



TUBERCULOSE

La tuberculose (TB) est une maladie aéroportée contagieuse. Elle est provoquée par l'inhalation d'une bactérie appelée *Mycobacterium tuberculosis*, qui affecte principalement les poumons.

TUBERCULOSE^{1,2}

- Considérée comme un **problème de santé mondial majeur**, la tuberculose est l'une des principales causes de décès lié à un agent infectieux unique.
- Les pays à revenu faible et intermédiaire sont les premiers concernés en raison de la pauvreté et du manque d'accès à un système sanitaire approprié.
- Sept pays recensent 64 % des décès liés à la TB : Inde, Indonésie, Chine, Philippines, Pakistan, Nigeria et Afrique du Sud.
- La TB multirésistante (TB-MR) demeure un problème de santé publique et une menace pour la sécurité sanitaire. Au total, 206 030 personnes atteintes de TB multirésistante ont été détectées et notifiées en 2019 à travers le monde, soit une augmentation de 10 % en comparaison des chiffres de l'année 2018.
- Mettre fin à l'épidémie de TB d'ici 2030 figure parmi les cibles sanitaires des Objectifs de Développement Durable (ODD) des Nations Unies.

TRANSMISSION^{1,3}

- La tuberculose se propage par inhalation de minuscules gouttelettes provenant de la toux ou des éternuements d'une personne atteinte de tuberculose active (une personne peut en infecter 15 autres).
- La pauvreté et les mauvaises conditions de vie (surpopulation, manque de ventilation) entraînent un accroissement de la transmission de *Mycobacterium tuberculosis*.
- La transmission est principalement interhumaine (des cas de transmission bovine ont été signalés, mais demeurent rares).

LES CHIFFRES CLES DE LA TUBERCULOSE¹

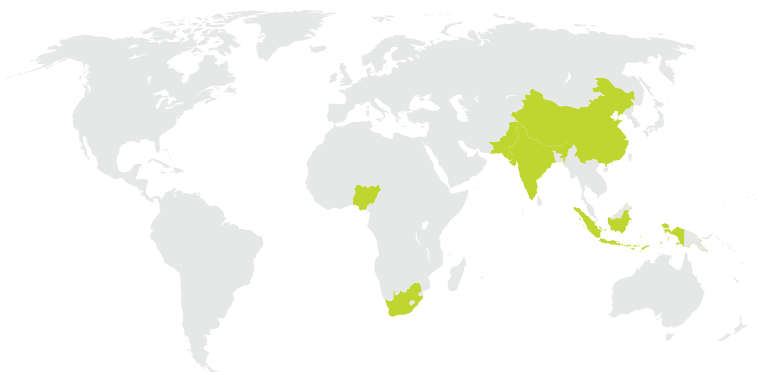
Un quart de la population mondiale est infectée par *Mycobacterium tuberculosis* : ces personnes sont atteintes d'une infection tuberculeuse latente, et parmi elles, 10 à 15 % connaîtront une évolution vers la maladie active.

10 millions de personnes développent une TB active chaque année

1,4 million de personnes meurent de la TB chaque année

> 95 % des décès dus à la TB surviennent dans les PRFI*

64 % des décès liés à la TB surviennent dans 7 pays.

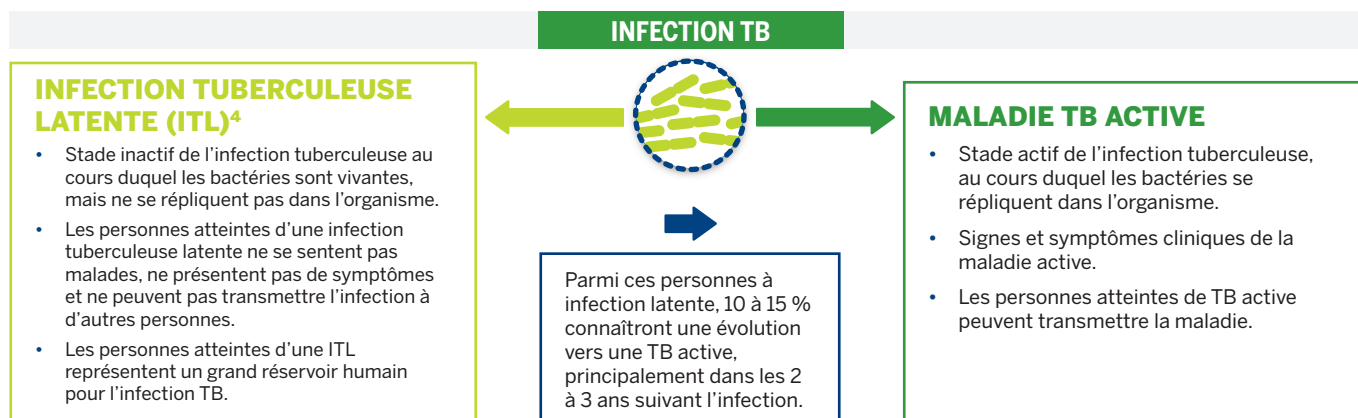


*PRFI : pays à revenu faible à intermédiaire

INFECTION PAR LA TUBERCULOSE¹

Il existe deux formes principales de tuberculose : **l'infection tuberculeuse latente (ITL)** et **la maladie TB active**.

- 90 à 95 % des personnes infectées par la TB développent une immunité et ne transmettent pas l'infection. Cette forme de tuberculose est appelée **infection TB latente**.
- 5 à 10 % des personnes infectées par la TB développent **une TB active**.



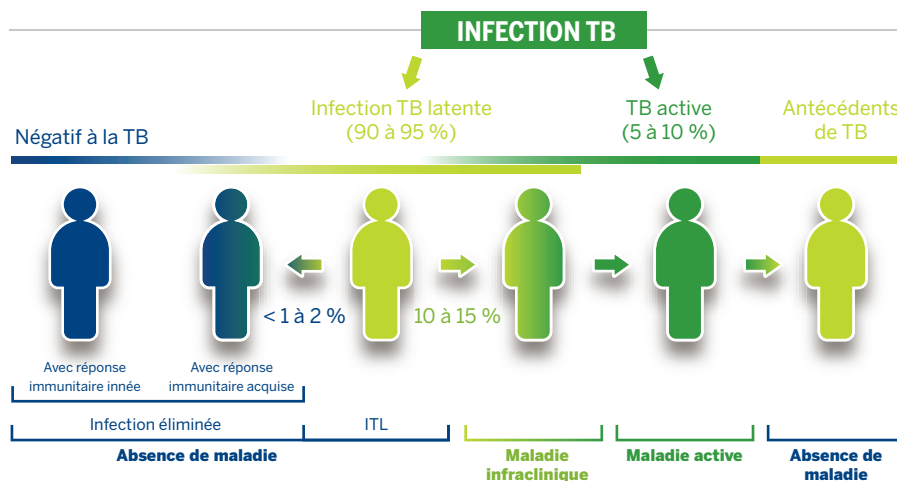
Il est important de diagnostiquer les personnes atteintes d'une ITL pour prévenir l'évolution vers une maladie TB active et arrêter la propagation de la TB.

TUBERCULOSE

STADES DE L'INFECTION TUBERCULEUSE^{5,6}

La tuberculose est de nos jours décrite par un continuum de stades infectieux.

Entre les deux principales formes (latente et active), des stades infracliniques ont été décrits.



Réimprimé à partir de Infect Genet Evol., 72, Sousa J, Saraiva M, Paradigm changing evidence that alter tuberculosis perception and detection: Focus on latency, p.78-85. Copyright (2021), avec la permission d'Elsevier.

GROUPES À RISQUE D'ITL^{1,3}

Personnes à risque d'infection, mais présentant un FAIBLE RISQUE D'ÉVOLUTION vers une TB active :

- Personnel de santé
- Contact de patients atteints de TB active, **SI** la personne a plus de 5 ans
- Personnes vivant dans des communautés, par exemple des prisonniers ou des sans-abris
- Toxicomanes

Personnes présentant une ITL à HAUT RISQUE D'ÉVOLUTION vers une TB active (il est possible d'envisager un traitement préventif) :

- Contact de patients atteints de TB active, **SI** la personne a moins de 5 ans
- Personnes infectées par le VIH
- Personnes sous dialyse ou recevant une transplantation d'organe et hématologique
- Personne recevant un traitement anti-TNF
- Personnes atteintes de silicose

D'autres facteurs de risque peuvent être associés à l'évolution d'une ITL en TB active : vieillissement, mauvaises conditions de vie et diabète.⁷

TABLEAU CLINIQUE D'UNE MALADIE TUBERCULEUSE ACTIVE*²

- Toux prolongée
- Douleur thoracique
- Faiblesse/fatigue
- Sueurs nocturnes
- Fièvre/frissons
- Sang dans les expectorations
- Perte de poids/perte d'appétit

*Seule la TB active est symptomatique : les personnes atteintes d'une ITL restent asymptomatiques.

APPROCHE DIAGNOSTIQUE⁸

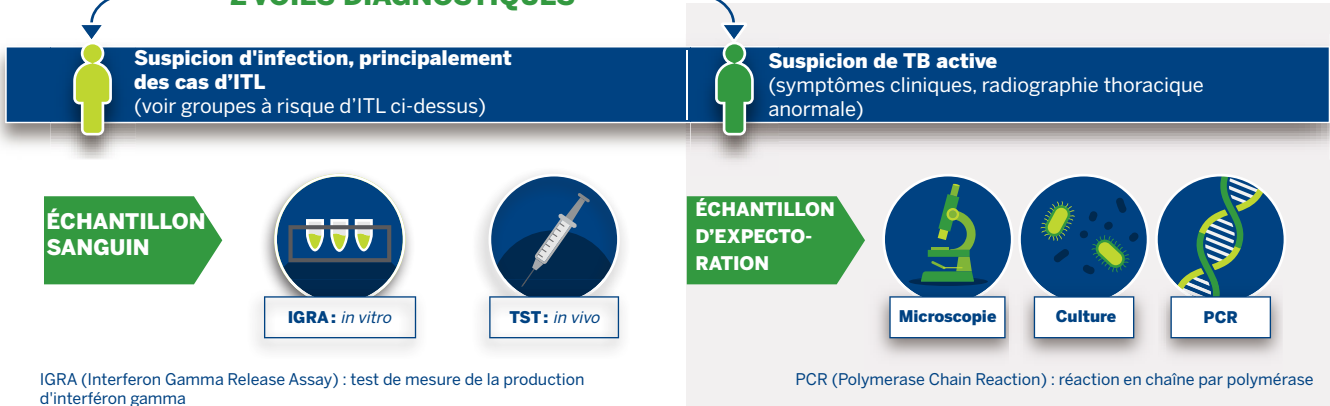
Le diagnostic s'appuie sur :

- Le contexte épidémiologique (région endémique, exposition potentielle, contact avéré avec le cas index...)
- Anamnèse
- Signes et symptômes cliniques
- Imagerie : radiographie thoracique...
- Analyses de laboratoire sur des échantillons de sang et d'expectorations

TUBERCULOSE

CONFIRMATION DE LA TUBERCULOSE EN LABORATOIRE^{7,8}

2 VOIES DIAGNOSTIQUES



IGRA (Interferon Gamma Release Assay) : test de mesure de la production d'interféron gamma
TST (Tuberculin Skin Test) : test cutané à la tuberculine

Diagnostic indirect basé sur la réponse de l'hôte

- Il n'existe PAS de méthode de référence pour diagnostiquer l'ITL.
- Le test cutané à la tuberculine (TST) a été le premier outil utilisé pour la détection de l'infection tuberculeuse :
 - il nécessite deux visites chez le médecin (injection, puis lecture des résultats 48 à 72 heures plus tard) ;
 - la mesure de la réaction est subjective ;
 - il est peu coûteux, mais manque de sensibilité et de spécificité (réaction croisée avec la vaccination BCG et les mycobactéries non tuberculeuses [MNT]).
- Récemment, des tests mesurant la production d'**interféron gamma (IGRA)** ont été développés : ils mesurent la production d'interféron gamma par les lymphocytes T après stimulation par des antigènes spécifiques de la TB. L'IGRA est désormais plus souvent utilisé que le TST, en particulier dans les pays à revenu élevé :
 - une seule visite suffit ;
 - le résultat de laboratoire est objectif ;
 - le test est beaucoup plus sensible et spécifique (pas de réactivité croisée avec le BCG et très peu avec les MNT).
- Ni le TST ni l'IGRA ne sont capables de faire la distinction entre la TB active et l'ITL, ni de prédire le risque d'évolution d'une ITL en TB active.
- Les deux tests sont affectés négativement par l'immunodépression (par ex. co-infection par le VIH).

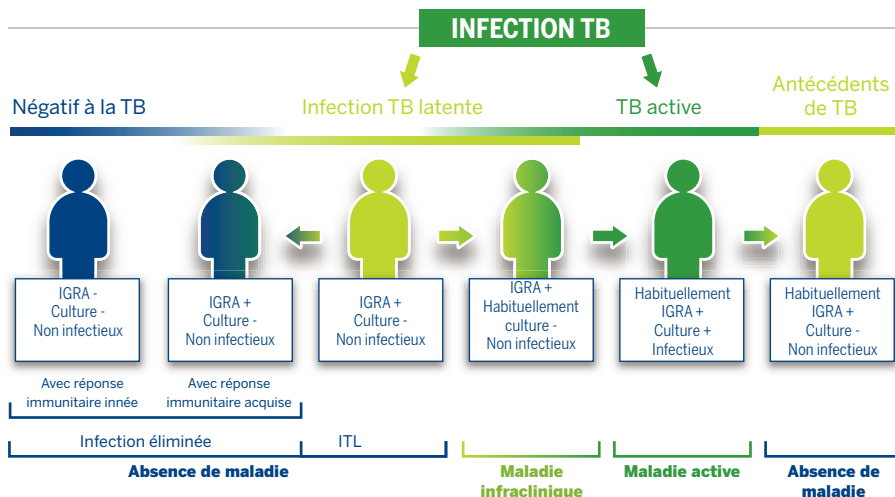
Diagnostic direct avec détection/identification des pathogènes

- La culture microbiologique à partir d'un échantillon d'expectoration est le standard de référence pour le diagnostic de la TB active.
- La microscopie sur l'échantillon d'expectoration reste le seul outil de diagnostic dans de nombreux pays à faible revenu, en dépit de sa faible sensibilité, de sa faible spécificité, de son caractère chronophage et du fait que l'outil nécessite des techniciens qualifiés.
- La biologie moléculaire est de plus en plus utilisée et l'OMS recommande sa mise en œuvre dans les centres de microscopie.

Antibiogramme

- Le standard de référence en matière d'antibiogramme reste l'analyse phénotypique basée sur une culture positive.
- De nouvelles approches s'appuyant sur des tests génotypiques émergent désormais :
 - Tests PCR et tests d'hybridation (Line Probe Assay, LPA) : combinent l'identification des souches et la prédiction de la résistance aux principaux antibiotiques.
 - Séquençage du génome entier : une approche prometteuse fournissant le tableau complet de l'identification bactérienne et du profil de résistance.

RÉSULTATS D'ANALYSES BIOLOGIQUES SELON LES STADES DE L'INFECTION TUBERCULEUSE^{5,6}



TUBERCULOSE

TRAITEMENT¹⁰

INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE

Traitement antibiotique préventif pour les personnes à risque d'évolution vers une tuberculose active.

- **Traitement actuel :** isoniazide (9 mois)
- **Nouveau schéma thérapeutique proposé :** rifampicine (4 mois)

MALADIE TB ACTIVE

La TB active nécessite une approche thérapeutique associant plusieurs antibiotiques afin de limiter l'émergence d'une résistance aux médicaments antituberculeux.⁹ Le manque d'observance du traitement est également l'une des principales causes de l'émergence d'une résistance au traitement.¹⁰

- **Souche sensible**
 - Schéma thérapeutique à quatre antibiotiques pendant 8 semaines : rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide
 - Suivi de d'un schéma thérapeutique à deux antibiotiques pendant encore 18 semaines : rifampicine, isoniazide
- **Souche résistante**
 - Jusqu'à 2 ans avec les antibiotiques de deuxième intention : acide para-aminosalicylique, cyclosérine, ofloxacine, amikacine, etc.
- Deux nouveaux antibiotiques validés
 - bédaquiline (2012), délamanide (2013)
- Deux antibiotiques en cours d'évaluation
 - linézolide et prêtomanide (2019)

RESISTANCE DE *M. TUBERCULOSIS* AUX ANTIBIOTIQUES^{9, 10}

La résistance aux antibiotiques antituberculeux est un obstacle majeur à l'efficacité des soins et à la prévention de la tuberculose dans le monde.²

- ➔ La TB multirésistante (TB-MR) est définie comme une résistance à l'un des antibiotiques de première intention utilisés dans le cadre du traitement.
- ➔ La TB extrêmement résistante aux médicaments (TB-XDR) est définie comme une résistance aux antibiotiques de première et deuxième intention.

VACCINATION¹¹

Vaccin bacille de Calmette-Guérin (BCG) :

- Initialement, le vaccin BCG était conçu pour être utilisé contre la méningite tuberculeuse (nouveau-nés et enfants) ;
- La protection est limitée 10 à 15 ans après la vaccination ;
- Depuis 2006, souche atténuée de *M. bovis* : BCG SSI®.

Le consortium de recherche et innovation TBVI (Tuberculosis Vaccine Initiative) travaille au développement de candidats vaccins.

Références :

1. OMS. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
2. OMS. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
3. OMS. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/tuberculosis>
4. ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis>
5. Sousa J. et Saraiva M. Infection, Genetics and Evolution 2018;72:78-85
6. Pai M, et al. Nature Reviews Disease Primers 2016;2:16076
7. OMS. <https://www.who.int/tb/areas-of-work/preventive-care/tbi/faqs/en/>
8. CDC. <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/diagnosis.htm>
9. CDC. <https://www.cdc.gov/tb/topic/drtb/default.htm>
10. CDC. <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/default.htm>
11. Tuberculosis Vaccine Initiative. <https://www.tbvi.eu/what-we-do/pipeline-of-vaccines/>