

# La tuberculose à bacilles multi-résistants : défis d'une émergence globale

## Multidrug-resistant tuberculosis: challenges of a global emergence

T. Comolet

Reçu le 28 février 2014 ; accepté le 26 juin 2015  
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2015

**Résumé** Les tuberculoses résistantes aux antituberculeux – et en particulier multi-résistantes (TB-MDR) constituent un fardeau croissant surtout considérable dans les pays en développement, notamment les BRICS (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud). La répartition très inégale des cas mondiaux est mieux estimée grâce à la multiplication récente d'enquêtes spécifiques et de réseaux de surveillance. On estime qu'environ 350 000 nouveaux cas surviennent chaque année, en moyenne chez 20,5% des patients ayant déjà reçu un traitement antituberculeux et chez 3,5 % de ceux n'ayant jamais été traités. L'épidémie affecte de manière disproportionnée l'Afrique australe et tous les pays de l'ex-URSS. Après une prise de conscience mondiale tardive, les capacités diagnostiques – surtout génotypiques – progressent rapidement, davantage que la prise en charge correcte des malades qui ne concerne encore qu'une minorité de cas. Ce fléau ne sera pas maîtrisé par la simple introduction de quelques nouveaux antibiotiques, car ce sont les dysfonctionnements des programmes de lutte qui permettent la création et la diffusion des résistances. Seule une amélioration qualitative soutenue des soins et des programmes, fondée sur une analyse des dysfonctionnements antérieurs pourrait permettre de stopper cette émergence redoutable et empêcher l'inexorable progression des niveaux de résistance.

**Mots clés** Tuberculose · Résistance · TB-MD · XDR · Lutte antituberculeuse · Pays en développement

**Abstract** Drug-resistant tuberculosis, in particular Multi-Drug Resistant (MDR-TB) is an increasing global concern and a major burden for some developing countries, especially the BRICS. It is assumed that every year roughly 350 000 new MDR-TB cases occur in the world, on average in 20.5% of TB patients that have been previously treated but

also in 3.5% of persons that have never been on TB treatment before. The global distribution of cases is very heterogeneous and is now better understood thanks to a growing number of specific surveys and routine surveillance systems: incidence is much higher in southern Africa and in all countries formerly part of the USSR. Countries with weak health systems and previously inefficient TB control programs are highly vulnerable to MDR epidemics because program failures do help creating, maintaining and spreading resistances. Global response is slowly rolled out and diagnosis capacities are on the rise (mostly with genotypic methods) but adequate and successful treatment and care is still limited to a minority of global cases. From a public health perspective the MDR-TB growing epidemics will not be controlled merely by the introduction of few new antibiotics because it is also linked to patient's compliance and adequate case management supported by efficient TB program. In depth quality improvement will only be achieved after previous errors are thoroughly analyzed and boldly corrected

**Keywords** Tuberculosis · Drug resistance · MDR-TB · XDR · TB control · Developing countries

## Une émergence sous-estimée difficile à quantifier

La tuberculose demeure un problème sérieux dans la plupart des pays du monde en développement (32) qui sont en outre particulièrement vulnérables à l'émergence des résistances aux antituberculeux. Les bacilles *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) qui étaient historiquement sensibles aux antituberculeux peuvent en effet acquérir des résistances de niveau variable et croissant, depuis la diminution de sensibilité à un seul antituberculeux jusqu'à la résistance avérée à tous les antibiotiques connus (24,16). On s'intéresse particulièrement aux profils de résistance les plus préoccupants qui mettent en échec les deux antibiotiques les plus puissants du traitement de première intention de cette maladie,

T. Comolet (✉)  
Direction générale de la santé,  
Ministère de la santé des affaires sociales et des droits  
des femmes, 14, avenue Duquesne, 75007, Paris  
e-mail : Thierry.COMOLET@sante.gouv.fr

l'isoniazide et la rifampicine (5,7,18). Ces tuberculoses, dites multi-résistantes, ou TB-MDR, constituent un problème croissant (2), mal quantifié et plus encore mal maîtrisé et sont responsables d'une mortalité disproportionnée parmi les patients atteints de tuberculose (8,17).

## Un fardeau global estimé de plus en plus finement

Dans la quasi totalité des pays et au plan mondial, on ne connaît le nombre de malades tuberculeux que par estimation et ceci est encore plus vrai pour les tuberculoses multi-résistantes dont le diagnostic de certitude repose sur des tests plus complexes qui ne sont pas généralisés. En effet, toutes les tuberculoses ne sont pas découvertes, et celles qui sont diagnostiquées ne sont pas toutes notifiées. Ceci est confirmé par la pratique croissante de vastes enquêtes de prévalence en population générale (35) qui permettent de mieux estimer le nombre réel de tuberculoses pulmonaires présentes chez les adultes d'un pays à un moment donné. En pratique on déduit le nombre de cas de tuberculose incidents par extrapolation à partir des cas notifiés dans chaque pays. Cependant, selon l'OMS, ce nombre annuel de nouveaux cas notifiés de tuberculose (6,1 millions) ne rend compte que des deux tiers (entre 64–69 %) des cas incidents réellement survenus. Il y aurait donc eu dans le monde en réalité 9 millions de nouveaux cas de tuberculose en 2013 (entre 8,6 et 9,4 millions) soit, en prévalence, un total d'environ 11 millions de cas (entre 10 et 13) en raison de la durée de la maladie ; ces chiffres tendent à se stabiliser depuis une dizaine d'années et même à baisser lentement (30,31).

Pour les tuberculoses multi-résistantes, l'extrapolation est plus complexe et l'incertitude est donc plus grande, car leur nombre absolu est relativement faible et il faut estimer leur proportion – variable – parmi tous les cas de tuberculose qui sont eux-même une estimation. En pratique on se contente des cas accessibles, détectables, donc avec examen bactériologique positif. On ne sait pas grand-chose de la résistance des tuberculoses extra-pulmonaires ni de celles à expectoration négative ni des tuberculoses non notifiées sans parler des innombrables infections dites latentes. Les statistiques concernant les TB-MDR doivent donc toujours être considérées avec prudence car elles se limitent habituellement aux seuls cas accessibles faute de pouvoir rendre compte avec exhaustivité de la situation réelle.

La moitié des pays ont mis en place une surveillance continue de routine (avec antibiogramme pour chaque souche isolée) ce qui est précis, mais onéreux. Les autres pays mènent des enquêtes répétées sur échantillon représentatif des tuberculeux selon une méthodologie standard (19). En 2013, des enquêtes nationales ont été menées dans plusieurs pays (Azerbaïdjan, Myanmar, Pakistan, Philippines,

Thaïlande et Viet Nam) ainsi qu'en 2014 (Chine, Inde, Kenya, Afrique du Sud et Ukraine) et en 2012 (Pakistan, Azerbaïdjan, et Turkménistan). Certains pays parviennent aujourd'hui à repérer pratiquement 100 % des cas de TB-MDR estimés : Estonie, Kazakhstan, Lettonie, Lituanie, Afrique du Sud et Ukraine.

Ces enquêtes sont complexes – depuis 1994 un vaste programme mondial est animé par l'OMS et l'Union/UICTMR afin d'améliorer les techniques et les résultats de cette surveillance des résistances aux antituberculeux (30) - et doivent en outre différencier les patients qui ont déjà reçu antérieurement des antituberculeux des patients qui n'ont jamais été traités, car il s'agit de deux situations très différentes (25,37,38). Quelques pays enfin disposent de données locales plus limitées, hospitalières, qui renseignent mal sur la distribution réelle et l'ampleur du problème, mais ce n'est plus le cas des pays représentant le plus grand nombre de cas.

D'après l'OMS et l'Union, les données de surveillance de la résistance aux antituberculeux provenant de 144 pays (sur 194) permettent d'estimer qu'il y a eu environ 480 000 (entre 350 000 et 610 000) nouveaux cas de TB-MDR en 2013 dans le monde et 210 000 (entre 130 000 et 290 000) décès dus aux TB-MDR. Plus de la moitié de ces cas surviennent dans trois pays seulement : Inde, Chine et Russie. Rappelons qu'en France (ou aux États-Unis), où les données sont quasiment exhaustives, on enregistre seulement une centaine de cas par an. Selon l'OMS, 3,5 % (95 % IC : 2,2–4,7 %) des nouveaux cas mondiaux de tuberculose et 20,5 % (95 % IC : 13,5–27,6 %) des cas ayant déjà été traités sont multi-résistants (27,29) et ces proportions seraient globalement assez stables au cours de dernières années (31). La répartition de cette multirésistance est toujours très inégale : les taux les plus élevés se retrouvent en Afrique du Sud et dans certains pays d'Europe de l'Est et d'Asie Centrale où plus de 20 % des nouveaux cas, et parfois plus de 50 % des cas précédemment traités sont multi-résistants créant ainsi régionalement une situation presque épidémique (3,34).

## Un diagnostic individuel encore très lacunaire

De toutes ces tuberculoses multi-résistantes ainsi estimées, seule une petite partie est diagnostiquée dont une portion seulement est traitée et une proportion plus faible encore sera guérie. Malgré tout le nombre de TB-MDR notifiées progresse d'année en année, ce qui traduit un meilleur diagnostic des cas existants plutôt qu'une augmentation de l'incidence. Dans le monde aujourd'hui, d'après l'OMS, presque un cas de TB-MDR sur deux serait dépisté (136 000/300 000). On peut également rapporter ces cas dépistés au nombre de cas prévalent (environ 1 million) qui traduit mieux le poids réel de la maladie dans la

communauté). Il y cinq ans c'était seulement un cas sur six et la progression est très nette au cours des dernières années : 62 000 TB-MDR notifiées en 2011, puis 110 000 cas en 2012. Il faut cependant préciser que certaines statistiques de MDR incluent désormais les résultats des tests génotypiques de résistance à la rifampicine, tests qui ont récemment connu un essor spectaculaire. En Afrique et en Europe un peu plus de la moitié des cas de TB-MDR estimés sont détectés. La situation est cependant plus défavorable en Amérique latine, au Moyen Orient et surtout en Asie du Sud et du Sud-Est (22 %) et principalement en Chine (16 %). De plus, des pans entiers des systèmes de santé de certains grands pays ne rapportent pas toutes leurs activités en matière de TB-MDR (certains hôpitaux, services privés, provinces ou programmes) ou ne les notifient pas à l'OMS qui assure la synthèse mondiale des données (29,30).

D'un point de vue global l'importance réelle des résistances sur le terrain demeure considérablement négligée : 5 % seulement des malades tuberculeux diagnostiqués pour la première fois ont bénéficié d'un antibiogramme de première ligne en 2012, et seulement 8,7 % des tuberculoses qui avaient déjà été traitées. À partir du rapport 2014, l'OMS inclut la positivité aux tests génotypiques de résistance à la rifampicine dans sa définition de MDR : en conséquence ce sont 8,5 % des nouveaux cas et 17 % des cas déjà traités qui ont été testés en 2013. Donc, faute de disposer de test de sensibilité aux antituberculeux, beaucoup de TB-MDR ont été considérées et traitées comme des tuberculoses sensibles, ce qui a aggravé leur situation. Même parmi les personnes atteintes de tuberculose multirésistante, 23 % seulement ont bénéficié d'un antibiogramme de deuxième ligne, testant notamment la sensibilité aux fluoroquinolones et aux aminosides injectables (31).

La durée moyenne d'évolution d'une tuberculose multirésistante est difficile à estimer, notamment quand des traitements inadéquats sont administrés, mais on estime que cette durée est plus longue que pour une tuberculose sensible aussi la prévalence mondiale des TB-MDR est-elle estimée actuellement dans une fourchette de 1 à 1,5 million de cas, prévalence qui représente donc le fardeau réel actuel (31).

Des cas de tuberculose ultra-résistante (XDR-TB) – qui sont des TB-MDR présentant en plus une résistance à une fluoroquinolone et à un aminoside/injectable – ont été rapportés dans 100 pays et représentent en moyenne environ 9 % des cas TB-MDR (6,5 %–11,5 % IC 95 %). Il est frappant de noter le nombre de ces XDR dans quatre pays : Ukraine (1 006 cas), Afrique du Sud (612), Inde (364) et Kazakhstan (305). Globalement ce sont les pays qui ont déjà le plus de TB-MDR qui rapportent davantage de XDR-TB : Azerbaïdjan, à Bakou 12 % des MDR sont XDR, Biélorussie (12 %), Lettonie (16 %), Tadjikistan (21 %), Lituanie (24,8 %) conséquence d'une mauvaise prise en charge passée de ces MDR qui a permis le développement de résistan-

ces de niveau plus élevé et une véritable autonomisation de l'épidémie (31). Le pays d'Afrique le plus touché et de la manière la mieux documentée est l'Afrique du Sud (avec 1 693 cas en 2012) soit 10 % des MDR de ce pays. Dans les autres pays la situation n'est pas bien connue surtout en Afrique de l'Ouest et centrale (1 cas au Nigeria et en RD Congo). Une vaste étude (10) portant sur 1278 patients TB-MDR de 8 pays (Estonie, Lettonie, Pérou, Philippines, Corée du Sud, Afrique du Sud Russie et Thaïlande) a montré que 43,7 % présentaient une résistance à au moins un anti-tuberculeux de deuxième ligne : 20 % au moins à un injectable et 12,9 % au moins à une fluoroquinolone.

En termes de décès, l'OMS estime qu'il y a eu en 2013 environ 1,5 millions de décès dus à la tuberculose en général, dont 210 000 (130 000–290 000) dus à une TB-MDR ce qui constitue une proportion très élevée des 450 000 cas incidents et la marge d'incertitude est considérable.

### Une prise en charge qui progresse, mais reste globalement dérisoire

Parmi les TB-MDR diagnostiquées, 97 000 ont été mises sous un traitement adapté en 2013 d'après ce que connaît l'OMS soit 71 % des cas détectés. Ces données brutes masquent une fois de plus de grandes variations selon les pays. Certains pays comme la Géorgie, la Russie ou l'Ukraine, mettent sous traitement davantage de patients qu'ils n'en ont notifiés (notamment parce qu'ils incluent des patients en liste d'attente des années précédentes), mais, à l'inverse, de plus en plus de pays n'arrivent pas à traiter les cas qu'ils diagnostiquent grâce aux progrès plus rapides des méthodes diagnostiques. En Afrique ou au Moyen Orient, ce taux n'est que de 50 % : autrement dit un africain sur deux dont on connaît le diagnostic de TB-MDR ne reçoit aucun traitement approprié et plus de 95 % des TB-MDR présentes en Chine, en Inde, au Pakistan ou au Nigéria échapperaient encore aujourd'hui à tout traitement adéquat (31). Une amélioration quantitative de la prise en charge est cependant en marche dans beaucoup de pays : entre 2009 et 2013 le nombre de patients TB-MDR sous traitement a triplé, principalement grâce aux efforts de quelques pays. Par exemple, la Biélorussie, l'Afrique du Sud, le Pérou ou le Kazakhstan parviennent à traiter pratiquement toutes leurs TB-MDR, en tout cas, plus de 80 % du nombre de cas estimés. En ce qui concerne les XDR-TB identifiées, 3 232 étaient sous traitement en 2014.

Globalement, toujours selon l'OMS, un peu moins de la moitié des malades traités terminent leur traitement, presque 20 % décèdent, 10 % sont des échecs et le quart sont perdus de vue (cohorte démarrée en 2011). Au total les chiffres les plus récents font état d'environ 26 000 sujets guéris pour 300 000 malades. Même s'il faut rappeler que ces chiffres

dramatiques fournis par l'OMS sont à tempérer quelque peu du fait de sous notification, le tableau global demeure sombre.

## Création, puis diffusion des résistances aux antituberculeux dans les pays en voie de développement

La résistance de *Mycobacterium tuberculosis* à un ou des antituberculeux n'est pas due à l'emprunt de matériel génétique à d'autres espèces. Elle est le fruit d'un processus en deux temps qui a pris une quinzaine d'année à l'échelle du globe pour chaque antituberculeux (6) : un temps de création de la résistance à cet antibiotique, puis une longue étape de diffusion. Ces deux étapes se traduisent respectivement en résistances secondaires (chez des personnes déjà traitées pour tuberculose) et primaires (sujets sans antécédent de traitement).

La création d'une résistance à un antituberculeux est un phénomène individuel, simple conséquence de la pression de sélection assurée par l'exposition sub-optimale d'une souche à cet antibiotique. La sélection de mutants résistant est aussi ancienne que l'utilisation du premier antituberculeux (9) et dès les années 60 on savait qu'un traitement associant plusieurs antituberculeux efficaces, continu et prolongé constituait la seule parade contre l'apparition de ces résistances.

La diffusion de cette résistance par transmission interhumaine de la souche résistante sélectionnée en est une possible conséquence, désastreuse et plus lente, qui traduit une faillite plus collective. Ces souches résistantes sont aussi transmissibles que les souches sensibles car la présence des gènes conférant la résistance ne semble conférer ni avantage comparatif ni handicap évident en termes de compétition (4) et les malades porteurs de tuberculose résistante transmettent d'autant mieux leurs bacilles que, faute d'être guérie par des traitements adaptés, leur maladie se prolonge souvent. Ces infections à bacilles résistants peuvent rester latentes ou s'exprimer cliniquement. Dans les communautés ce processus est croissant et incrémental : de même que deux médicaments aussi exceptionnels que l'isoniazide puis la rifampicine ont été compromis par la négligence collective, l'emploi inapproprié des fluoroquinolones et des autres médicaments de deuxième ligne fabrique chaque jour des XDR-TB dans de nombreux pays (10,14,16) et il en sera de même plus ou moins rapidement avec tout nouvel antituberculeux dont l'utilisation ne sera pas sanctuarisée.

### La vulnérabilité des pays à faible revenu devant l'apparition et la diffusion des TB-MDR

Les pays les plus riches sont faiblement exposés à la genèse de résistances, et ont les moyens de les repérer et de les

contrôler avant qu'elles ne diffusent (13) mais les autres pays en créent tant et en traitent si peu que leur transmission y devient un vrai problème de santé publique.

En effet les systèmes de santé des pays à bas revenus cumulent souvent les facteurs (5,6,18,36) favorisant la création et la multiplication des résistances, facteurs qui peuvent être liés aux médicaments, aux patients, aux soignants et/ou aux programmes de lutte et qui se combinent pour entraîner des traitements inadaptés (Tableau 1).

La diffusion de la résistance est elle-même facilitée par les programmes de lutte médiocres, car elle relève surtout d'erreurs ou de manques survenus dans :

- le suivi et la surveillance des tuberculeux déjà traités mais non guéris ;
- le diagnostic à temps de la résistance ;
- la qualité des traitements de deuxième ligne ;
- et l'absence de précaution contre l'infection/transmission (20).

Le suivi des patients tuberculeux – qui relève presque partout dans le monde de traitements pris sous supervision (DOT, Directly Observed Therapy, ou traitement administré sous supervision directe) et de la notification de l'issue du traitement (patient guéri, ou ayant terminé son traitement, ou perdu de vue, ou transféré ou décédé) constitue une étape-clé qui est parfois négligée ou tout au moins peu vérifiée. Ainsi, la plupart des programmes, sauf en Europe, déclarent l'universalité de leur pratique du DOT tout au long des traitements, ainsi que l'excellence de leur taux de succès thérapeutique, à l'aune duquel ils sont souvent jugés (l'utilisation d'auxiliaires non médicaux pour renforcer le suivi de la prise du traitement ambulatoire (comme en Inde) n'a pas forcément apporté une solution définitive à cette question, leur rétribution étant liée à leur reporting satisfaisant) et qui se doivent donc d'être supérieurs à 85 %.

La faiblesse des capacités à diagnostiquer la multi-résistance est liée à l'insuffisance, à la complexité et au coût des laboratoires de référence capables de pratiquer des antibiogrammes sur cultures ou des techniques complètes d'amplification génique. Un gros effort est en cours dans le monde entier pour y remédier (Global Laboratory Initiative (37,38) avec de nouvelles initiatives pour créer des circuits de prélèvement et d'information performants de la périphérie vers les laboratoires. Les progrès de la biologie moléculaire et notamment l'apport des tests automatisés de diagnostic moléculaire de la résistance à la rifampicine constituent une avancée décisive irréversible pour l'accès au diagnostic (23).

Les TB-MDR étant très insuffisamment diagnostiquées elles sont peu, et parfois mal, traitées. Les programmes nationaux dédiés à la tuberculose ont souvent mal pris en compte et en charge les échecs de traitement qu'ils observaient pourtant depuis longtemps (14) : la répétition obstinée de protocoles de première ligne déjà inopérants (21), la foi

**Tableau 1** Facteurs schématiques de la genèse des résistances aux antituberculeux / *Main factors responsible for generating resistance to anti-TB drugs.*

Les médicaments utilisés sont parfois de qualité médiocre, insuffisamment dosés voire contrefaits notamment sur le marché parallèle. Les effets secondaires sont souvent mal expliqués et peu pris en compte, les associations et dosages sont parfois inadaptés, voire très inappropriés. Les ruptures de stock restent très fréquentes même pour les médicaments de première ligne ; enfin les antituberculeux de deuxième ligne sont difficiles à acquérir et extrêmement coûteux (15)

Les patients interrompent ou arrêtent trop souvent leur traitement pour différentes raisons mal prises en compte, source majeure d'apparition de résistances. Les dépendances (alcool et opiacés) réduisent la compliance notamment mais sans exclusive en Europe de l'Est et Asie centrale. Des freins sociaux et économiques puissants limitent et compliquent l'accès continu aux soins d'autant que la gravité des multirésistances en accroît la stigmatisation encore liée à la tuberculose

Le personnel de santé, et notamment les médecins, négligent parfois ou méconnaissent ce diagnostic, ne respectent pas assez les schémas thérapeutiques pertinents recommandés, suivent très insuffisamment le devenir des patients qu'ils aident peu à adhérer aux traitements. L'éthique professionnelle est parfois sub-optimale d'autant que la multi-résistance inquiète également les soignants. Il serait erroné d'imputer exclusivement l'origine de ce fléau au comportement des seuls patients (14). Le secteur privé lucratif, dans le sous-continent indien particulièrement, est ainsi souvent cité pour ses pratiques diagnostiques (sérologie) ou thérapeutique (fluoroquinolones) inadéquates

Les programmes de santé publique sont également en cause lorsqu'ils ont laissé perdurer les dysfonctionnements<sup>1</sup> précédents<sup>2</sup> d'autant que des problèmes structurels récurrents<sup>3</sup> ont fréquemment aggravé ces obstacles

<sup>1</sup>C'est-à-dire quand les abandons de traitement ne sont ni prévenus ni récupérés, quand ces programmes nationaux ne mettent pas en place de protocoles de traitement clairs, accessibles et expliqués, ou des traitements standardisés adaptés, ou des formations pertinentes équitables et ciblées, des supervisions méthodiques et régulières, des approvisionnements sans faille ou des réseaux accessibles de laboratoires de qualité assurée.

<sup>2</sup>Il est d'ailleurs paradoxal de constater que des pays comme les pays Baltes, le Pérou ou les pays d'Asie Centrale qui sont devenus experts en TB-MDR doivent en fait cette expertise ambiguë à leurs défaillances antérieures.

<sup>3</sup>Citons par exemple : les financements nationaux limités ou mal utilisés, la gestion des ressources humaines biaisée par la ponction exercée par les programmes richement dotés, la dérégulation du secteur privé et pharmaceutique (antituberculeux accessibles sans ordonnance, la myopie dans la priorisation, la dictature thématique des bailleurs de fonds, etc.).

aveugle dans les protocoles complémentaires, protocoles de retraitement, dits de catégorie IV, n'apportant qu'un aminoside supplémentaire, souvent inopérants (21) -ou, pire l'improvisation- ont permis de gravir les degrés de la résistance. Enfin l'expansion de l'infection par le VIH a offert dans les pays du Sud un espace de diffusion considérable à la tuberculose en général et aux TB-MDR en particulier (14).

La prévention de la transmission (parfois appelée « maîtrise de l'infection ») a été délaissée depuis que les sanatoriums sont tombés en désuétude et que la confiance dans les antibiotiques a remplacé l'hygiène respiratoire et l'isolement des contagieux (11). Cette prévention collective oubliée - constituée de mesures d'organisation, de prévention technique et de protection personnelle - (36) aurait dû être remise au premier plan à la suite des épisodes dramatiques de transmission nosocomiale de TB-MDR aux États-Unis, en Italie et Espagne dans les années 90 et de XDR-TB en Afrique du Sud chez des patients hospitalisés co-infectés VIH (12,18), ou après le foisonnement des MDR dans les prisons des pays de l'ex-URSS. La plupart du temps ces mesures restent encore très négligées. Les conséquences en termes de diffusion des TB-MDR sont certaines dans les pays où les MDR

sont nombreuses. On peut cependant noter à ce sujet qu'actuellement ni l'Union (6) ni l'OMS (36) ne recommandent plus l'isolement hospitalier systématique des patients porteurs de TB-MDR, alors que la plupart des pays européens (et les États-Unis) assurent à l'hôpital au moins la phase initiale du traitement de ces malades (13).

### Maitriser les tuberculoses multirésistantes ?

L'émergence et la progression des MDR représente une réelle menace mondiale par son ampleur (17,18) et bouleverse la perception de la tuberculose qui s'était banalisée. Avec l'avènement des antibiotiques et l'amélioration du niveau de vie la tuberculose à bacilles sensibles est en effet devenue à la fois assez aisée à traiter (26) et moins fréquente globalement depuis les années 2000. L'irruption des MDR représente un nouveau défi car elles sont beaucoup plus difficiles à soigner et posent, à travers l'inexorable accroissement des niveaux de résistance aux antibiotiques, la question embarrassante au plan pratique et angoissante au plan symbolique, de maladies infectieuses dépassant nos capacités thérapeutiques. Cette résistance ne se limite d'ailleurs pas à

la tuberculose et la progression continue des résistances aux antibiotiques, aux antifongiques, aux antiparasitaires, aux insecticides, voire aux pesticides constituent tous de sérieux défis mondiaux.

Cette situation évoque confusément un possible retour à une époque qu'on pensait révolue marquée par une considérable mortalité par tuberculose touchant des sujets de tout âge et l'impuissante de la médecine.

Se débarrasser des tuberculoses multirésistantes nécessiterait à la fois de les traiter, d'empêcher leur transmission et de les prévenir alors que, par définition, il est difficile de les traiter puisque l'arsenal thérapeutique disponible est réduit. D'autre part, la prévention de la tuberculose, faute d'un vaccin très efficace et à cause d'une transmission par voie aérienne fort discrète, repose surtout sur le tarissement des sources d'infection, c'est-à-dire sur le traitement efficace des malades identifiés. Empêcher les tuberculoses sensibles de devenir multirésistantes constitue un autre axe d'intervention simultanée nécessaire, même s'il ne paraît plus être suffisant dans plusieurs pays.

### Perseverare diabolicum

« *Errare humanum est, perseverare diabolicum* » (l'erreur est humaine, mais il est diabolique de persévérer dans l'erreur). Comme la maladie se nourrit elle-même des insuffisances de sa prise en charge, l'accent devrait être mis avant tout sur la qualité, la complétude et l'efficacité des traitements pour casser la dynamique de la résistance (7). Pour les malades il est en effet particulièrement malaisé d'observer les principes du traitement, très prolongé, souvent mal toléré, parfois modifié, avec de fortes contraintes de protection (masques, sorties), d'autant que ces personnes ont elles-mêmes parfois des antécédents ou des profils d'abandon de traitement, d'intolérance à la frustration ou de vagabondage thérapeutique. Le traitement médical responsable de la tuberculose MDR s'inscrit donc dans une double contrainte : tenter d'obtenir la guérison individuelle tout en s'efforçant de ne pas créer de nouvelles résistances aux conséquences collectives périlleuses.

Ce défi thérapeutique qui est particulièrement complexe et exaltant ne devrait jamais éclipser l'ensemble des approches de prévention et de suivi, seules capables d'enrayer cette émergence : car les TB-MDR ne sont pas des problèmes fortuits, purement bactériologiques, ce sont les symptômes de dysfonctionnements des pratiques de lutte contre la tuberculose. Ces dysfonctionnements, s'ils ne sont pas réglés simultanément vont à la fois se poursuivre, continuant à générer des milliers de TB-MDR, et contaminer en quelque sorte les actions dédiées aux MDR (créant désormais des résistances de grade plus élevé). Il est donc indispensable de s'attaquer aux « causes des causes » pour éviter,

en reproduisant les mêmes erreurs de base, de gaspiller les dernières munitions de l'arsenal thérapeutique global.

### Principes de la prise en charge individuelle

Le principe central de la lutte contre la tuberculose en général consiste à tarir en priorité les sources d'infection (1,26) et ce dogme s'applique sous toutes les latitudes y compris aux TB-MDR. Les modalités optimales de la prise en charge des patients TB-MDR ne sont pas pleinement consensuelles – faute de pouvoir réaliser des essais contrôlés incontestables et en raison de la grande diversité des profils de résistance – et reposent donc largement sur des avis d'experts (6,7). L'irruption des TB-MDR en l'absence de nouveaux antituberculeux a pris le monde de vitesse pendant quelques années mais actuellement la prise en charge dans les pays à haut revenu n'est guère controversée (13) et s'avère plutôt efficace grâce à l'abondance des moyens mobilisés et à la rareté des cas, mais, pour les autres pays, les stratégies diagnostiques et les durées et modalités de traitement ne sont pas totalement consensuelles. Certaines situations posent cependant des problèmes non résolus que nous ne ferons qu'évoquer : tuberculoses MDR sans mise en évidence du bacille tuberculeux ou de son matériel génétique, Infection tuberculeuse latente à TB-MDR en particulier chez les contacts de patients TB-MDR, formes de l'enfant, tuberculose de niveau de résistance au moins égal aux XDR-TB.

Pour le diagnostic, il serait évidemment préférable de savoir si chaque souche isolée est résistante ou pas et de disposer du spectre complet de sensibilité pour chaque souche résistante, ce que les pays les plus riches peuvent réaliser, mais pas les autres. Dans des conditions optimales d'un projet pilote perfusé d'aide extérieure, on sait ainsi dépister chaque TB-MDR et individualiser sur mesure le traitement adéquat pour chaque malade, mais en faire de même pour les 450 000 nouveaux malades annuels ne paraît guère réaliste. Des stratégies diagnostiques adaptées se mettent donc en place avec des algorithmes incluant les différents tests disponibles, phénotypiques et/ou de plus en plus souvent, génotypiques, modulés selon les différents groupes vulnérables selon une échelle de risques MDR hiérarchisés : échecs de re-traitement ou de traitement, cas contacts de TB-MDR, perdus de vue sous traitement de première ligne, etc. Le diagnostic de TB-MDR peut être dans une certaine mesure assimilé à la présence de résistance à la rifampicine (résistance qui est presque toujours associée à une résistance à l'isoniazide) qui peut être déduite de la présence d'un marqueur génomique de cette résistance. Ce marqueur est détectable avec une très bonne sensibilité par test moléculaire rapide, qui, faute de véritable antibiogramme et dans les zones où les TB-MDR sont fréquentes (23) peut assurer en pratique, seul, ce dépistage, mais ne renseigne pas plus sur le spectre de sensibilité.

Pour le traitement et le suivi de ces patients il y a consensus pour associer plusieurs antituberculeux de deuxième ligne demeurés efficaces et pour suivre leur efficacité thérapeutique en répétant examens cliniques et microscopiques directs et cultures. En effet le début du traitement pour venir à bout des abondantes populations bacillaires en croissance rapide doit impérativement conjuguer les effets de plusieurs antibiotiques puissants demeurés efficaces autour d'un noyau d'antituberculeux bactéricides ; or en cas de MDR ceux-ci sont à la fois peu nombreux, souvent moins efficaces et plus toxiques. Dans les pays faisant face à un grand nombre de TB-MDR restant sensibles aux quinolones, le traitement peut être standardisé localement en se basant sur les profils de résistance déjà observés et les traitements antérieurs reçus, quitte à proposer une cascade hiérarchisée d'autres traitements standardisés en cas d'échec (6) tout en évitant scrupuleusement de recréer des résistances par l'application obstinée de protocoles inefficaces. Plus les résistances impliquent des classes d'antibiotiques puissants et bactéricides (quinolones, aminosides, bedaquiline), moins le traitement sera aisé et standardisable. Ainsi la perte de sensibilité aux fluoroquinolones constitue un seuil très important en termes de difficulté thérapeutique et de pronostic des tuberculoses MDR. La prise en charge des XDR-TB ne peut espérer réussir que si elle est individualisée.

Le suivi des malades sous traitement, cheval de Troie de la résistance quand il est défectueux, devrait constituer la véritable priorité de la prise en charge au même niveau que la pharmacologie. Même en mode ambulatoire, l'accompagnement sans faille des patients sous traitement devrait être assuré par des professionnels qui peuvent s'appuyer sur les outils de monitoring proposés par l'Union, outils qui permettent en outre une comparaison entre sites (5) (Tableau 2).

### **Cadre de santé publique nécessaire à la bonne prise en charge des tuberculoses MDR**

Au-delà de ces éléments techniques individuels nécessaires au succès d'une unité de prise en charge de MDR TB, un environnement de santé publique robuste est indispensable pour prévenir et maîtriser l'ensemble des MDR TB encore négligées d'un pays. Ce cadrage et ce soutien par un programme national devraient s'adresser à chacun des niveaux de la prise en charge (Tableau 2). Ceci est particulièrement délicat car ces points d'attaque correspondent très précisément aux faiblesses précédentes de ces programmes qui ont laissé se développer les TB-MDR. Dans la plupart des pays il s'agit donc d'entreprendre des réformes courageuses plutôt que de se contenter de dérouler un nouveau programme, si on espère vraiment juguler l'épidémie (Tableau 3).

**Tableau 2** Principes minima de la prise en charge individuelle des TB-MDR / *Basic guiding principles for individual MDR-TB case management.*

- 1 - Repérage rapide des possibles MDR par criblage sur les facteurs de risque et les antécédents
- 2 - Diagnostic génotypique ou phénotypique (Test de Sensibilité aux Antituberculeux), disponible, accessible, de qualité accréditée, selon un algorithme diagnostique national
- 3 - Décision thérapeutique éclairée : selon directives et/ou antibiogramme et/ou dispositif de conseil thérapeutique par experts (consilium) pour le traitement initial et ses modifications
- 4 - Traitement(s) de deuxième ligne rigoureux, individualisés ou standardisés, mais sans improvisation, administré par un personnel motivé, formé et protégé
- 5 - Accompagnement rigoureux : avec motivation des patients à l'adhérence, DOT, suivi empathique de l'efficacité et des effets secondaires des traitements
- 6 - Monitoring dédié de l'efficacité clinique, des effets indésirables et du devenir des patients
- 7 - Contrôle de l'infection/transmission par des mesures de protection respiratoire individuelle, d'adaptation des locaux, d'organisation des soins et d'hygiène

Sur le terrain, des contraintes pratiques considérables expliquent la faible proportion de malades TB-MDR actuellement pris en charge avec succès. Citons principalement :

- le financement insuffisant de ces interventions inégalement supportées par les budgets nationaux malgré la perfusion du Fonds mondial ;
- le manque d'expertise d'autant qu'il est difficile de retenir le personnel de santé formé pour des raisons opposées (la crainte de la contagion pour certains et les opportunités d'expatriation professionnelle pour d'autres devenus experts) ;
- une certaine compétition de leadership entre des ministères de la santé affaiblis et des organismes internationaux proactifs et très motivés par les volets techniques et les données d'enrôlement ;
- les difficultés récurrentes d'approvisionnement en médicaments de deuxième ligne même à travers les mécanismes multilatéraux et ;
- le nouveau déséquilibre survenant entre le nombre de diagnostics de MDR – facilités par les tests génotypiques automatisés comme GeneXpert<sup>®</sup> – et le nombre insuffisant de mises au traitement, infiniment plus exigeantes en pratique.

La principale difficulté opérationnelle pour les pays à bas revenu provient donc du fait que la prise en charge des TB-

**Tableau 3** Eléments programmatiques nécessaires à la maîtrise des TB-MDR/Key public health components essential for MDR-TB control.

|   |
|---|
| <p>1 - Repérage des cas : décentralisation du triage ; suivi quasi obsessionnel des abandons de traitement et des échecs thérapeutiques ; proscription de l'incarcération simple</p> <p>2 - Diagnostic : mise en place, maintenance et encadrement d'un réseau de laboratoires autour d'un laboratoire national de référence appuyé par un laboratoire supranational. Circuits de prélèvement – et de rétro-information- efficaces, rapides et sûrs. Supervision et certification continues de la qualité. Formation, recyclage et rétention des personnels.</p> <p>3 - Décisions thérapeutiques : rédaction, mise à jour et diffusion de directives concernant l'ensemble de la prise en charge. Evaluation de la qualité des soins et action déterminée contre les pratiques inappropriées. Etablissement d'instances de conseil thérapeutique à distance</p> <p>4 - Traitement : sanctuarisation des médicaments de deuxième ligne autant que possible. Formation adaptée des soignants aux protocoles de traitement et à leurs adaptations, compagnonnage éventuel. Mesures incitatives de rétention du personnel formé et d'indemnisation du personnel exposé</p> <p>5 - Accompagnement : organisation de la continuité de la prise en charge et de la motivation à l'adhérence en milieu communautaire par des professionnels dédiés rémunérés à cet effet et encadrés ; recherche active des perdus de vue</p> <p>6 - Outils de monitoring des TB-MDR mis en place sans désorganiser le monitoring de la tuberculose non résistante. Utilisation locale des données recueillies</p> <p>7 - Mise à disposition de protection respiratoire pour l'entourage des patients ambulatoires et les soignants (masques de qualité disponibles et bien utilisés). Mesures d'identification précoce des suspects de TB dans les lieux de soins, de triage et de circuit de ces patients. Aménagement des locaux collectifs (ventilation, ultra-violets) particulièrement ceux fréquentés potentiellement par les personnes VIH+ et les tuberculeux.</p> <p>8 - Médicaments de deuxième ligne de qualité gratuits et accessibles sans rupture de stock, ainsi que les traitements des effets indésirables.</p> |
|---|

MDR est sophistiquée, très technique, onéreuse et concentrée autour de la rare expertise alors que les patients sont nombreux, disséminés et méconnus et que les programmes de lutte antituberculeux habituels prônent plutôt des méthodes simples techniquement, décentralisées et standardisées. La mise en place de nouveaux programmes dédiés verticaux pour la maîtrise des TB-MDR - comme ce fut le cas pour le VIH et comme de nombreux projets « pilote » le pratiquent - comporte ses propres risques ne serait-ce qu'en termes de

coût et de détournement du personnel compétent. A l'heure de l'intégration quasi complète de la lutte contre la tuberculose au sein de soins de santé de base, d'un niveau souvent modeste, l'irruption des programmes TB-MDR pose donc un délicat problème additionnel de positionnement qui sera une des clés du succès de la lutte engagée contre cette émergence redoutable.

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Arnadottir T (2009) Tuberculosis and Public Health. Policy and principles in tuberculosis control. Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires UICTMR/IUATLD, 547 p
2. Ben Amor Y, Nemser B, Singh A, et al (2008) Underreported threat of multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 14 (9):1345–52
3. Bernard C, Brossier F, Sougakoff W, et al (2013) A surge of MDR and XDR tuberculosis in France among patients born in the Former Soviet Union. *Euro Surveill* 18(33):20555
4. Borrell S, Gagneux S (2009) Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 13(12):1456–66
5. Caminero JA (2010) Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis* 14 (4):382–90
6. Caminero JA (2013) Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris France. International Union against tuberculosis and Lung Disease, 232 p
7. Chiang CY, Schaaf HS (2010) Management of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 14(6):672–82
8. Chiang CY, Centis R, Migliori GB (2010) Drug-resistant tuberculosis: Past, present, future. *Respirology* 15(3):413–32
9. Crofton J (1962) The contribution of treatment to the prevention of tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 32:643–53
10. Dalton T, Cegielski P, Akksilp S, et al (2012) Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet* 380(9851):1406–17
11. Dheda K, Migliori GB (2012) The global rise of extensively drug-resistant tuberculosis: is the time to bring back sanatoria now overdue? *Lancet* 379(9817):773–5
12. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA (1995) Tuberculosis in New York City – turning the tide. *N Engl J Med* 333(4):229–33
13. Haut conseil de santé publique (2014) Lignes directrices relatives au diagnostic et à la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants
14. Keshavjee S, Farmer PE (2012) Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine. *N Engl J Med* 367 (10):931–6
15. Médecins sans frontières (2013) Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires. DR-TB drugs under the microscope: Sources and prices for drug-resistant tuberculosis medicine. 3rd edition. 48 p
16. Migliori GB, De Iaco G, Besozzi G, et al (2007) First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. *Euro Surveill* 12(5):E070517.1



17. Millard J, Ugarte-Gil C, Moore DA (2015) Multidrug resistant tuberculosis BMJ 350:h882
18. Nathanson E, Nunn P, Uplekar M, et al (2010) MDR Tuberculosis — Critical Steps for Prevention and Control N Engl J Med 363(11):1050–8
19. OMS (2010) Tuberculose : lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance. 4e édition, 91 p [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789242598674\_fre.pdf]
20. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, et al (1992) Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. Ann Intern Med 117(3):191–6
21. Quy HT, Lan NT, Borgdorff MW, et al (2003) Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate? Int J Tuberc Lung Dis 7(7):631–6
22. Shen X, DeRiemer K, Yuan ZA, et al (2009) Drug-resistant tuberculosis in Shanghai, China, 2000–2006: prevalence, trends and risk factors. Int J Tuberc Lung Dis 13(2):253–9
23. Trébucq A, Enarson DA, Chiang CY, et al (2011) Xpert® MTB/RIF for national tuberculosis programmes in low-income countries: when, where and how? Int J Tuberc Lung Dis 15(12):1567–72
24. Udhwadia ZF, Amale RA, Ajbani KK, Rodrigues C (2012) Totally drug-resistant tuberculosis in India. Clin Infect Dis 54(4):579–81
25. UICTMR (2005) Tuberculosis bacteriology—priorities and indications in high prevalence countries: position of the technical staff of the Tuberculosis Division of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Int J Tuberc Lung Dis 9(4):355–61
26. UICTMR (2010) Prise en charge de la tuberculose. Guide des éléments essentiels pour une bonne pratique, 6e édition, 116 p
27. Uplekar M, Juvekar S, Morankar S, et al (1998) Tuberculosis patients and practitioners in private clinics in India. Int J Tuberc Lung Dis 2(4):324–9
28. WHO (1996) Tuberculosis: the WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug-resistance surveillance. WHO Wkly Epidemiol Rec 71:281–8
29. WHO (2013) Global MDR-TB situation update 2013 [http://www.who.int/tb/challenges/mdr/en/ résumé en français : Principaux faits sur la tuberculose multirésistante actualisation http://www.who.int/tb/challenges/mdr/mdr\_tb\_2013\_update/fr/]
30. WHO (2013) Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 Global Report on Surveillance and Response, 58 p
31. WHO (2014) Global tuberculosis report, 171 p
32. WHO (2013) Global tuberculosis report, 306 p
33. WHO Europe (2011) Consolidated action plan to prevent and combat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region 2011–2015, 14 p
34. WHO 62nd World Health Assembly (2009) Prevention and control of multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. WHA62.15. 8th plenary 19 may 2009 meeting. Ministerial meeting of countries with a high burden of multidrug resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis and Beijing “Call for Action” on tuberculosis control and patient care
35. WHO (2011) Tuberculosis prevalence survey: a handbook, 305 p
36. WHO (2011) Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 Update. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva, Switzerland, 2011 ainsi que : OMS Principes directeurs à l’intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes mise à jour d’urgence pour 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Genève 2008.
37. WHO/UICTMR (2008) Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394
38. Wright A, Zignol M, Van Deun A, et al (2009) Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Lancet 373(9678):1861–73