

Tuberculose en Belgique : Quoi de neuf pour le praticien ?

Tuberculosis in General Practice in Belgium : What's new ?

B. Legius, V. Ninane et I. Muylle

Service de Pneumologie, C.H.U. Saint Pierre

RESUME

La tuberculose reste une maladie importante en Belgique, surtout au niveau des grandes agglomérations. Il est donc toujours important qu'un praticien connaisse bien cette entité.

Les évolutions récentes au niveau du diagnostic sont certainement les tests génétiques qui nous permettent de diagnostiquer l'espèce de Mycobacterium tuberculosis, mais également les éventuelles résistances au traitement de 1^{re} & 2^e ligne et ce dans un délai beaucoup moins important que les tests standards.

Au niveau thérapeutique, rien n'a changé ces dernières années pour la tuberculose multi-sensible. Par contre, on a récemment observé de nombreuses évolutions avec de nouveaux médicaments de 2^e ligne et une réduction de la durée du traitement dans certains cas de tuberculose multirésistante.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 328-30

ABSTRACT

Tuberculosis is still an important disease in Belgium, mainly in big agglomerations. For this reason, knowledge of this entity by a general practitioner is very important.

Genetic tests able to identify the species of Mycobacterium tuberculosis have been developed in recent years, but also identification of resistance to 1st and 2nd line treatment through genetic methods has been developed. The quick availability of results of this tests compared to the standard tests is a big advantage.

Treatment of drug-susceptible tuberculosis hasn't changed recently. In contrast a lot has changed in the landscape of multidrug resistant tuberculosis with the development of 2nd line drugs and shortening of treatment duration in specific cases of multidrug resistant tuberculosis.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 328-30

Key words : tuberculosis, multidrug resistance, MDR

INTRODUCTION

Au niveau mondial, la tuberculose reste une cause de mortalité très fréquente surtout dans les pays où elle est endémique. En 2014 on estime que 1,1 million de personnes sont mortes de tuberculose dont presque 400.000 avaient une co-infection par le HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)¹.

En Belgique, l'incidence de la tuberculose continue à diminuer avec en 2014 une incidence de 8,6/100.000 habitants, ce qui correspond à 959 cas déclarés de tuberculose. Typiquement pour tous les pays à faible incidence de tuberculose, on constate une incidence nettement plus importante dans les grandes agglomérations : en région bruxelloise l'incidence de 24,9/100.000 habitants est la plus élevée

du pays².

Cette maladie est décrite depuis de nombreux siècles déjà, mais en particulier au cours des dernières années, cette affection a connu de nouvelles évolutions tant sur le plan diagnostique qu'au niveau du traitement. Le but de cet article est de récapituler pour le praticien les évolutions essentielles en les situant dans le cadre général de la prise en charge de la maladie.

DIAGNOSTIC

Pour faire le diagnostic d'une tuberculose, on continue à se baser sur des aspects cliniques (symptomatologie de toux depuis \geq 2-3 semaines, (sub) pyrexie, sudation nocturne, amaigrissement) mais également des tests biologiques (examen direct,

culture) et radiologiques bien connus.

Depuis le début des années '90 la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) a été développée pour identifier *Mycobacterium tuberculosis* (M. tbc)³. Ce test fait maintenant partie de la routine clinique dans le diagnostic de tuberculose. Vu son excellente valeur prédictive positive (> 95 %) elle permet également de faire le diagnostic différentiel avec d'autres bacilles acido-alcoolo-résistants. Ce test détectera la tuberculose dans 50 à 80 % des cas où l'examen direct pour M. tbc est négatif⁴.

En 2013, la *Food and Drug Administration* (FDA) des Etats Unis a approuvé l'utilisation d'une PCR automatisée, le Xpert MTB/RIF assay. Ce test permet d'identifier l'espèce de M. tbc et les mutations responsables de la résistance à la rifampicine. Le grand avantage de ce test est sa rapidité avec des résultats disponibles en moins de 2 heures. Ce test a une excellente sensibilité par rapport à l'examen direct avec une identification de 98 % des cas de tuberculose à examen direct positif et 72 % des cas de tuberculose à examen direct négatif⁵. Néanmoins, dans des pays à basse incidence de tuberculose et à hautes ressources (comme la Belgique) la sensibilité de cette technique semble être diminuée⁶.

En raison du développement de résistances, afin d'établir le traitement adéquat, un antibiogramme sera effectué dans chaque nouveau cas de tuberculose (et également s'il y a suspicion de développement de nouvelles résistances chez un patient sous traitement par tuberculostatiques, par exemple si la culture reste positive après 3 mois de traitement). A l'heure actuelle, les tests standards d'antibiogramme sont effectués sur une culture (base liquide ou solide) positive pour M. tbc⁷.

La résistance à la rifampicine est un marqueur de substitution d'une multirésistance (qui se définit comme la résistance à au moins l'isoniazide et la rifampicine)⁸. Le Xpert MTB/RIF assay permet donc non seulement de diagnostiquer une tuberculose très rapidement mais en même temps aussi la présence d'une souche très probablement multi-résistante.

D'autres tests génotypiques (entre autres MTBDRplus, MTBDRsl) pour détecter des résistances aux tuberculostatiques (isoniazide & rifampicine avec le MTBDRplus, tuberculostatiques de 2^e ligne avec le MTBDRsl) existent, mais les résultats ne seront disponibles qu'après un délai plus important (2 jours pour MTBDRplus, 4 jours pour le MTBDRsl)^{9,10} et la valeur prédictive négative pour les tuberculostatiques de 2^e ligne est très faible¹⁰.

TRAITEMENT

Le traitement standard de la tuberculose est bien connu avec une phase initiale comprenant quatre médicaments (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et

éthambutol) de 2 mois et une phase de continuation durant laquelle isoniazide et rifampicine seuls sont poursuivis. Le traitement sera adapté en fonction de l'antibiogramme et si celui-ci montre une sensibilité à tous les tuberculostatiques de 1^{re} ligne, l'éthambutol peut être arrêté dès la réception de ce résultat.

Le traitement des formes résistantes est plus spécifique en fonction de la résistance¹¹ et surtout le traitement des formes multirésistantes sera en général mené par une équipe médicale spécialisée.

Pour le traitement de la tuberculose multi-résistante, un traitement sur mesure en se basant sur l'antibiogramme des médicaments de 1^{re} et 2^e ligne sera établi. La durée du traitement est en principe de 20 mois avec une phase initiale de 8 mois pendant laquelle des aminoglycosides/polypeptides cycliques seront utilisés. En mai 2016, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a publié des nouvelles recommandations qui conseillent un traitement d'une durée plus courte (9 à 12 mois) pour des conditions spécifiques : pas de résistance pour les médicaments de 2^e ligne, patientes non enceintes, pas de traitement préalable par des médicaments de 2^e ligne pendant plus d'un mois ou pour résistance, tuberculose extrapulmonaire¹².

Les médicaments de 2^e ligne sont associés à des effets secondaires fréquents et ne sont souvent pas remboursés par la sécurité sociale. Depuis 2005, un arrêté royal a permis la mise en place d'un modèle particulier de prestation et de remboursement du traitement de la tuberculose en Belgique via le protocole BELTA-TBnet. Ce projet finance les soins de tuberculose pour les patients sans Sécurité sociale, mais également le financement du traitement non remboursé par la Sécurité sociale pour les patients souffrants de tuberculose multirésistante¹³.

Depuis quelques années, des nouveaux médicaments pour le traitement de la tuberculose ont été développés. Cet article ne permet pas de discuter l'ensemble des évolutions mais discutera des médicaments déjà utilisés dans la clinique actuellement.

La Bedaquiline est le premier médicament développé depuis plus de 5 décennies pour le traitement de la tuberculose. Cette diarylquinolone a un mécanisme d'action unique en bloquant l'ATP synthase mycobactérien. Les études en phase II sont tellement prometteuses que la FDA a donné un accord accéléré pour l'utilisation dans le traitement des cas sélectifs de tuberculoses multi-résistantes¹⁴. Un deuxième médicament développé récemment est le Delamanid. Ce médicament est un nitro-imidazole de nouvelle génération et agit au niveau de la synthèse de l'acide mycolique qui fait partie de la membrane de la Mycobactérie. L'utilisation est également réservée à des indications spécifiques de patients souffrants d'une tuberculose multirésistante¹⁵.

CONCLUSION

La tuberculose est une maladie connue depuis de nombreux siècles. Néanmoins le paysage de cette maladie continue à évoluer avec surtout beaucoup de nouvelles évolutions depuis le début des années 2000.

Les tests diagnostiques basés sur des analyses génétiques permettent dans certains cas d'établir un diagnostic plus rapide de la tuberculose et d'identifier avec plus de précision les éventuelles résistances aux tuberculostatiques.

Le traitement standard de la tuberculose multisensible est inchangé depuis très longtemps. Par contre des nouvelles évolutions dans le traitement de la tuberculose multirésistante ont vu le jour avec l'utilisation de nouvelles molécules et un raccourcissement du traitement dans des situations spécifiques.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Association. Consulté le 29-04-2016. Global Health Observatory (GHO) data : How many TB cases and deaths are there? [en ligne]. www.who.int/gho/tb/epidemic/cases_deaths/en/
2. Fonds des Affections Respiratoires : Registre belge de la tuberculose 2014. Bruxelles, FARES asbl, 2016
3. Sjöbring U, Meckelburg M, Anderses AB, Miörner H : Polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 1990 ; 28 : 2200-04
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58 : 7-10
5. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D *et al.* : Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med 2010 ; 363 : 1005-15
6. Sohn H, Aero AE, Menzies D *et al.* : Xpert MTB/RIF testing in a low tuberculosis incidence, high-resource setting: limitations in accuracy and clinical impact. Clin Infect Dis 2014 ; 58 : 970-6

7. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161 : 1376-95
8. Gamboa F, Cardona PJ, Manterola JM *et al.* : Evaluation of a Commercial Probae Assay for Detection of Rifampin Resistance in Mycobacterium tuberculosis Directly from Respiratory and Nonrespiratory Clinical Samples. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998 ; 17 : 189-92
9. Barnard M, Albert H, Coetzee G, O'Brien R, Bosman ME : Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. Am J Respir Crit Care Med 2008 ; 177 : 787-92
10. Theron G, Peter J, Richardson M *et al.* : The diagnostic accuracy of the GenoType(®)MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Cochrane Database Syst Rev 2014 ; 10 : CD010705
11. Fonds des Affections Respiratoires : Diagnostic et traitement de la tuberculose, manuel pratique, recommandations destinées au corps médical. Bruxelles, FARES asbl, 2010
12. World Health Association : The shorter MDR-TB regimen. WHO, 2016. http://www.who.int/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf?ua=1
13. Belgian Lung and Tuberculose Association. Consulté le 01-05-2016. BELTA-TBnet [en ligne]. <http://www.belta.be/index.php?lang=french>
14. World Health Association : The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, WHO, 2013
15. World Health Association : The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva, WHO, 2014

Correspondance et tirés à part :

I. MUYLLE
C.H.U. Saint-Pierre
Service de Pneumologie
Rue Haute 322
1000 Bruxelles
E-mail : inge.muylle@stpierre-bru.be

Travail reçu le 29 juin 2016 ; accepté dans sa version définitive le 13 juillet 2016.