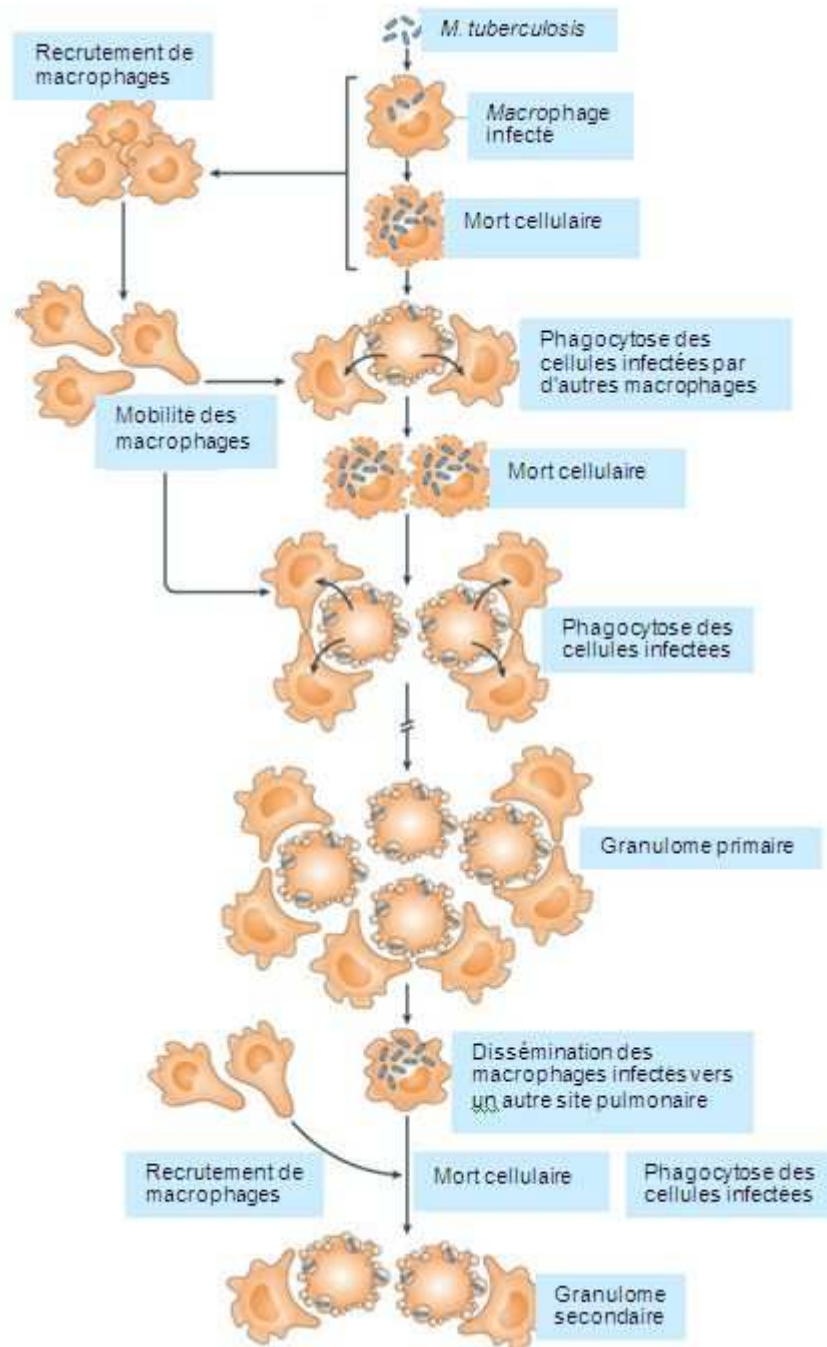


Annexe 2. Développement de la tuberculose :

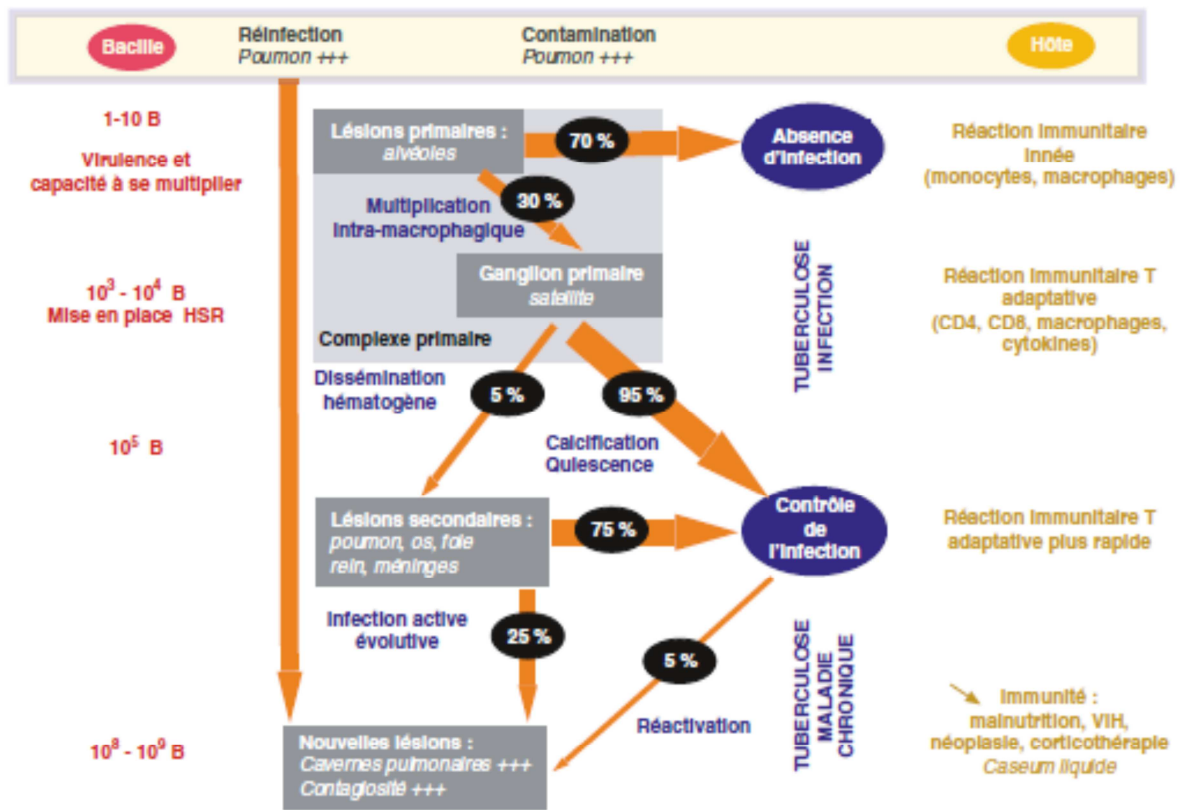
Annexe 2.1. Contamination par le bacille de Koch:



Annexe 2.2. Formation du granulome tuberculeux :

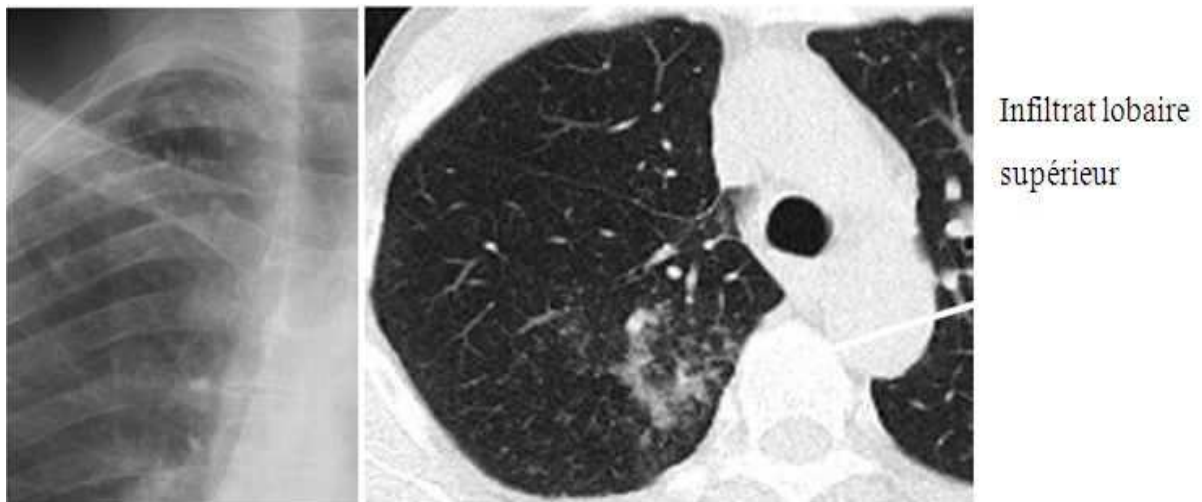


Annexe 2.3. Equilibre physiopathologique lorsde la tuberculose :

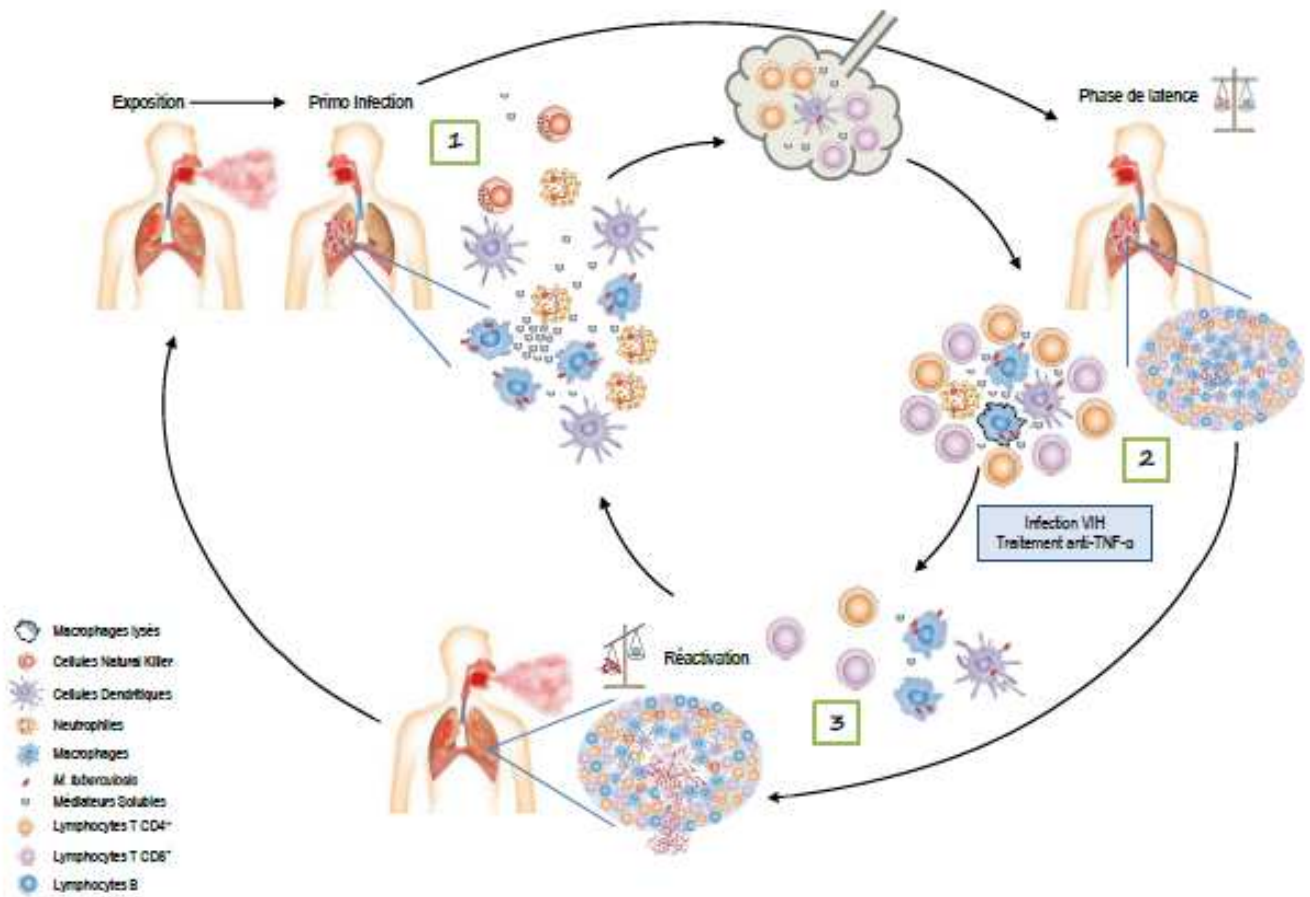


Annexe 3. Imagerie de la Tuberculose :

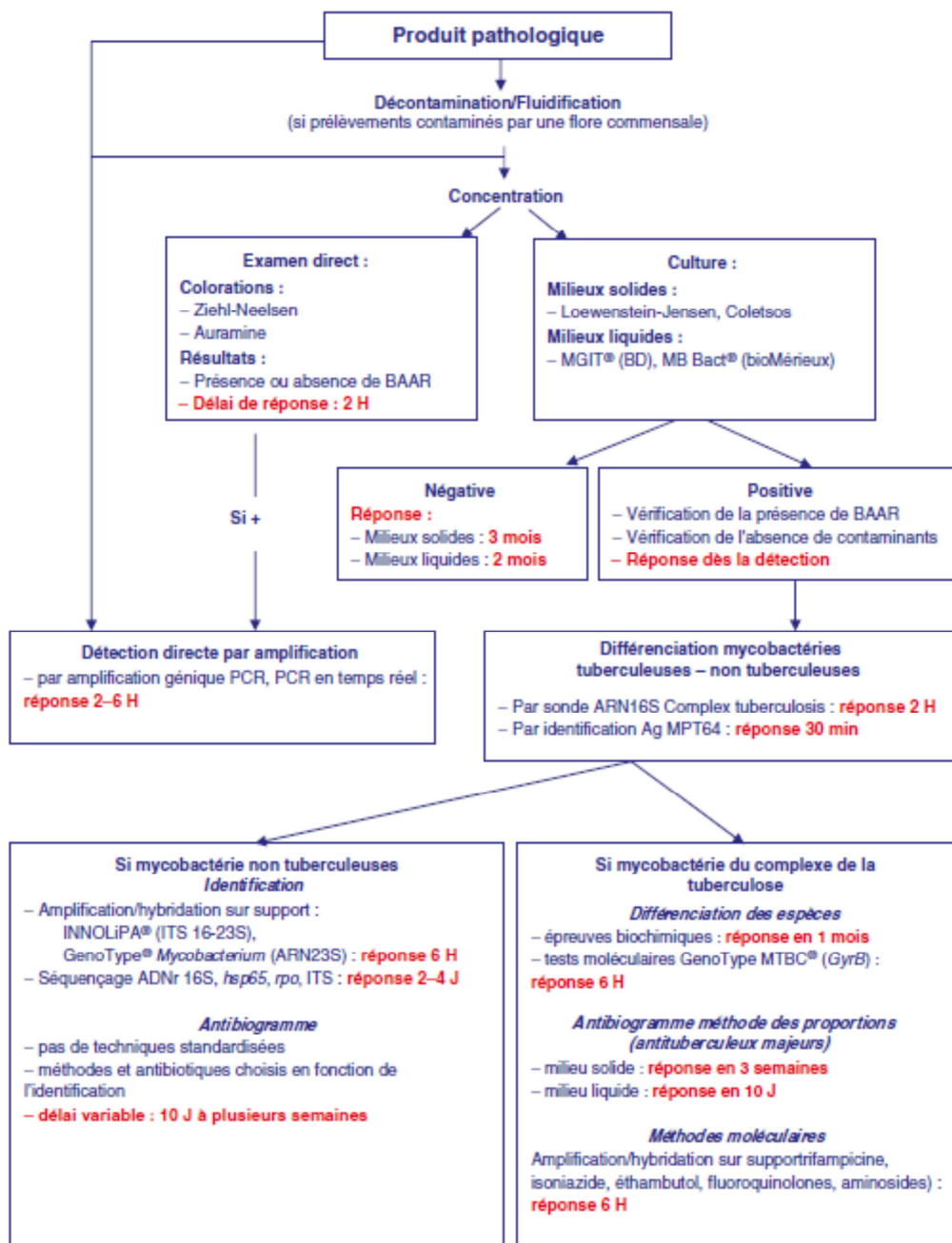
Tuberculose pulmonaire commune :



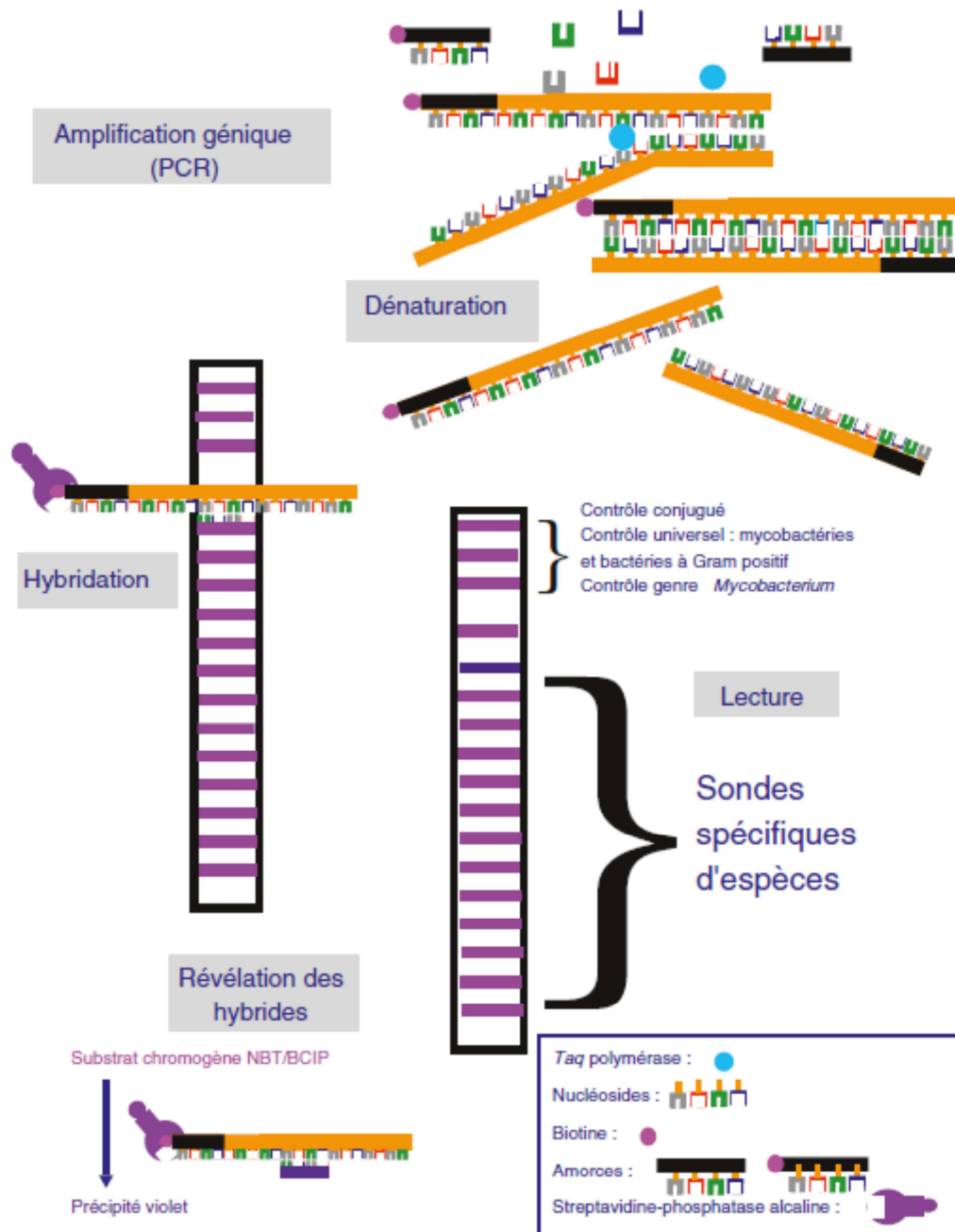
Annexe 4. Réponse immunitaire :



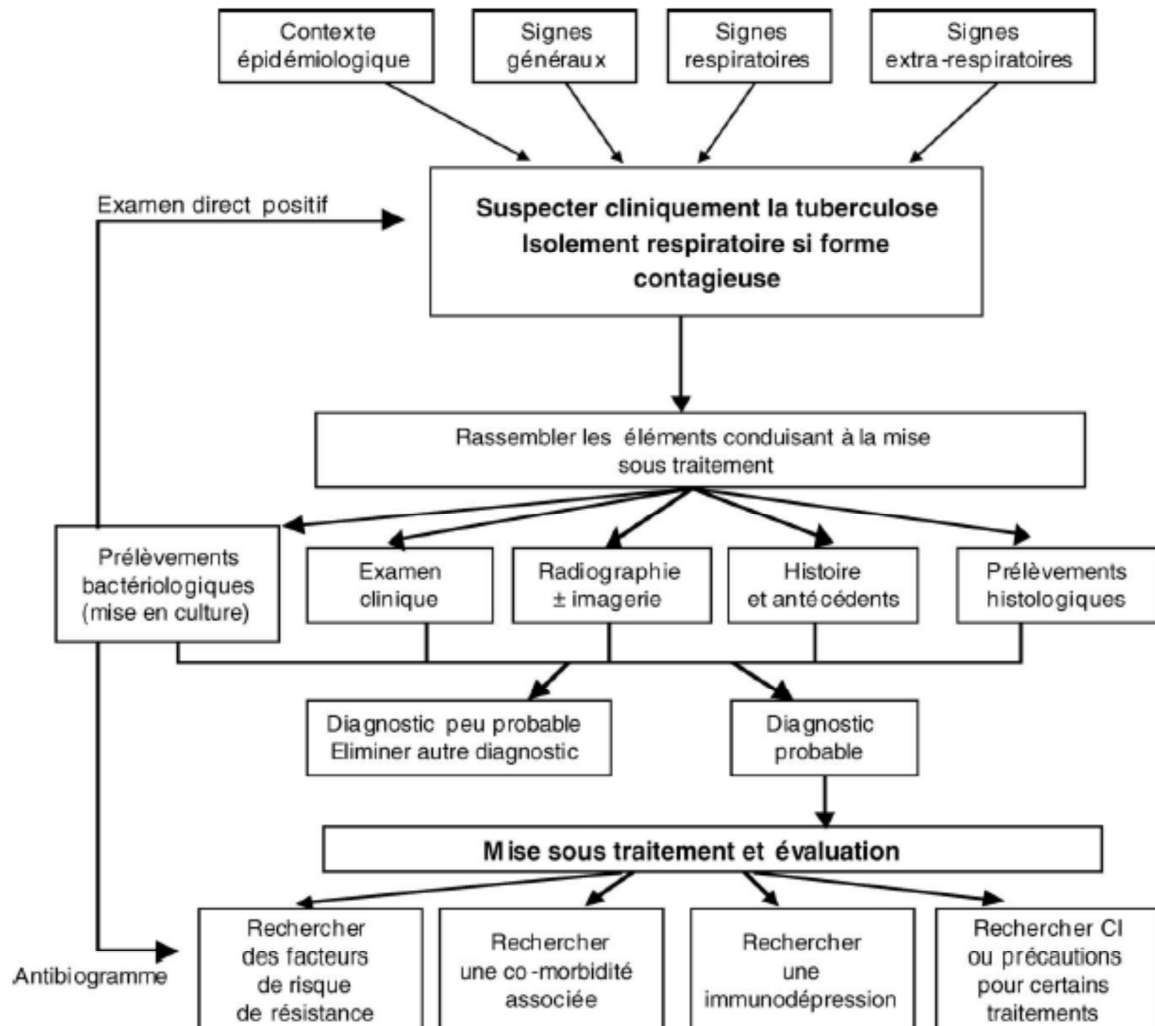
Annexe 5 : Démarches du diagnostic bactériologique face à une infection mycobactérienne :



Annexe 6 : Principes des méthodes d'identification et de détection de la résistance par PCR et hybridation sur support solide :



Annexe 7 : schéma récapitulatif de la démarche diagnostic conduisant au traitement :



Annexe 8 : Interprétation de l'IDR :

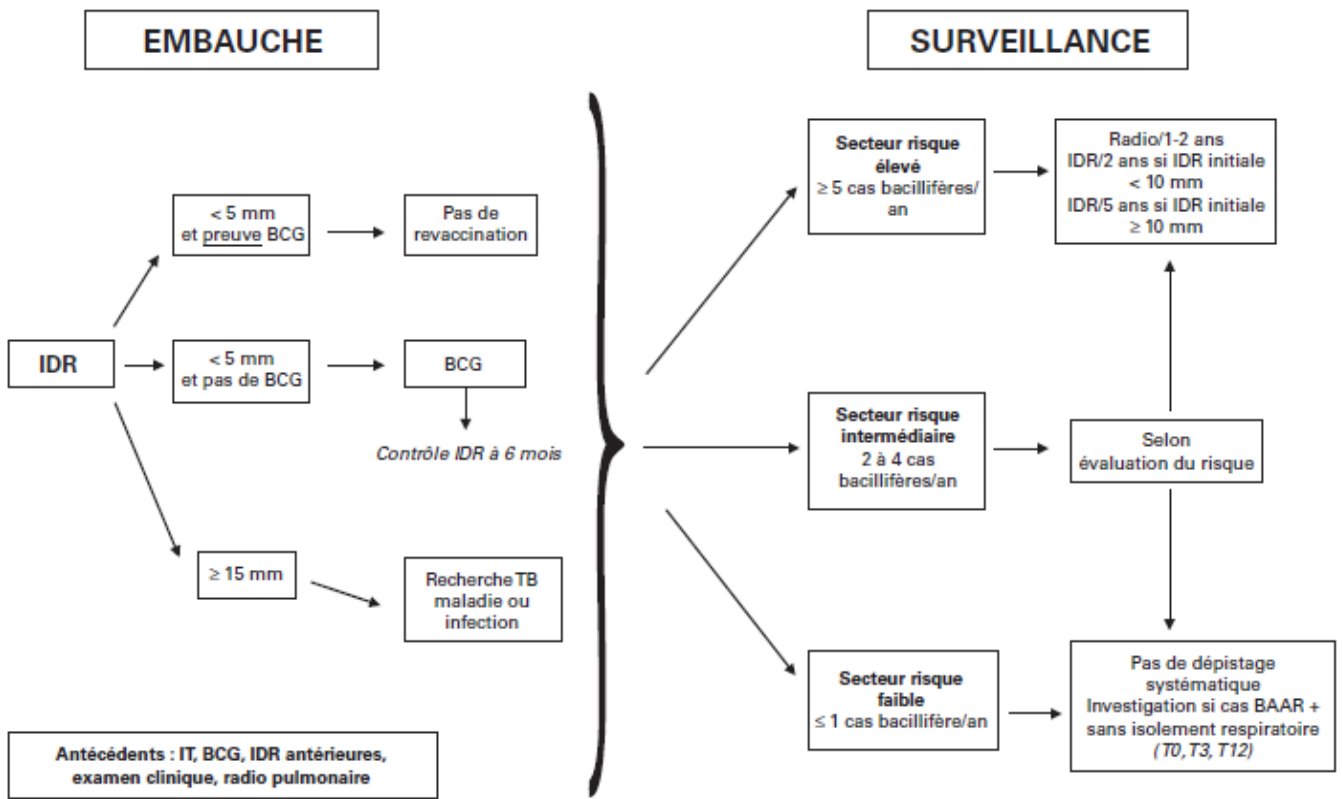
Annexe 8.1. Chez les moins de 15 ans :

| AIDE À L'INTERPRÉTATION DE L'IDR dans le cadre exclusif de la DÉCISION THÉRAPEUTIQUE (il s'agit du traitement de la tuberculose-infection, après avoir éliminé une tuberculose-maladie) | | | |
|---|---|---|--|
| Chez l'enfant de moins de 15 ans | | | |
| Dans le cadre d'une enquête autour d'un cas | | | |
| Induration IDR | BCG < 10 ans | BCG ≥ 10 ans | Absence de BCG |
| < 5 mm | IDR négative | | |
| | Pas de traitement | | |
| Entre 5 et 9 mm | IDR positive | | |
| | <i>En faveur d'une réaction due au BCG</i> | <i>En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose-infection</i> | <i>En faveur d'une tuberculose-infection</i> |
| | Pas de traitement | Avis spécialisé | Traitement |
| Entre 10 et 14 mm | IDR positive | | |
| | <i>En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose-infection</i> | <i>En faveur d'une tuberculose-infection</i> | |
| | Avis spécialisé | Traitement | |
| ≥ 15 mm | IDR positive | | |
| | <i>En faveur d'une tuberculose-infection récente</i> | | |
| | Traitement | | |

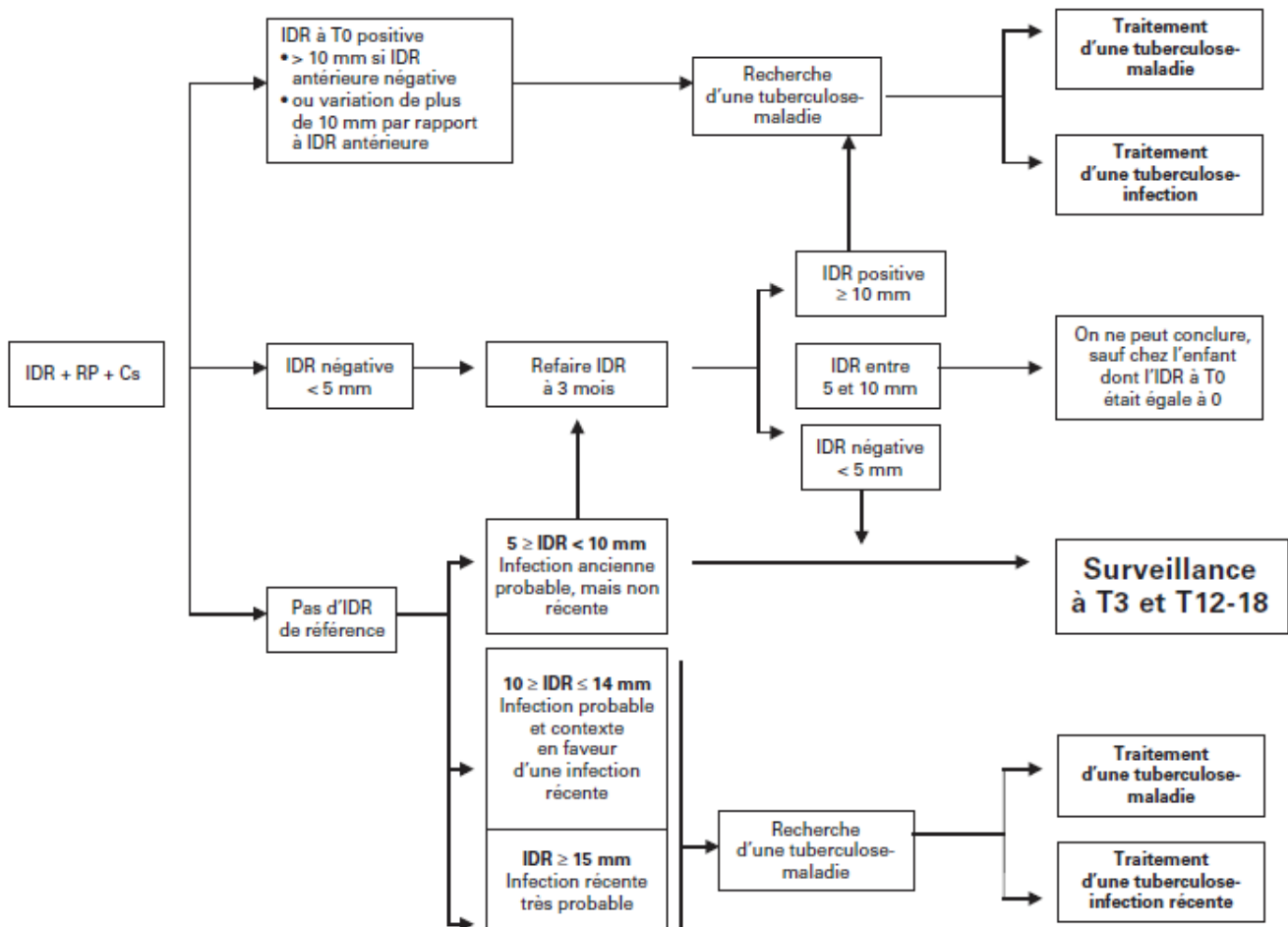
Annexe 8.2. Chez les plus de 15ans :

| AIDE À L'INTERPRÉTATION DE L'IDR dans le cadre exclusif de la DÉCISION THÉRAPEUTIQUE (il s'agit du traitement de la tuberculose-infection, après avoir éliminé une tuberculose-maladie) | | |
|--|---|---|
| Chez une personne de 15 ans ou plus | | |
| Induration IDR | Dans le cadre d'une enquête autour d'un cas | Profession exposée (embauche et surveillance) |
| < 5 mm | IDR négative | |
| | <i>Tuberculose-infection ancienne ou récente peu probable</i> | |
| | Pas de traitement | |
| | Surveillance à 3 mois | Surveillance fonction du risque du secteur professionnel* |
| Entre 5 et 9 mm | IDR positive | |
| | <i>Réaction due au BCG ou tuberculose-infection, mais non en faveur d'une infection récente</i> | |
| | Pas de traitement | |
| | Surveillance à 3 mois | Surveillance fonction du risque du secteur professionnel* |
| Entre 10 et 14 mm | IDR positive | |
| | <i>Tuberculose-infection probable Le contexte aide à définir l'ancienneté</i> | |
| | Si contexte en faveur d'une infection récente, Traitement Sinon | |
| | Surveillance à 3 mois | Surveillance fonction du risque du secteur professionnel* |
| ≥ 15 mm | IDR positive | |
| | Tuberculose-infection probablement récente | |
| | Traitement | |
| Notes : | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - traitement : il s'agit du traitement d'une tuberculose-infection après avoir éliminé une tuberculose-maladie ; - de manière générale chez l'adulte, la primo-vaccination par le BCG est suffisamment ancienne pour ne pas interférer avec l'interprétation de l'IDR ; - dans les circonstances ci-dessus, plus l'IDR est positive, plus elle est en faveur d'une infection récente et doit inciter au traitement ; - pour les sujets immunodéprimés, pour lesquels l'IDR peut être faussement négative, la décision est prise en fonction du type, du degré et de la durée de l'immunodépression. | | |
| *Avis du CSHPF du 15 novembre 2002. | | |

Annexe 8.3. Protocole de surveillance du personnel exposé :

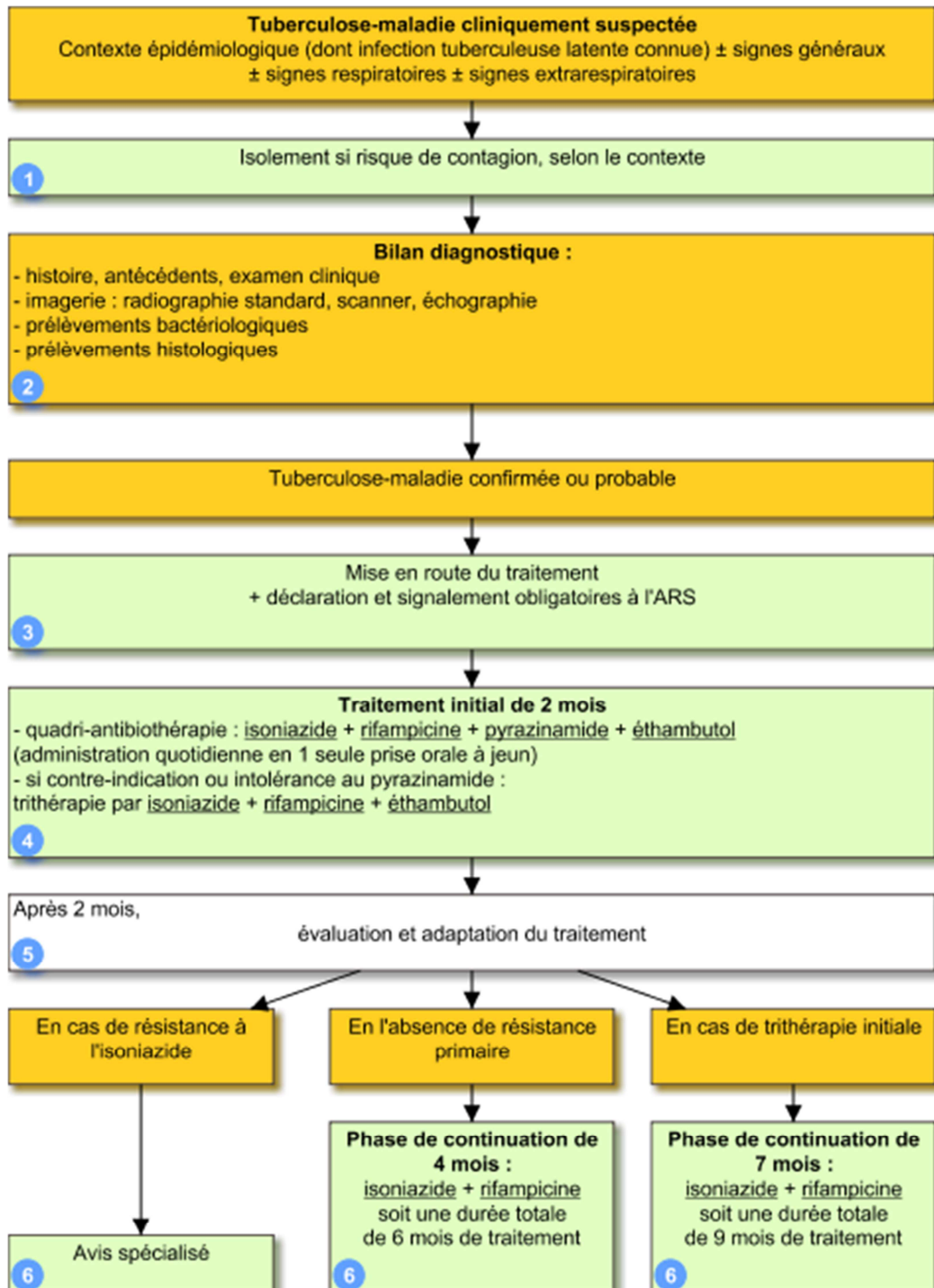


chez les cas contacts :

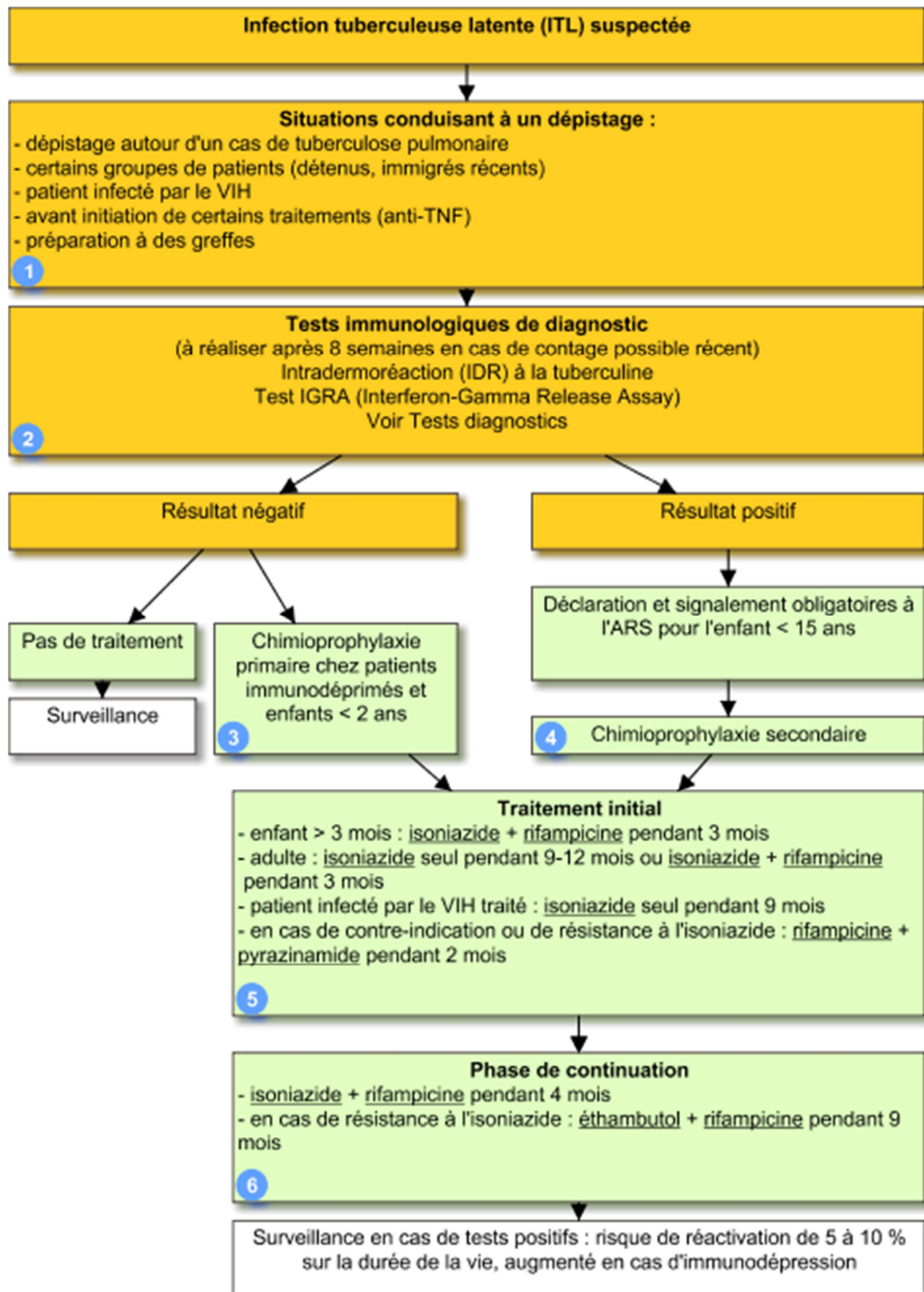


Annexe 9 : Protocole de prise en charge :

Annexe 9.1. En cas de suspicion de tuberculose-maladie :



Annexe 9.2. En cas de suspicion de tuberculose-infection :



Annexe 10 : Traitement de 1 ère intention :

Annexe 10.1. Molécules antituberculeuses:

| DCI | Nom de spécialité | Formes disponibles en France | Posologie | Effets indésirables principaux |
|---------------------|---------------------------------|---|--|--|
| Isoniazide (INH) | Rimifon® | PO : Cp non sécable 50 ou 150 mg | 4 à 5 mg/kg par jour (adulte) 5 à 10 mg/kg par jour (enfant) | Hépatite Hypersensibilité |
| | Isoniazide Lavoisier® | Injectable : 500 mg Ampoule injectable 500 mg | Maximum : 300 mg/jour À jeun, une prise/jour (matin) | Neuropathie périphérique Psychose Convulsions Algodystrophie Lupus induit |
| Rifampicine (RMP) | Rifadine® | PO Gélule 300 mg Sirop 2 % (flacon 120 ml)– 100 mg/5 ml IV Perfusion IV 600 mg | 10 mg/kg par jour (adulte) 10 à 20 mg/kg par jour (enfant) Maximum 600 mg/jour À jeun, une prise/jour (matin) | Interactions Réactions immunoallergiques (éruption, cytopénie à type de thrompénie ou d'anémie hémolytique, syndrome grippal) Insuffisance rénale aiguë Potentialise la toxicité hépatique de l'INH |
| | Rimactan® | PO Gélule 300 mg | | |
| Pyrazinamide (PZN) | Pirilene® | PO UNIQUEMENT Cp sécable 500 mg | 20 à 30 mg/kg par jour Maximum 2 g/jour | Hépatite parfois fatale Hyperuricémie constante |
| Éthambutol (EMB) | Dexambutol® | PO Cp non sécable 250 ou 500 mg | 15 à 20 mg/kg par jour (adulte) 15 à 25 mg/kg par jour (enfant) Maximum 2,5 g/jour | Neuropathie optique rétrobulbaire (NORB) |
| | Myambutol® | Cp sécable 400 mg Ampoule injectable 100 mg | | |
| Streptomycine (STM) | Streptomycine Panpharma 1 g® | Préparation injectable 1 g | 15 mg/kg par jour Maximum 1 g/jour | Toxicité otocochléaire Toxicité rénale |

Annexe 10.2. Associations d'antituberculeux :

| Combinaisons | Quadruple | Triple | Triple | Double | Double |
|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| Isoniazide | 75 | 50 | 75 | 150 | 70 |
| Rifampicine | 150 | 120 | 150 | 300 | 150 |
| Pyrazinamide | 400 | 300 | 400 | - | - |
| Éthambutol | 275 | - | - | - | - |
| Spécialité | Rimstar* | Rifater | Rimcure* | Rifinah | Rimactazid* |
| Posologie | 30-37 kg = 2 | 30-39 kg = 3 | 30-37 kg = 2 | > 50 kg = 2 | 30-37 kg = 2 |
| | 38-54 kg = 3 | 40-49 kg = 4 | 38-54 kg = 3 | | 38-54 kg = 3 |
| | 55-70 kg = 4 | 50-65 kg = 5 | 55-70 kg = 4 | | 55-70 kg = 4 |
| | > 70 kg = 5 | > 65 kg = 6 | > 70 kg = 5 | | > 70 kg = 5 |

* spécialités prochainement disponibles.

Annexe 11: Recherche d'activités antituberculeuses:

Annexe 11.1. Sur des molécules existantes :

Tableau 1 Optimisation de l'utilisation d'antituberculeux existants, indications validées chez l'homme et indications en développement.

| Famille | Molécule | Validé chez l'homme | En développement |
|------------------|---------------|---|--|
| Rifamycines | Rifapentine | Utilisation hebdomadaire en phase de continuation chez les patients VIH présentant une faible charge bacillaire | Utilisation hebdomadaire sur toute la durée du traitement en combinaison avec un autre antibiotique à demi-vie longue Utilisation quotidienne afin de raccourcir la durée du traitement |
| | Rifampicine | Utilisation à forte posologie pour améliorer le pronostic de la méningite tuberculeuse | Utilisation à forte posologies en dehors des méningites |
| Fluoroquinolones | Moxifloxacine | Utilisation pour le traitement des TB MDR | Utilisation contre des souches résistantes aux fluoroquinolones Raccourcissement de la durée du traitement des tuberculoses à bacilles sensibles |
| | Lévofloxacine | Utilisation pour le traitement des TB MDR (niveau de preuve plus faible que pour la moxifloxacine) | |

TB MDR : tuberculose multirésistante.

Tableau 2 Activité antituberculeuse d'antibiotiques connus pour d'autres indications, indications validées chez l'homme et indications en développement.

| Molécule | Validé chez l'homme | En développement |
|----------------------------|---|---|
| Linézolide | Utilisation pour le traitement des TB XDR | |
| Carbapénèmes + Clavulanate | | Utilisation pour le traitement des TB XDR |
| Clofazimine | | Utilisation pour le raccourcissement de la durée du traitement des TB à bacilles sensibles et MDR |

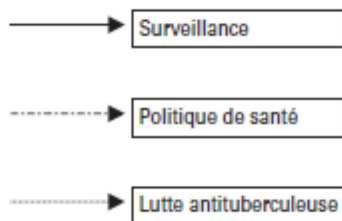
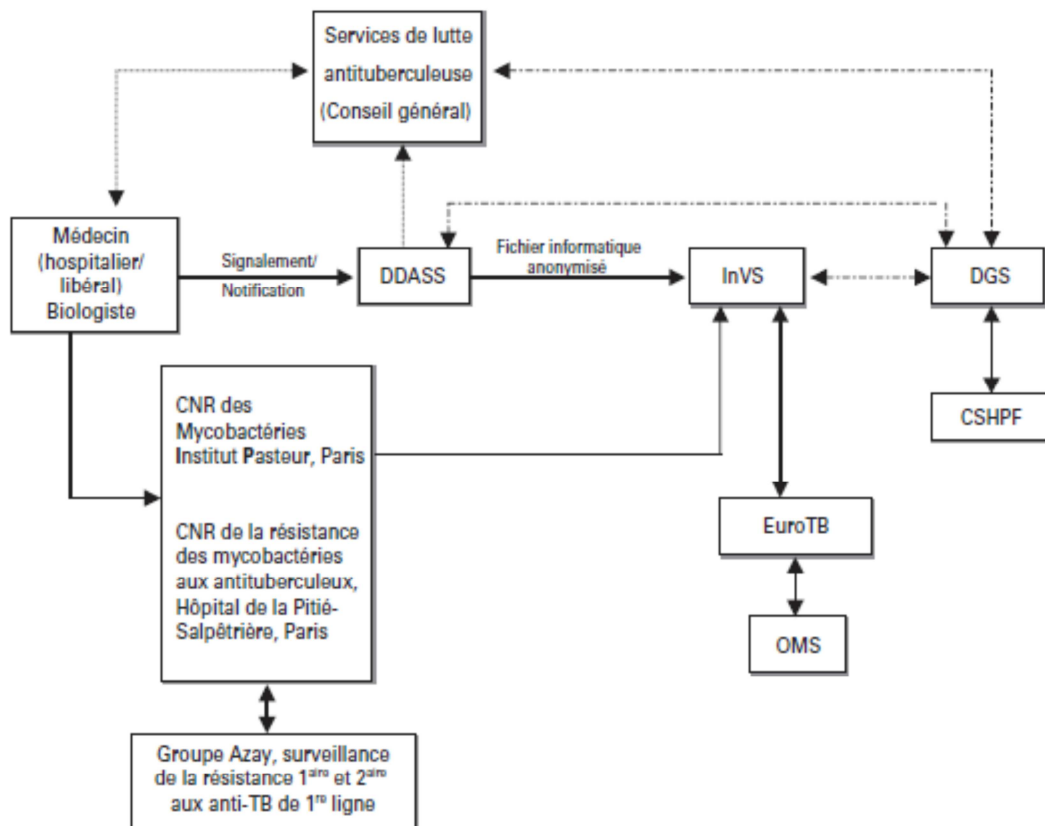
TB XDR : tuberculose ultrarésistante ; MDR : multirésistante.

Annexe 11.2. Sur de nouvelles molécules :

| | CMI (mg/L) | Bacilles dormants | Modèle murin | Activité bactéricide sang total | Activité bactéricide précoce | Négativisation expectorations à 2 mois |
|-------------|------------|-------------------------|---|---------------------------------|------------------------------|--|
| Bedaquiline | 0,06 | Actif | Bactéricide et stérilisant | Actif | Actif à partir de j4 | Mieux que placebo dans un essai TB MDR |
| PA-824 | 0,12 | Actif à forte posologie | Bactéricide et stérilisant | Actif | Actif | Pas de données |
| Delamanid | 0,01 | Actif | Bactéricide, pas de données sur l'activité stérilisante | Pas de données | Actif | Mieux que placebo dans un essai TB MDR |
| SQ-109 | 0,5 | Pas de données | Bactéricide, pas de données sur l'activité stérilisante | Actif | Inactif | Pas de données |
| Sutezolide | 0,12–0,25 | Pas de données | Bactéricide et stérilisant | Actif | Pas de données | Pas de données |
| BZT043 | 0,001 | Inactif | Bactéricide, pas de données sur l'activité stérilisante | Pas de données | Pas de données | Pas de données |

TB MDR : tuberculose multirésistante ; CMI : concentration minimale inhibitrice.

Annexe 12 : Organisation de la surveillance épidémiologique et de la lutte antituberculeuse.




CNR : Centre National de Référence.
CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France.
DDASS : Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales.
DGS : Direction Générale de la Santé.
EuroTB : Programme européen de surveillance de la tuberculose
InVS : Institut de Veille Sanitaire.

Annexe 13: Fiche de Déclaration Obligatoire

République française

| Médecin ou biologiste déclarant (tampon) | Si notification par un biologiste |
|--|-----------------------------------|
| Nom : | Nom du clinicien : |
| Hôpital/service : | Hôpital/service : |
| Adresse : | Adresse : |
| Téléphone : | Téléphone : |
| Télécopie : | Télécopie : |
| Signature : | |

| | |
|-----------------------------------|---|
| Maladie à déclaration obligatoire |  |
| Tuberculose | N° 13351*02 |

Important : Cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS avant même l'envoi de cette fiche.

Critères de notification : cochez une des cases

- Tuberculose maladie
Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculis prouvée par la culture.
Cas probable : (1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et (2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.
 Infection tuberculeuse (primo-infection) chez un enfant de moins de 15 ans :
 IDR à SU positive sans signes cliniques ni paracliniques (Induration >15 mm si BCG ou >10 mm sans BCG ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans).

Initiale du nom : Prénom :

Sexe : M F Date de naissance :

Date de la notification :

Code postal du domicile du patient :

Nationalité : Pays de naissance :

Si né(e) à l'étranger, année d'arrivée en France :

Enfant de moins de 15 ans :
 Pays de naissance des parents : père : mère :

Antécédents familiaux (parents, fratrie) de tuberculose maladie oui non ne sait pas

Profession à caractère sanitaire ou social : oui non ne sait pas

Si oui, préciser : établissement de santé en contact avec des enfants <15 ans autre

Résidence en collectivité : oui non ne sait pas

Si oui, préciser : établissement d'hébergement pour personnes âgées établissement pénitentiaire
 centre d'hébergement collectif (foyer social, de travailleurs...) autre, préciser :

Sans domicile fixe : oui non ne sait pas

Contexte du diagnostic : recours spontané au système de soins enquête autour d'un cas dépistage
 autre, préciser :

Date de mise en route du traitement :

Si refus de traitement, date du diagnostic :

Si diagnostic post-mortem, date du décès :

Décès directement lié à la tuberculose Décès non directement lié à la tuberculose Lien entre décès et tuberculose inconnu

Antécédents :
 Vaccination BCG chez les enfants <15 ans : oui non ne sait pas
 Date de la vaccination (si plusieurs vaccinations, date de la 1^{re}) :

Si statut vaccinal douteux : présence d'une cicatrice vaccinale : oui non ne sait pas

Antécédents de tuberculose maladie traitée par antituberculeux : oui non ne sait pas Si oui, année du dernier traitement :

A compléter uniquement pour la tuberculose maladie :
 Localisation(s) de la tuberculose (si plusieurs localisations, cocher toutes les cases correspondantes) :

pulmonaire neuroméningée génito-urinaire
 pleurale ganglionnaire extrathoracique miliaire (micronodules radiographiques diffus, dissémination hémotogène)
 ganglionnaire intrathoracique ostéo-articulaire autre, préciser :

Traitement immunosuppresseur : oui non
 Si oui, lequel (corticoïdes, anti-TNF...) :

Bactériologie :

Prélèvements respiratoires : (expectoration, tubage gastrique, lavage broncho-alvéolaire, aspiration bronchique)

Examen microscopique (BAAR) : positif négatif inconnu non fait
 Culture : positive négative en cours non faite

Prélèvements d'autres origines :

Examen microscopique (BAAR) : positif négatif inconnu non fait
 Culture : positive négative en cours non faite

Antibiogramme en début de traitement :

Résistance à l'Isoniazide : oui non inconnu Résistance à la Rifampicine : oui non inconnu

Une fiche sur l'issue du traitement vous sera envoyée par l'ARS et sera à remplir dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic pour tous les cas déclarés de tuberculose maladie.


Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 5 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Annexe 14 : Fiche de déclaration des issues de traitements antituberculeux

Fiche de déclaration des issues de traitement antituberculeux (Tuberculose maladie uniquement)

Ce questionnaire est à compléter dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic, pour tous les cas déclarés de tuberculose.

| | |
|---|---|
| Médecin ou biologiste déclarant (tampon) | Médecin ou biologiste déclarant l'issue du traitement (tampon) |
| Nom : | Nom : |
| Hôpital/service : | Hôpital/service : |
| Adresse : | Adresse : |
| Téléphone : | Téléphone : |
| Télécopie : | Télécopie : |
| | Signature : |

| | |
|-----------------------------------|---|
| Maladie à déclaration obligatoire |  |
| Tuberculose | N° 13351*02 |

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire.
Critères de notification de la tuberculose maladie :
Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculois prouvée par la culture.
Cas probable : (1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et (2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

Initiale du nom : Prénom :

Sexe : M F Date de naissance : | | | | | | | | | |

Date de la notification : | | | | | | | | | |

Code postal du domicile du patient : | | | | | |

Date de mise en route du traitement : | | | | | | | | | |

Si refus de traitement, date du diagnostic : | | | | | | | | | |

Si vous n'avez pas renseigné le résultat de la culture lors de la déclaration initiale, merci de le faire ci-dessous :

Culture en début de traitement : positive négative non faite

| | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1 Traitement achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement Date de fin de traitement : | Traitement achevé : le patient est considéré comme guéri par le médecin et a pris au moins 80 % de la dose totale prescrite du traitement |
| Si culture positive en début de traitement, négativation de la culture en cours de traitement : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas | |

Traitement non achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement car (cocher la case correspondante 2, 3, ou 4) :

2 Le patient est décédé pendant le traitement :

- décès directement lié à la tuberculose
- décès non directement lié à la tuberculose
- lien inconnu entre décès et tuberculose

3 Le traitement a été arrêté et non repris car :

- diagnostic de tuberculose non retenu
- autre raison, préciser :

4 Le patient est toujours en traitement à 12 mois car :

- traitement initialement prévu pour une durée supérieure à 12 mois
- traitement interrompu plus de deux mois
- traitement modifié car (cocher la ou les case(s) correspondante(s)) :

 - résistance initiale ou acquise au cours du traitement
 - effets secondaires ou intolérance au traitement
 - échec du traitement initial (réponse clinique insuffisante ou non-négativation des examens bactériologiques)

L'issue du traitement n'est pas connue car (cocher la case correspondante : 5, 6, ou 7) :

5 Le patient a été transféré (autre médecin, autre établissement ou structure de soins, ou autre pays)
Dans ce cas, indiquer les coordonnées :

- de la structure, éventuellement du pays, du transfert :

- du médecin :

6 Le patient a été perdu de vue pendant le traitement (et l'est toujours 12 mois après le début du traitement)

7 Sans information

Maladie à déclaration obligatoire (Art L.3113-1, R.3113-1, R.3113-2, R.3113-5, D.3113-7 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Annexe 15 : Rôle des différents intervenants dans la lutte antituberculeuse en France :

| QUI | QUOI |
|--|--|
| Hôpitaux, établissements de santé publics et privés <ul style="list-style-type: none"> - Services cliniques - Services de bactériologie - Médecine du travail - Equipes opérationnelles d'hygiène - CLIN - Département d'information médicale - Pharmacie hospitalière | Diagnostic – Traitement – Suivi des patients Signalement immédiat au CLAT et à la DDASS Déclaration obligatoire à la DDASS Déclaration des issues de traitement (en 2007) à la DDASS Accueille l'équipe du CLAT pour l'entretien initial avec le patient afin de dresser la liste des contacts Participent à l'enquête autour du cas en milieu de soins : patients et personnels contacts du cas |
| Médecins libéraux | Diagnostic – Traitement – Suivi des patients Signalement immédiat au CLAT et à la DDASS Déclaration obligatoire à la DDASS Déclaration des issues de traitement (en 2007) |
| CLAT Partenaires des CLAT : Santé Scolaire, PMI, médecins du travail, équipes hospitalières, UCSA, médecins libéraux, DDASS etc. Associations, Réseaux santé précarité | L'ensemble des prestations réalisées par les CLAT et la délivrance des médicaments peuvent l'être à titre gratuit. Coordonne la lutte antituberculeuse au niveau départemental Consultations médicales par un médecin ayant une expérience dans le domaine de la lutte contre la tuberculose ; Suivi des patients et délivrance des médicaments antituberculeux, en particulier pour les personnes en rupture de couverture sociale. Dépistage <ul style="list-style-type: none"> - réalisation des enquêtes dans l'entourage des cas - réalisation d'actions ciblées de dépistage - élaboration des stratégies Actions de prévention primaire, notamment ciblées pour des groupes à risques <ul style="list-style-type: none"> - information, communication - vaccination par le vaccin antituberculeux BCG Concourt à la formation des professionnels ; Développement des partenariats et participation à un réseau départemental de lutte contre la tuberculose. Participation à l'évaluation et la surveillance épidémiologique |
| DDASS | Responsables de la lutte anti tuberculeuse dans les départements Participent au réseau Centralisent les déclarations obligatoires Evaluent l'activité des CLAT (rapports d'activités) Dans les départements où le département (conseil général) a rendu la compétence à l'Etat : habilite les structures opérateurs de la lutte antituberculeuse (les CLAT) |

Table des figures

| | |
|--|-----|
| Figure 1 : Nombre de cas estimés de tuberculose dans le monde en 2011 | 15 |
| Figure 2 : Incidence de la tuberculose dans la zone Europe en 2011 | 17 |
| Figure 3 : Incidence de la tuberculose maladie par région en France en 2010 | 18 |
| Figure 4 : Incidence (courbe bleue) et mortalité attribuable à la tuberculose (courbe rose) .. | 19 |
| Figure 5 : Taux de déclaration de la tuberculose par groupe d'âges et lieu de naissance en France en 2009 | 21 |
| Figure 6 : <i>M. tuberculosis</i> , coloration de Ziehl-Neelsen | 25 |
| Figure 7 : <i>M. tuberculosis</i> , coloration en fluorescence à l'Auramine..... | 25 |
| Figure 8 : structure de l'enveloppe mycobactérienne..... | 26 |
| Figure 9 : Colonies de <i>M. tuberculosis</i> sur milieu solide de Löwenstein-Jensen | 27 |
| Figure 10: Distribution du délai (ans) de survenue de la tuberculose maladie après infection | 33 |
| Figure 11 : Pathogénèse du bacille tuberculeux | 34 |
| Figure 12 : Organisation du granulome tuberculeux | 35 |
| Figure 13 : Radiographie et TDM du thorax : Tuberculose pulmonaire commune..... | 37 |
| Figure 14 : Radio du thorax et coupe TDM : Miliaire Tuberculeuse..... | 38 |
| Figure 15 : présentation antigénique et différenciation lymphocytaire..... | 43 |
| Figure 16 : Chronologie de l'immunité antituberculeuse | 44 |
| Figure 17 : cycle infectieux de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 46 |
| Figure 18 : Relation <i>Mycobacterium tuberculosis</i> et granulome..... | 48 |
| Figure 19 : Identification biochimique des mycobactéries du complexe <i>tuberculosis</i> | 56 |
| Figure 20 : Algorithme du diagnostic bactériologique de la tuberculose maladie | 63 |
| Figure 21 : Injection intradermique à la tuberculine (CSHP) | 66 |
| Figure 22 : comparaison IGRA et IDR [19] | 71 |
| Figure 23 : Classement des secteurs selon le niveau du risque de contamination..... | 75 |
| Figure 24 : Activité des antibiotiques antituberculeux de première ligne : | 89 |
| Figure 25: Représentation schématique des mécanismes d'action majeurs des antituberculeux de 1 ^{ère} et de 2 ^{ème} intention | 103 |
| Figure 26 : Représentation schématique des mécanismes d'action des antituberculeux en développement : | 112 |
| Figure 27 : Les différents protocoles de la chimiothérapie antituberculeuse. | 125 |
| Figure 28 : Recommandations de traitement de la tuberculose | 127 |
| Figure 29 : Les différents protocoles de la chimioprophylaxie antituberculeuse..... | 129 |
| Figure 30 : Prise en charge des effets indésirables des antituberculeux..... | 131 |
| Figure 31 : Activation et action de l'INH..... | 137 |
| Figure 32 : Nombre de cas estimé de Tuberculose MDR parmi les cas de tuberculose déclarés en 2011 | 140 |
| Figure 33 : Début du traitement antirétroviral chez les patients co-infectés VIH-Tuberculose | 150 |
| Figure 34 : Modifications posologiques de la rifabutine selon son association avec un antirétroviral. | 152 |

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

La tuberculose :

Prise en charge et stratégies thérapeutiques.

Résumé :

La tuberculose est la maladie infectieuse la plus mortelle dans le monde après le SIDA. Maladie contagieuse, un tiers de la population mondiale serait infecté, représentant un véritable réservoir de transmission. L'agent causal principal responsable est *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch. L'expression clinique la plus fréquente est la tuberculose pulmonaire. La pathogénèse est complexe et dépend de la réponse immunitaire de l'hôte. Le protocole thérapeutique est standardisé sous la forme d'une quadrithérapie isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide, mais est fastidieux et souvent mal toléré. La fin du XIX^{ème} siècle est marquée par une réémergence de la tuberculose accompagnée de nouveaux défis comme la pharmacorésistance de certaines souches, la co-infection VIH-tuberculose, et l'inégalité d'accès aux soins de la population. La tuberculose est une maladie sociale reconnue comme un problème majeur de Santé Publique.

Mots-clés : tuberculose pulmonaire, *Mycobacterium tuberculosis*, bacille de Koch, isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide, pharmacorésistance.

Abstract :

Tuberculosis is the deadliest infectious disease in the world after AIDS. Contagious disease, one third of the world population would be infected, representing a real transmission reservoir. The main causative responsible agent is *Mycobacterium tuberculosis* or bacille de Koch. The most common clinical manifestation is pulmonary tuberculosis. The pathogenesis is complex and depends on the host immune response. The therapeutic protocol is standardized in the form of a quadruple therapy isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide, but is tedious and often poorly tolerated. The late nineteenth century was marked by a resurgence of tuberculosis accompanied by new challenges such as drug resistance of certain strains, HIV- TB co - infection, and unequal access to health care of the population. TB is a social disease recognized as a major public health problem.

Keywords : pulmonary tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, drug resistance.