



LIGUE MÉDICO-SOCIALE
MIR HËLLEFEN ZËNTER 1908



**LA TUBERCULOSE DE NOS JOURS :
EPIDÉMIOLOGIE, MENACES, ENJEUX ET PERSPECTIVES**

par Dr Fabrice CHAUSSADE,
médecin spécialiste
directeur médical



La tuberculose de nos jours :
épidémiologie, menaces, enjeux et perspectives
par Dr Fabrice CHAUSSADE, médecin spécialiste, directeur médical

publié par la **LIGUE MEDICO-SOCIALE**

© Ligue luxembourgeoise de Prévention et d'Action médico-sociales
21-23, rue Henri VII
L-1725 LUXEMBOURG

Edition Juin 2008

ISBN : 978-2-9599834-3-6

LA TUBERCULOSE DE NOS JOURS : EPIDÉMIOLOGIE, MENACES, ENJEUX ET PERSPECTIVES

La tuberculose est une maladie infectieuse transmissible et contagieuse principalement par les atteintes pulmonaires et respiratoires qu'elle engendre.

Globalement il est admis que seulement 20 à 30% des personnes en contact direct avec un malade seront infectées par le bacille tuberculeux. Mais à l'échelle mondiale, la persistance de malades, contagieux, dans les populations constitue donc l'élément majeur du danger de propagation et d'extension de la maladie.

Le processus pathogénique de ce micro-organisme infectieux est particulier, complexe et souvent long. Ainsi, en cas d'inhalation du bacille tuberculeux seulement 10 à 15% des personnes infectées, jusque-là indemnes, développeront la maladie soit d'emblée soit généralement secondairement après un période plus ou moins longue de latence.

En effet, le plus souvent, lors de la première pénétration du germe dans les voies respiratoires, situation appelée primo-infection tuberculeuse, la lésion initiale ou « chancre d'inoculation » évoluera habituellement vers l'enkystement puis la sclérose pour aboutir à une sorte « d'état d'équilibre biologique » entre l'organisme hôte et l'infection "quiescente" qualifiée aussi d'infection tuberculeuse latente. La rupture de cet équilibre, à l'occasion d'une diminution de l'immunité acquise ou suite à d'autres facteurs favorisants, entraîne une réinfection dite endogène à partir des reliquats de la primo-infection puis le développement de lésions évolutives et actives locorégionales.

Ce phénomène de "débordement" de l'immunité est à l'origine de la grande majorité des maladies tuberculeuses. Cependant les défenses immunitaires acquises, mêmes amoindries, concourent plus ou moins efficacement à contrecarrer l'extension des lésions, à limiter l'essaimage bacillaire et ainsi influent sur l'évolution de la maladie. (1)

Ces mécanismes complexes et la multiplication lente du bacille de Koch expliquent que l'incubation de la maladie tuberculeuse est généralement relativement longue et que son diagnostic est souvent tardif.

Pour rompre la chaîne de transmission de la maladie il est donc important à la fois de repérer les malades contagieux, de les isoler et de les traiter, mais aussi d'identifier les personnes infectées à leur contact pour éventuellement les traiter afin qu'elles ne constituent plus un "réservoir" de la maladie.

Or, depuis l'avènement des antituberculeux et du traitement "moderne" de la tuberculose, à la fin des années soixante, les progrès en matière de diagnostic et de traitement mais aussi de prévention et de dépistage tardent à arriver. Et cela alors même que la pauvreté ou l'exclusion ne cessait de s'accroître dans de nombreuses régions du monde et que l'épidémie du virus du Sida explosait dans les années 90.

Ces deux phénomènes fondamentaux, très souvent combinés dans les zones les plus déshéritées, constituent le catalyseur de l'expansion de la maladie et par là une menace certaine pour la communauté internationale.

Ainsi, il est utile de faire le point sur la situation épidémiologique actuelle de la tuberculose dans le monde, d'analyser les déterminants de la maladie, de souligner les dangers et facteurs de propagation du bacille tuberculeux afin de dégager les nouvelles problématiques, de cibler les nouveaux défis à relever et enfin de définir les besoins prioritaires à mettre en œuvre par la communauté internationale pour que le spectre d'une nouvelle épidémie de « peste blanche » ne resurgisse.

Toutefois, la mobilisation à l'échelle mondiale des acteurs de la lutte antituberculeuse et l'avènement récent des biotechnologies permettent de fonder des espoirs concrets quant à une efficacité accrue de ce combat.

1. EPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE : LE CONSTAT DE FORTES DISPARITÉS MONDIALE, RÉGIONALE ET LOCALE

Dans les pays riches les outils statistiques épidémiologiques, apparus dès 1850 en Angleterre, sont depuis longtemps éprouvés et standardisés. Ils sont fondés sur le recueil méticuleux des déclarations des cas diagnostiqués de tuberculose. Les données recueillies sont fiables et tiennent compte du niveau non négligeable des sous-notifications.

Par contre, dans les pays à faibles ressources, où les outils et les moyens font cruellement défaut, les données sont beaucoup plus aléatoires. Les statistiques les concernant sont souvent réalisées sur des extrapolations et des estimations.

Plusieurs indicateurs sont disponibles pour évaluer l'épidémiologie de la tuberculose dans les pays ou au niveau mondial. Les plus communément utilisés sont :

- le nombre des cas notifiés (nouveaux cas dont les rechutes),
- le nombre total de nouveaux cas (toutes formes confondues),
- le taux d'incidence de la maladie (nombre de nouveaux cas pour 100.000 habitants enregistrés au cours d'une année),
- le taux de mortalité de la maladie (nombre de décès pour 100.000 habitants) ou
- le taux de résistance à un ou plusieurs antituberculeux (nombre de cas de résistance sur le nombre de cas testés).

Parmi ceux-ci le taux d'incidence est le plus représentatif pour évaluer et surveiller la répartition de la tuberculose dans les différentes parties du globe.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'un tiers de la population mondiale est infectées par le bacille tuberculeux et que 100 millions de personnes sont nouvellement infectées tous les ans.

En 2005, l'OMS a évalué à 8,8 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose survenus dans le monde. Parmi ceux-ci la très grande majorité, soit 7,4 millions (84%) de malades, provient d'Asie et d'Afrique subsaharienne.

Enfin, 1,6 millions de personnes sont décédées, toujours en 2005, de la tuberculose dont 195.000 étaient infectées par le VIH.

Pendant cette même période, sur l'ensemble des six régions (administratives) de l'OMS, l'incidence de la tuberculose est restée stable ou a diminué et il semble qu'un pic épidémique ait été atteint. Mais, par contre, le nombre total de cas enregistrés augmentait du fait notamment des chiffres observés dans les régions Afrique, Méditerranée orientale et Asie du Sud-est. (2)

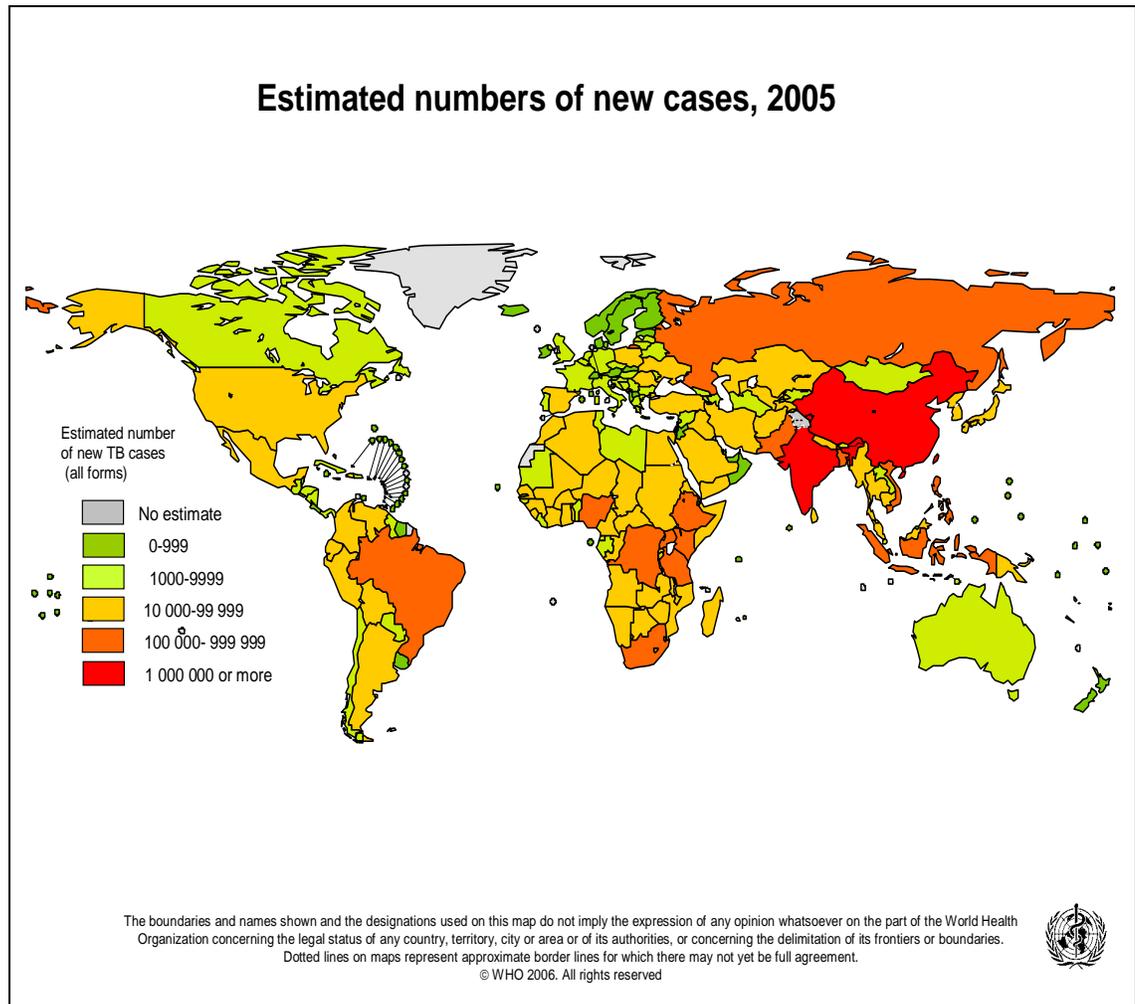
Ces chiffres globaux témoignent en fait d'une disparité mondiale importante. Car beaucoup de pays cumulent le triple fardeau de la pauvreté de la tuberculose et du HIV/Sida.

C'est ainsi que certaines régions ou pays conservent une très forte endémie tuberculeuse comme le Kenya (641 cas pour 100.000 habitants), le Zimbabwe (601 / 100.000), l'Afrique du Sud (600 / 100.000), le Cambodge (506 / 100.000) ou le Mozambique (447 / 100.000).

Bon nombre d'autres pays africains, les Philippines et l'Indonésie ont une incidence supérieure à 230 cas pour 100.000 h.

Le Pakistan (181 / 100.000), le Vietnam (175 / 100.000), l'Inde ou l'Afghanistan (168 / 100.000) et la Thaïlande (142 / 100.000) enregistrent une incidence préoccupante ainsi que dans une moindre mesure la Chine (100 / 100.000). (2)

Et en chiffres absolus, ce sont les pays fortement peuplés et à incidence élevée qui sont les plus gros pourvoyeurs des cas de tuberculose à l'échelle mondiale comme le montre la carte ci-dessous.



En comparaison, la situation des pays riches, d'Amérique du Nord et de la majorité des pays d'Europe de l'Ouest, est beaucoup plus calme et enviable. Pour les 27 pays de la zone OMS d'Europe de l'Ouest l'on enregistre par exemple un taux moyen d'incidence de l'ordre de 18 cas pour 100.000 h.

Mais même au niveau de la région Europe de l'OMS qui regroupe à ce jour 52 pays, il existe de très importantes variations géographiques. Et l'incidence de la tuberculose (toutes formes confondues) y est très contrastée.

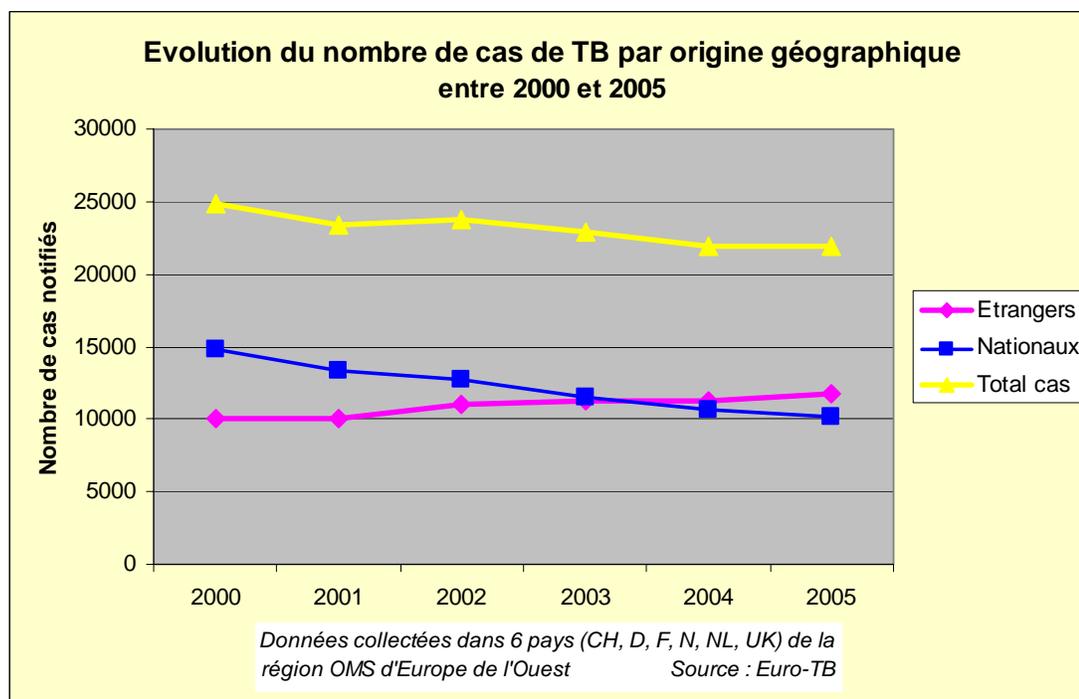
Les chiffres les plus bas sont enregistrés, exception faite des petits états insulaires, en Suède (6,3 /100.000), en Grèce (6,9 / 100.000), en Hollande (7,1 /100.000), en Allemagne (7,3 / 100.000) ou en Suisse (7,8 / 100.000).

L'Angleterre (14,2 / 100.000) ou l'Espagne (18,2 / 100.000) enregistrent de moins bons scores.

Autre constat irréfutable, dans beaucoup des pays riches d'Europe de l'Ouest la majorité des cas de tuberculose survient chez des personnes d'origine étrangère. La proportion de ces cas dits importés était, en 2005, respectivement de 78% en Norvège,

73% en Suède, 66% en Hollande, 64% en Grande-Bretagne ou encore 60% en Suisse.

Et, comme le montre le graphique ci-dessous, alors que le nombre des cas régresse sensiblement parmi la population autochtone, et plus vite que le nombre total des cas enregistrés, il augmente régulièrement parmi la population migrante.



Mais d'autres pays européens ont des taux d'incidence sensiblement plus élevés que ceux précédemment cités. C'est le cas de la Pologne (24,1 / 100.000), du Portugal (33,7 / 100.000) ou encore de l'Estonie (39 / 100.000).

Plus on se déplace vers les Balkans et l'Est de l'Europe plus l'incidence de la maladie augmente comme en témoignent les chiffres de la Bulgarie (42,7 / 100.000), de la Bosnie-Herzégovine (55,3 / 100.000), de la Belarus (65,2 / 100.000), de l'Ukraine (93,3 / 100.000), de la Russie (109 / 100.000), de la Roumanie (135,2 / 100.000) ou enfin du Kazakhstan (210 / 100.000). (3)

Au Luxembourg, 230 cas de tuberculose, toutes formes confondues ont été notifiés pendant la période 2000 à 2005. Cela représente une moyenne d'environ 38 nouveaux cas enregistrés par an pour une incidence moyenne sur ces six exercices de 8,5 cas pour 100.000 habitants. La proportion des cas importés en 2005 était de 67%. ¹

¹ Sources: Surveillance of Tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified. Institut de veille sanitaire, Paris. Editions des années 2000, 2001, 2002, 2003, 2004 et 2005.

Mais au niveau de chaque pays, ces chiffres ne représentent qu'une vision globale et synthétique de l'étendue de la maladie. Et les études épidémiologiques plus fines et détaillées montrent qu'en définitive il existe souvent de grandes variations entre les régions d'une même nation et même au sein de leurs subdivisions.

L'exemple français est assez démonstratif à ce sujet. En France, en 2005, le taux national d'incidence de la tuberculose était de 8,9 cas pour 100.000 h. mais l'on y

observe des extrêmes. La Guyane (département d'outre-mer d'Amérique du Sud) a une incidence élevée de 44 cas pour 100.000 h. alors que les régions Poitou-Charentes (4,1 / 100.000) et Franche-Comté (4,3 / 100.000) ont des taux dix fois inférieurs.

Toujours en 2005, la région Ile-de-France a enregistré un taux sensiblement supérieur à la moyenne nationale avec 19,7 cas pour 100.000 h. proche de celui de la zone Europe de l'Ouest. Mais au sein de cette dense et riche région économique il existe des variations très significatives selon les départements. En effet, l'incidence de la maladie dans les Yvelines (8,7 / 100.000) est la plus basse de cette zone géographique et conforme à la moyenne nationale. Mais ce taux est presque doublé dans les Hauts-de-Seine (16,9 / 100.000), triplé à Paris intramuros (28,7 / 100.000) et quasiment quadruplé en Seine-Saint-Denis (32,6 / 100.000). (4)

Ces variations régionales et locales sont observables sur tous les points du globe. Et il faut tenir compte de ces données macro et micro épidémiologiques pour définir des stratégies adaptées et élaborer des mesures à la fois générales, ciblées ou encore spécifiques de lutte antituberculeuse.

2. LES FACTEURS D'EXPANSION DE LA TUBERCULOSE

Trois principaux facteurs conditionnent le développement de la tuberculose chez une personne en contact avec un malade contagieux. La quantité de germes émis par ce dernier, les conditions du contact avec celui-ci et le terrain de l'hôte.

En effet, plus le diagnostic est tardif plus la maladie est évoluée et plus le malade est susceptible d'émettre un nombre important de bacilles et de contaminer son entourage.

De même, une toux soutenue, la présence de cavernes pulmonaires et les formes trachéale ou laryngée de tuberculose sont particulièrement contagieuses.

Il est donc toujours important d'identifier le plus précocement possible les malades.

S'agissant du dernier point, certains états favorisent le développement de la maladie tuberculeuse chez la personne infectée. Il s'agit de certaines maladies respiratoires (insuffisance respiratoire, pneumoconiose, maladies de système,..), hépatiques (insuffisance hépatique, cirrhose,..) ou rénale (insuffisance rénale chronique). La prise de thérapeutiques immunosuppressives (immunosuppresseurs, chimiothérapie anticancéreuse, anti-TNF alpha, corticothérapie au long cours, etc..), la présence d'un état de dépression immunitaire qui peut être liée au grand âge, l'alcoolisme ou le tabagisme chronique et enfin toutes les pathologies immunodépressives dont l'infection HIV/Sida en est le principal représentant sont aussi un terrain propice pour la tuberculose.

En outre la migration récente notamment en provenance de zones à forte endémie de tuberculose est aussi un facteur fréquent de réinfection endogène et d'éclosion de la maladie.

Enfin, il est établi que plus le contact avec un malade contagieux est étroit (contact physique rapproché et prolongé) plus le risque de développer la maladie pour l'entourage est élevé. C'est ainsi que certaines situations d'ordre social multiplient les risques de diffusion, de développement et par conséquent de propagation de la maladie. Il en est ainsi de l'insalubrité ou de l'exiguïté des logements, de la promiscuité

ou de la vie en communauté, en collectivités, en foyers d'hébergement ou en centre carcéral.

De même, toutes les études épidémiologiques sont concordantes sur ce sujet : la pauvreté, le faible niveau des ressources et des conditions défavorables de vie mais aussi la malnutrition, une mauvaise hygiène, ou encore le faible niveau socioculturel et éducatif sont des facteurs de risque bien connus.

Il faut y ajouter d'autres maux, de plus en plus fréquents dans notre monde moderne, comme le chômage, la précarité, l'exclusion et la marginalisation.

De longue date la tuberculose est connue pour être une maladie « sociale ».

Et tous ces éléments sont bien souvent intriqués les uns avec les autres.

Une étude plus détaillée des chiffres précédemment cités permet de corroborer cette analyse. Reprenons en exemple les études épidémiologiques françaises du chapitre précédent qui sont tout à fait démonstratives en matière de groupes à risque.

La région Ile-de-France avec 19,7 cas de tuberculose pour 100.000 h. enregistré, en 2005, un taux d'incidence bien supérieur à la moyenne nationale française (8,9 / 100.000). Mais l'on a pu mesurer que dans cette zone densément peuplée et cosmopolite le taux de déclarations est nettement plus élevé chez les personnes nées à l'étranger (41,5 / 100.000), particulièrement celles originaires d'Afrique subsaharienne (160 / 100.000) et notamment celles arrivées sur le territoire depuis moins de 2 ans (251 / 100.000).

Ce dernier chiffre est du même ordre pour les personnes sans domicile fixe (214 / 100.000). (4)

De la même manière, une étude antérieure de 2004, montrait qu'à Paris intramuros l'incidence de la maladie était de 37 cas pour 100.000 habitants. Mais dans plusieurs arrondissements du Nord et de l'Est parisien ce taux était supérieur à 40 pour 100.000. Enfin, parmi les migrants résidant dans la capitale française l'incidence de la tuberculose était de 180 pour 100.000 et ce taux grimpeait à 350 pour 100.000 pour ceux d'entre eux qui vivaient en foyer communautaire. (5)

A coté de causes d'ordre « médical », il y a donc aussi des facteurs « environnementaux » et « sociétaux » qui déterminent ce que l'on appelle les groupes à risque c'est-à-dire les groupes de population particulièrement exposés à développer la maladie.

Et même dans les pays développés et riches, il existe des cibles privilégiées de la maladie et des populations nettement plus atteintes qui représentent un facteur de propagation de la tuberculose et un danger potentiel pour le reste de la population et pour la santé publique. Il faut donc se préoccuper de ces populations vulnérables, accentuer les mesures préventives de santé en leur faveur et s'efforcer d'améliorer leur situation et conditions de vie.

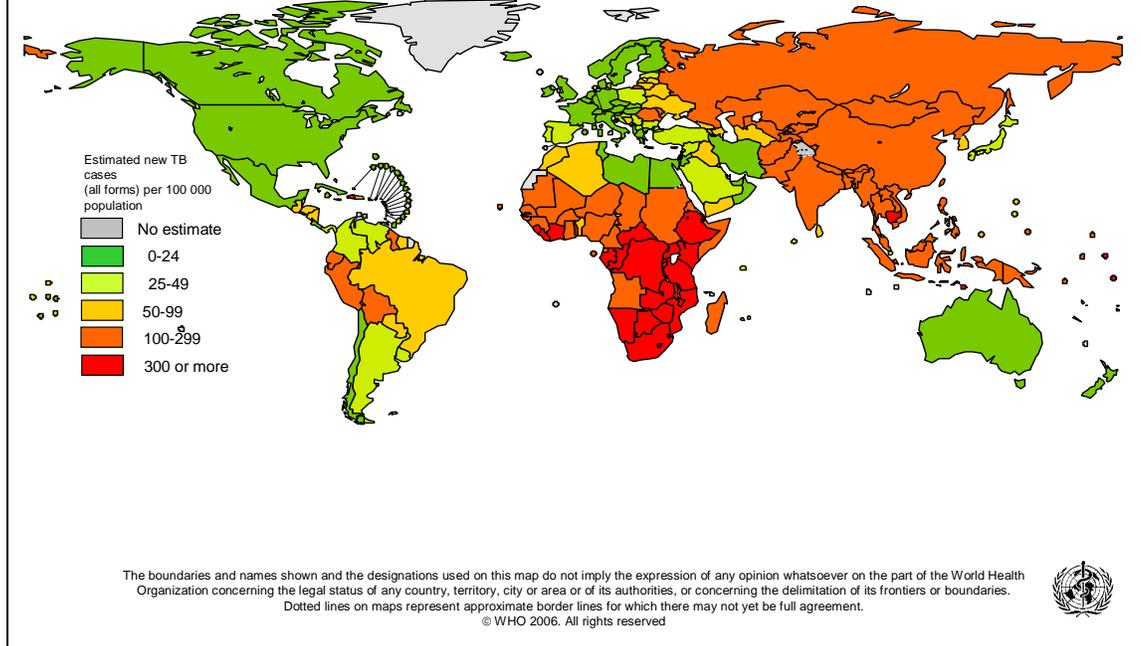
Par ailleurs, le fait que la maladie sévisse essentiellement dans les pays pauvres (95% des cas de tuberculose à l'échelle mondiale), qui sont aussi fortement touchés par l'épidémie du HIV/Sida, ne doit pas nous rassurer et nous laisser passifs.

Bien au contraire cela constitue, à l'ère de la mondialisation et des échanges internationaux, un danger réel pour l'ensemble de la communauté mondiale.

Car l'ensemble des données démontre clairement que l'incidence de la tuberculose augmente dramatiquement d'Ouest en Est et du Nord au Sud et grossièrement avec le gradient de la pauvreté.

La carte de l'OMS reproduite ci-dessous est très suggestive à ce sujet.

Estimated TB incidence rate, 2005



Cette répartition mondiale de la maladie s'effectue aussi en sens inverse des flux migratoires. Ainsi c'est l'espérance légitime d'une vie meilleure, source d'une migration de plus en plus forte des populations déshéritées et défavorisées et aussi infectées par le bacille tuberculeux vers des horizons plus favorables, qui multiplie les risques de diffusion de la maladie dans nos pays. Le spectre du réchauffement climatique devrait accentuer ces phénomènes migratoires.

Pour toutes ces raisons il est impératif d'aider les pays fortement touchés par ce fléau à le traiter énergiquement et à lutter contre la pauvreté.

3. LES PROBLÉMATIQUES ACTUELLES ET L'URGENCE D'AGIR

L'amélioration des conditions de vie et de travail a été indéniablement l'un des facteurs prépondérants, avec la prévention et la prise en charge sociale de la maladie, de la diminution de l'incidence de la tuberculose au cours du XXe siècle. Car cette régression a été constatée bien avant l'arrivée des antituberculeux et du traitement moderne de la maladie.

Mais l'épidémie du HIV/Sida a changé la donne. Et la tuberculose (TB), première des infections opportunistes induites par cette immunodépression virale, a causé des ravages parmi les populations pauvres, déshéritées ou vulnérables.

La situation catastrophique des pays en voie de développement en matière d'épidémie tuberculose a conduit les instances sanitaires internationales et notamment l'OMS à développer depuis ces quinze dernières années des programmes ambitieux

d'intervention pour lutter contre la tuberculose mais aussi contre l'épidémie du HIV/Sida.

En matière de TB le programme DOTS ² a été mis en place en 1995. Cette stratégie a permis de réaliser ces dernières années, dans de nombreux pays en voie de développement ou émergents, des progrès indéniables dans la lutte antituberculeuse grâce aux avancées réalisées dans le dépistage, la prise en charge et le traitement des malades.

De nos jours les rapports internationaux et les discours officiels sont plutôt rassurants et font état que la tuberculose régresse au niveau mondial. Le programme DOTS a notamment permis d'approcher en 2005, au niveau mondial, les objectifs fixés par l'OMS tant au niveau du dépistage des malades, avec 60% des cas détectés, qu'au niveau du taux de guérison avec 84% de taux de réussite des traitements. (2).

Mais les résultats encourageants de ces dernières années restent fragiles et controversés. Car la baisse de la tuberculose à l'échelle mondiale n'est pas assez rapide pour atteindre les objectifs fixés préalablement c'est-à-dire de réduire de moitié la prévalence et la mortalité de la tuberculose en 2015 par rapport à 1990. Et dans le même temps les pays développés ne voient plus décroître sensiblement l'incidence de la TB sur leur territoire.

La stratégie DOTS montre ici ses limites.

Certains indicateurs et phénomènes récents nous poussent même à être tout particulièrement vigilants voire inquiets.

En effet, le principal risque d'une nouvelle poussée de la maladie vient actuellement du problème de la résistance aux antituberculeux qui ne cesse de progresser alors que, rappelons le, aucun médicament décisif n'a été mis sur le marché depuis la fin des années soixante. Cette résistance aux drogues est induite par des traitements ne respectant pas les schémas standards, inadéquats ou inappropriés, non adaptés ou mal dosés, mal observés, incomplets ou interrompus.

La pauvreté, le manque de médicaments, de ressources et l'épidémie du HIV/Sida concourent, principalement dans les pays à faibles revenus, à la multiplication des cas de résistance et à leur propagation.

L'objectif prioritaire du programme DOTS était de limiter l'expansion de la maladie grâce à l'application des schémas thérapeutiques standardisés et à l'amélioration de la compliance des patients aux traitements. En outre, cette stratégie visait indirectement à aussi freiner et réduire l'ampleur des résistances aux antituberculeux et notamment des MDR-TB ³ qui posent d'importants problèmes thérapeutiques et de santé publique.

² DOTS: Directly Observe Treatment Strategy. Stratégie de traitement sous observation directe (contrôlé).

³ MDR-TB : Multi-Drug Résistance -Tuberculosis. Tuberculose multi-résistante c'est-à-dire résistante au moins à l'Isoniazide (INH) et à la Rifampicine (RMP)

Ces résistances multiples nécessitent une hospitalisation initiale et une prise en charge longue. Le traitement doit être prolongé sur plus de 18 mois et doit comporter un assortiment de 3 à 6 antituberculeux, jamais prescrits auparavant et de sensibilité conservée, dont au moins un produit de 1^{ère} ligne (groupe I), un de seconde ligne (groupe II) et une quinolone. Ces drogues (Amikacine, Kanamycine, Quinolones, Thiacytazole, Cyclosérine, Ethionamide, PAS, macrolides et autres) sont souvent particulièrement mal tolérées ou toxiques. De plus, leur efficacité thérapeutique est aléatoire et partielle puisqu'elle permet la guérison dans à peine plus de la moitié des

cas. Enfin, point fondamental, cette prise en charge prolongée et très coûteuse est donc quasiment réservée aux pays développés. (6)

Dans la région OMS de l'Europe de l'Ouest et les Balkans le taux moyen de MDR-TB est de l'ordre de 2%, excepté dans les états Baltes (18%). Dans les pays de l'Est de l'Europe les taux sont beaucoup plus élevés, souvent bien au-delà de 20%. (3)

Les données de l'OMS font état en 2005 d'un taux mondial de 18,7% de MDR-TB calculé en fait sur un nombre très limité de cas de TB (environ 100.000 échantillons testés). (2)

Ce dernier chiffre permet d'estimer à plus de 1,5 millions le nombre de cas de tuberculoses multi-résistantes dans le monde ce qui est considérable et inquiétant pour la santé publique mondiale.

La stratégie DOTS est donc un échec relatif. Elle montre ses faiblesses et son inadaptation face aux contraintes, à la précarité, à la pauvreté et souvent aux grandes difficultés rencontrées pour accéder aux soins ou aux traitements. Car cette stratégie, simple en théorie, s'avère en fait très contraignante pour les malades et lourde à mettre en œuvre, surtout pour les pays les plus pauvres aux ressources très limitées et qui sont aussi les plus touchés par la maladie.

La menace s'affirme avec encore plus d'acuité lorsque l'on aborde le domaine de la tuberculose ultra-résistante ou XDR-TB⁴. Cette forme de tuberculose, résistante aux antituberculeux de 1^{ère} et 2^{de} ligne, n'est pas un fait nouveau. Des cas sporadiques avaient été identifiés de longue date.

Mais la survenue d'une épidémie de tuberculose ultra-résistante en Afrique du Sud marque une étape très préoccupante de l'histoire de la TB. Une enquête conduite sur 2005-2006 dans le KwaZulu Natal a démontré que 41% des malades tuberculeux dépistés présentaient une forme multi-résistante et près de 10% une forme ultra-résistante. Le taux de mortalité parmi les XDR-TB est très élevé (98% de décès). L'infection conjointe avec le virus HIV/Sida entraîne une forme de tuberculose extrêmement agressive et fulgurante mortelle à brève échéance. Encore plus alarmant, plus de la moitié des malades ultra-résistants n'avaient jamais reçu auparavant de traitement antituberculeux. Ce qui prouve qu'il s'agissait de résistances primaires et que les malades avaient été contaminés directement par des bacilles ultra-résistants dont le pouvoir de contagiosité est apparemment puissant et rapide. (7)

D'autres études récentes, notamment dans les pays de l'Est, tendent à confirmer que le problème n'est pas isolé. (6)

⁴ XDR-TB : Extensively-Drug Résistance -Tuberculosis. Tuberculose ultra-résistante (TB-UR). Définition de l'OMS d'octobre 2006 : tuberculose résistante à l'Isoniazide (INH), à la Rifampicine (RMP) aux quinolones et à au moins un des trois antituberculeux injectables (Kanamycine, Capréomycine, Amikacine)

Ainsi la progression à l'échelle mondiale des cas de tuberculose multi-résistante (MDR-TB) et l'émergence de foyers de tuberculose ultra-résistante (XDR-TB), notamment dans les zones à forte prévalence de tuberculose et d'infection HIV/Sida, sont une menace majeure pour la santé publique.

Cette situation résulte de défaillances des programmes de lutte contre la tuberculose et des moyens inadaptés ou obsolètes dont elle dispose. En effet, au niveau stratégique et mondial les plans d'action, proposés par les instances sanitaires internationales, bien que louables, restent timides, souvent trop conceptuels et limités par des financements insuffisants. La tuberculose doit être reconnue comme un problème

planétaire prioritaire de santé publique loin de toutes considérations ou perspectives géopolitiques. Et il est urgent d'agir.

Les instances internationales, mondiales et européennes (8) semblent avoir pris conscience du problème et renforcent les programmes de contrôle de l'épidémie et élaborent des stratégies renforcées.

De même, elles s'efforcent de mobiliser la communauté internationale et les partenaires privés du monde de la santé afin de disposer assez rapidement de moyens et d'outils plus performants et adaptés aux contraintes de terrain.

4. NOUVELLES TECHNOLOGIES, PERSPECTIVES ET ESPOIRS

Suspecté par la clinique, le diagnostic de la tuberculose est bactériologique. Il repose sur l'isolement puis l'identification, dans un quelconque prélèvement, d'une des 3 souches de bacilles (*M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum* constituant *Mycobacterium tuberculosis complex*), responsables de la maladie tuberculeuse chez l'homme. La présence de mycobactéries est détectée par microscopie optique après une coloration spécifique (Zhiel - Nielsens, auramine) de l'échantillon. Celui-ci est aussi mis en culture sur un milieu solide (habituellement Löwenstein-Jensen), aérobique et enrichi. L'apparition de colonies, après un délai de 20 à 60 jours, permet d'effectuer des tests biochimiques pour identifier le bacille responsable. Le diagnostic de certitude n'est donc pas obtenu, selon les techniques conventionnelles, avant 6 à 8 semaines. En parallèle l'on teste sur ces cultures la sensibilité du bacille aux différents antituberculeux. Le processus diagnostic est donc long et fastidieux.

L'éradication de la tuberculose nécessite de rompre totalement la chaîne de transmission de la maladie. Plus modestement identifier, isoler et traiter plus efficacement et rapidement les malades contagieux et traiter préventivement et à bon escient les personnes infectées par ceux-ci sont la clé du contrôle de la maladie et constituent un challenge stratégique. (9)

Raccourcir les délais et améliorer chacune de ces étapes constitueraient une avancée considérable en matière de lutte antituberculeuse. Des progrès récents indéniables ont été obtenus dans plusieurs de ces domaines.

Le nouveau test diagnostique sanguin récemment mis au point, est très spécifique et sensible même en cas d'immunodépression HIV ou de vaccination BCG. Ce test est fondé sur la mise en évidence d'une production d'interféron γ par les lymphocytes T en présence des antigènes spécifiques ESAT-6, CFP-10 et Tb7.7 de *Mycobacterium tuberculosis complex*. Cet examen apparaît d'ores et déjà très performant et utile en matière de diagnostic de la TB car il raccourcit considérablement la phase diagnostique à moins de 48h. Toutefois il ne permet ni l'identification du germe ni d'apprécier sa sensibilité aux antituberculeux.

Dans le domaine du dépistage et de la prévention, sa place, ses indications et ses modalités d'utilisation ne sont pas encore totalement définies et sont encore en cours d'évaluation. Toutefois ses indéniables qualités et performances détrôneront à brève échéance la réaction cutanée tuberculique (test de Mantoux), vieille de cent ans, et révolutionneront très certainement les modalités de détection des infections tuberculeuses latentes (ITL) ainsi que les pratiques des centres de lutte antituberculeuse notamment dans le cadre des enquêtes épidémiologiques. (9) Rapide, reproductible, pratique et plus fiable l'intérêt de ce test sanguin apparaît donc décisif dans le champ de la prévention de la tuberculose.

Par ailleurs la recherche s'active à raccourcir au maximum les délais d'isolement du bacille tuberculeux, de son identification et enfin de sa sensibilité aux antituberculeux. Toutefois, la problématique ne se pose pas de la même façon dans les pays où l'incidence de tuberculose est faible comparés à ceux où elle y est forte ou très forte. Car le niveau des exigences est différent.

En effet, pour les premiers, une faible proportion des examens d'expectoration pratiqués est positive à l'examen direct microscopique (symbolisés M+). En France, par exemple, sur l'ensemble des prélèvements respiratoires effectués et adressés aux laboratoires, pour suspicion de tuberculose, on estime que seulement 2% à 5% sont M+. Et même si 56% des TB pulmonaires notifiées en 2005 étaient M+ (3) la rentabilité globale de tous ces examens est très faible. La priorité pour ces pays est de trouver un moyen diagnostic plus performant.

Alors que pour les seconds, la maladie étant beaucoup plus fréquente, les échantillons prélevés sont beaucoup plus fréquemment positifs à l'examen direct. Et comme le taux de détection des TB à prélèvements M+ est grossièrement comparable aux précédents, de 45% à 80% selon les régions en 2005 (2), globalement la rentabilité de ces examens est très bonne dans ces pays. La priorité est ici de tester le plus rapidement possible la sensibilité du bacille aux drogues avec des techniques simples, adaptées au terrain et à moindre coût.

Des méthodes de culture, dites rapides, sur milieu liquide (Bactec, Migit) sont disponibles et permettent de réduire la durée d'ensemencement de 4 - 8 jours pour les prélèvements M+. Puis il faut encore 5 à 10 jours pour obtenir l'antibiogramme soit une durée totale moyenne d'une quinzaine de jours. Pour les M- le développement des colonies est observable entre 8 et 18 jours et la sensibilité du germe appréciable au mieux après une vingtaine de jours.

Ce délai, quoique considérablement réduit par rapport au ensemencement sur milieu solide est encore trop long. De plus cette technique ne peut s'appliquer, pour des raisons pratiques et économiques, aux pays pauvres.

Les progrès de la génétique moléculaire ont permis le séquençage ADN complet des différentes souches du bacille tuberculeux. Et l'essor de la biotechnologie moderne a conçu différents procédés pour détecter sa présence et l'identifier avec précision.

Ainsi actuellement des sondes peuvent permettre d'identifier rapidement le patrimoine génétique d'une mycobactérie sur tout type de prélèvement.

Par des techniques d'hybridation simple des sondes spécifiques peuvent, en 2 heures, sur un prélèvement biologique, identifier la présence de Mycobactérium tuberculosis complex ou des mycobactéries non tuberculeuses (MNT).

Les techniques d'amplification génique de l'ADN appelée PCR (polymerase chain reaction) ou d'amplification de l'ARN ribosomal sont encore plus spécifique de la souche présente. Cette "multiplication" du matériel génétique du germe permet d'augmenter théoriquement l'efficacité de sa mise en évidence. Cette technologie est spécifique mais sa valeur prédictive positive (VPP) est faible, pour les raisons exposées précédemment, sur les prélèvements M- et doit être réservée aux prélèvements M+.

Rapides et très spécifiques ces méthodes génomiques nécessitent de lourdes contraintes techniques et requièrent des laboratoires de référence. Mais elles ont par ailleurs l'inconvénient majeur de permettre aussi l'identification de mycobactéries mortes. Et, en aucune manière, elles ne dispensent donc d'effectuer des « cultures conventionnelles ».

Plus récemment ont été identifiées sur la séquence ADN de Mycobacterium tuberculosis complex des régions de différence (RD1, RD2, RD4, RD9, RD12). La méthode d'amplification PCR appliquée à ces caractères génomiques permet l'identification et la différenciation rapides du bacille tuberculeux en cause (10). Mais là encore ce procédé se heurte aux écueils déjà cités.

De ces techniques sont aussi nés les tests génétiques de sensibilité de Mycobacterium tuberculosis complex aux principaux antituberculeux disponibles. Car la résistance à ces drogues est régie par un ou plusieurs mécanismes qui font référence à un gène spécifique.

Le principe est de rechercher, au moyen de sondes spécifiques, si le mycobactérium isolé possède certaines mutations (rpoB, inhA, KatG, etc.) qui lui confèrent une résistance aux principaux antituberculeux (Rifampicine, Isoniazide, Pyrazinamide, ou Quinolones).

Cette méthode est donc un moyen d'identifier les marqueurs de résistance voire de multi-résistance du bacille. Elle raccourcit considérablement le délai d'obtention, du profil de sensibilité du germe par rapport aux techniques conventionnelles. (11)

Mais toutes ces techniques très sophistiquées sont pour l'instant inadaptées et inaccessibles aux pays à faibles ressources en raison de leurs contraintes pratiques, techniques et financières.

Toutefois la mise au point récente de "bandelettes réactives" permettant de façon rapide l'identification de l'espèce de mycobacterium et l'évaluation de sa résistance aux principaux antituberculeux (voir précédemment) constitue un véritable progrès notamment pour le diagnostic et le traitement de la maladie.

Ce procédé apparaît séduisant et adapté aux pays pauvres fortement touchés par la maladie. Mais faut-il encore développer un outil simple, fiable et peu coûteux, le standardiser et généraliser son usage et son apprentissage ! Ainsi adapté il serait un apport considérable pour la lutte antituberculeuse à l'échelle mondiale.

Dans un tout autre registre, la question de la vaccination, comme pour toute autre maladie infectieuse, apparaît au premier plan pour prévenir la tuberculose. Le BCG vieux de plus de 80 ans a rendu et rend encore des services appréciables. Il diminue, en particulier chez l'enfant, la prévalence et la mortalité des formes graves de tuberculose comme les méningites et les miliaries.

Mais actuellement le problème de l'immunisation vaccinale se pose en termes différents selon que l'on s'adresse aux pays à faible ou forte prévalence de tuberculose.

Pour les premiers la vaccination par le BCG, en raison de son mauvais rapport bénéfices-risques, doit être réservée aux groupes à risque : enfant ou adolescents en contact avec un malade, enfants de migrants de pays à forte endémie, sujets fragilisés, professionnels exposés, etc.

Par contre pour les seconds la vaccination de masse reste une stratégie primordiale afin notamment de réduire la prévalence de la maladie bien que son efficacité globale soit modérée et au mieux estimée à 60%.

Et cette faible performance rend ce vaccin obsolète. Aussi devant la situation catastrophique des pays fortement touchés par la tuberculose, la mise au point d'un vaccin moderne, plus efficace et mieux toléré, est une urgence prioritaire de santé publique et doit mobiliser énergiquement toutes les ressources.

Aujourd'hui plusieurs « candidats vaccins » sont en phase de test chez l'homme (phase II). Ils sont, ici encore, le fruit du séquençage du génome de Mycobactérium tuberculosis complex. Il s'agit de « vaccins ADN » ou de « vaccins sous-unité » de protéines secrétées. Le BCG-RD1 fait partie des « vaccins recombinants » et cherche à exprimer les antigènes très spécifiques de Mycobactérium tuberculosis complex codés par cette région de différence RD1 dont nous avons déjà parlé et perdue par le BCG.

Par ailleurs, la découverte que cette même RD1 est responsable du degré de virulence des différentes souches de bacille tuberculeux constitue une autre voie de recherche ou une piste supplémentaire d'investigations vers un vaccin plus performant (12).

Enfin, l'emploi d'adjuvants (bactéries ou virus non pathogènes, substances chimiques, etc.) pourrait aussi permettre d'augmenter l'activité de ces nouveaux vaccins.

Ainsi, la perspective de nouveaux vaccins beaucoup plus efficaces est donc réelle. Mais ils ne seront pas disponibles au mieux avant 2012.

Il est aussi urgent de disposer de nouvelles drogues pour endiguer la poussée des tuberculoses multi-résistantes (MDR-TB) et ultra-résistantes (XDR-TB) qui posent déjà de très sérieux problèmes thérapeutiques (voir au chapitre 3.).

Car continuer à utiliser dans ces formes particulières de multiples drogues, vieilles de plus de 40 ans, mal tolérées et d'efficacité limitée, selon des schémas complexes et prolongés, expose inévitablement à des catastrophes épidémiologiques en particulier dans les pays touchés par l'épidémie tuberculeuse. Le problème se pose aussi pour le traitement prophylactique des sujets infectés par un malade porteur de bacilles multi-résistants.

L'industrie pharmaceutique teste actuellement de nouveaux produits appartenant aux classes des quinolones, macrolides ou nityrofuranylamides. D'autres molécules de la famille des quinolines ou des thiolactomycines sont évaluées. Pour ces candidats, dont certains sont prometteurs (Diarylquinolines), les délais de mise à disposition sont de l'ordre du moyen terme (5 à 10 ans).

Enfin l'inhibition de la paroi ou des enzymes du bacille est une piste de recherche dans la découverte de nouvelles classes de médicaments et l'élaboration de molécules innovantes. Mais ici l'horizon est beaucoup plus lointain (environ 20 ans).

Enfin, les chercheurs ont par ailleurs démontré qu'un variant du gène DC-SIGN avait un rôle clé dans le développement de la maladie tuberculeuse chez l'hôte infecté et donc dans le contrôle et la propagation de la maladie. Mieux comprendre le rôle de ce gène permettrait d'envisager une amélioration des traitements contre la maladie (13).

Pour répondre à l'urgence actuelle des XDR-TB, fulgurantes et sans ressources thérapeutiques, certaines organisations non gouvernementales (ONG) prônent une procédure accélérée, appelée aussi "fast-tracking", consistant à utiliser des médicaments en cours de développement. Cette mesure d'ordre "compassionnel" permettrait aux malades en échec thérapeutique ou voués à une mort certaine de bénéficier sous contrôle et le plus rapidement possible de produits encore en phase d'étude. (6)

Une telle procédure exceptionnelle requiert que les instances internationales et en particulier l'OMS l'organisent et la contrôlent car il ne faudrait pas non plus hypothéquer, par un usage anarchique, l'efficacité potentielle de ces nouvelles molécules.

Les micro-organismes ont toujours su s'adapter à leur environnement et aux contingences extérieures. Mais avec les progrès fantastiques de la biologie moléculaire, de la génomique et des biotechnologies une nouvelle ère commence. Et jamais l'homme n'a eu l'opportunité si forte de lutter efficacement contre la tuberculose voire à terme de l'éradiquer.

Encore faut-il s'en donner les moyens. C'est-à-dire que la communauté internationale toute entière prenne réellement conscience de la menace actuelle, que les instances sanitaires internationales se fixent des objectifs ambitieux, coordonnent et contrôlent l'action, que les décideurs aident massivement les pays pauvres et œuvrent efficacement en faveur des plus démunis, que l'industrie pharmaceutique et biomédicale s'investisse à plein et enfin que les tous acteurs de la lutte antituberculeuse puissent travailler ensemble avec de nouveaux moyens plus performants, plus efficaces et adaptés à chaque situation.

Références

- (1) Chrétien J., Marsac J. Abrégé de pneumologie. 2è édition. Editions Masson
Paris -1983 - p.324-27
- (2) Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2007. Geneva. World Health Organisation -2007- 376.
- (3) Surveillance of Tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2005. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France. Mars 2007.
- (4) Les cas de tuberculose déclarés en France en 2005 - BEH – N° 11. 20 mars 2007. Paris. 2007
- (5) Antoun F., Mallet H.P. La tuberculose à Paris. Situation en 2004. action du CLAT. Communication. Colloque européen sur la tuberculose : la tuberculose dans les mégapoles européennes. Paris. 6 Octobre 2005
- (6) Tuberculose. www.msf.fr/site.nsf/pages/tuberculose
- (7) La tuberculose ultra-résistante (XDR TB). Difficultés et enjeux. MSF. Octobre 2006
- (8) Proposal for an action plan to fight tuberculosis in the EU. ECDC. Draft 24 august 2007 (v.01).
- (9) Herrmann J.L., Simonney N., Lagrange P.H. Avantages et limites des tests sanguins in vitro lymphocytes / interféron gamma comparativement au test intradermique à la tuberculine pour le diagnostic de tuberculose. Rev fr allergol immunol clin. Elsevier/Masson. Paris. 2006 - vol 46, n°6, p. 543-547.
- (10) Warren R.M. and coll. Differentiation of Mycobacterium tuberculosis complex by PCR amplification of genomic regions of difference - Int. j. lung dis. - vol. 10, n°7, p. 818-822. Paris. 2006.
- (11) Hermann J.L., Lagrange P.H. Bactériologie de la tuberculose et des mycobactéries atypiques. Encycl Méd Chir. Pneumologie. Elsevier. Paris. 6-019-A-34, 1999, 14p.
- (12) Pym A.S., Brodin P. and coll. Loss of RD1 contributed to the attenuation of
of
the live tuberculosis vaccines Mycobacterium bovis BCG and Mycobacterium microti - Molecular Microbiology - 2002, 46, p. 709-717
- (13) Barreiro L.B., Neyrolles O. and coll. Promoter Variation in the DC-SIGN-Encoding Gene CD209 is associated with Tuberculosis. PLoS Medicine, January 2006.