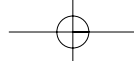


# La tuberculose à germes (multi) résistants

**2001**



**F.A.R.E.S.**



---

Ces recommandations sont une initiative du comité scientifique de l'Oeuvre Nationale Belge de Défense contre la Tuberculose et les Affections Respiratoires. La préparation du travail et l'élaboration du document ont été confiées à un groupe restreint : Dr M. Fauville-Dufaux, Prof. J. Prignot, Prof. W. Schandevyl, Dr M. Uydebrouck, Dr A. Van den Eeckhout, Dr. P. Van Vooren, Dr M. Wanlin.

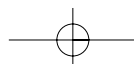
Ce document a été soumis aux autres membres du comité scientifique : Dr Y. Bonduelle, Prof. M. Demedts, Dr C. Gosset, Dr R. Peleman, Dr Y. Robience, Prof. R. Sergysels, Dr M. Toppet, Dr J-M Verstraeten, Prof. P. Vermeire, Prof. P. Bartsch.

Nous tenons à remercier le Prof. R. Colebunders, le Prof. A. Gyselen et le Prof. F. Portaels pour leurs avis constructifs.

Pour tout renseignement complémentaire s'adresser au Dr M. Wanlin, Directrice Médicale F.A.R.E.S., Rue de la Concorde 56 à 1050 Bruxelles, Tél. : 02/512.29.36, Fax : 02/512.32.73, e-mail. : maryse.wanlin@euronet.be

Bruxelles, juin 2001

*Prière de mentionner la source si vous utilisez ces recommandations dans le cadre de publications.*



# TABLE DES MATIÈRES

## DEFINITIONS

## ABREVIATIONS

## INTRODUCTION

## I. EPIDEMIOLOGIE

1. Morbidité et mortalité de la tuberculose
2. Importance du problème de la (multi)résistance aux médicaments antituberculeux

## II. MÉCANISMES DE DÉVELOPPEMENT DE LA RÉSISTANCE BACILLAIRE À L'ÉGARD DES MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

### 1. Les mutations au sein du génome de *M. tuberculosis*

- 1.1. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard de l'isoniazide
  - 1.1.1. Mode d'action de l'isoniazide sur les bacilles tuberculeux
  - 1.1.2. Mutations observées
  - 1.1.3. Caractéristiques phénotypiques associées à la résistance à l'isoniazide
- 1.2. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard de la rifampicine
  - 1.2.1. Mode d'action de la rifampicine sur les bacilles tuberculeux
  - 1.2.2. Mutations observées
- 1.3. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard du pyrazinamide
  - 1.3.1. Mode d'action du pyrazinamide sur les bacilles tuberculeux
  - 1.3.2. Mutations observées
- 1.4. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard de l'éthambutol
  - 1.4.1. Mode d'action de l'éthambutol sur les bacilles tuberculeux
  - 1.4.2. Mutations observées
- 1.5. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard des aminoglycosides
  - 1.5.1. Mode d'action des aminoglycosides sur les bacilles tuberculeux
  - 1.5.2. Modifications observées
- 1.6. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard de l'éthionamide
  - 1.6.1. Mode d'action de l'éthionamide sur les bacilles tuberculeux
  - 1.6.2. Mutations observées
- 1.7. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard des fluoroquinolones
  - 1.7.1. Mode d'action des fluoroquinolones sur les bacilles tuberculeux
  - 1.7.2. Mutations observées

### 2. La sélection des souches résistantes

- 2.1. Quantification des mutations
- 2.2. Modalités de la sélection
  - 2.2.1. Régimes thérapeutiques inadéquats

- 2.2.2. Adhésion thérapeutique déficiente
- 2.2.3. Malabsorption ou interactions médicamenteuses

### 3. Caractère pathogène des souches résistantes

### 4. Conclusions

## III. EXAMENS MICROBIOLOGIQUES DANS LE CADRE DE LA TUBERCULOSE (MULTI-RÉSISTANTE)

### 1. Prélèvements cliniques

- 1.1. Types de prélèvements
- 1.2. Envoi au laboratoire

### 2. Diagnostic bactériologique

- 2.1. Examen microscopique
- 2.2. Culture
- 2.3. Identification des mycobactéries à partir des cultures
- 2.4. Etude de la sensibilité des souches de *M. tuberculosis* aux médicaments antituberculeux (antibiogramme)
  - 2.4.1. Introduction
  - 2.4.2. Méthodes directes et indirectes
  - 2.4.3. Techniques
  - 2.4.4. L'antibiogramme en pratique courante
  - 2.4.5. Mesures de contrôle
- 2.5. Génotypage des mycobactéries de la tuberculose
- 2.6. Diagnostic sur échantillons cliniques par amplification d'acides nucléiques (PCR)
- 2.7. Examens bactériologiques de diagnostic et de suivi – Récapitulatif

## IV. PRÉVENTION DE LA TUBERCULOSE À BACILLES (MULTI)RÉSISTANTS

### 1. Introduction

### 2. Prévention de la résistance acquise

- 2.1. Polychimiothérapie antituberculeuse adéquate chez tous les patients atteints d'une tuberculose active
  - 2.1.1. Associations médicamenteuses
  - 2.1.2. Dosage des médicaments
  - 2.1.3. Durée du traitement
  - 2.1.4. Suivi du traitement en l'absence de (multi)résistance

### 2.2. Adhésion thérapeutique

### **3. Prévention de la résistance primaire**

- 3.1. Dépistage de la (multi)résistance primaire
- 3.2. Isolement

### **4. Mesures à prendre chez les sujets-contact de patients tuberculeux multirésistants**

- 4.1. En cas d'infection tuberculeuse
- 4.2. En cas de maladie tuberculeuse

### **5. Mesures organisationnelles**

## **V. TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE À BACILLES (MULTI)RÉSISTANTS**

### **1. Introduction**

### **2. Médicaments utilisables en cas de tuberculose (multi)résistante**

- 2.1. Selon leur activité et leurs effets collatéraux
  - 2.1.1. Activité bonne à modérée
  - 2.1.2. Activité modérée à faible
  - 2.1.3. Activité insuffisamment démontrée
- 2.2. Selon leur disponibilité et les modalités de remboursement en Belgique
  - 2.2.1. Disponibilité
  - 2.2.2. Modalités de remboursement

### **3. Schémas thérapeutiques en cas de tuberculose (multi)résistante**

- 3.1. Choix des médicaments
  - 3.1.1. Résultat de l'antibiogramme non encore connu
  - 3.1.2. En cas de multirésistance confirmée
  - 3.1.3. En cas de monorésistance ou polyrésistance confirmée
- 3.2. Durée du traitement en cas de (multi)résistance
- 3.3. Modalités d'administration en présence de (multi)résistance

### **4. Traitement chirurgical des patients multirésistants**

### **5. Suivi du traitement des patients (multi)résistants**

### **6. Conclusion**

## **RÉFÉRENCES**

### **ANNEXES**

Coordonnées de la F.A.R.E.S.  
Coordonnées des Inspections d'Hygiène

## DEFINITIONS

### Concentration critique

Concentration d'un médicament à laquelle la sensibilité de la bactérie observée *in vitro* correspond à une efficacité *in vivo* démontrée par des études expérimentales.

### Concentration minimale inhibitrice (CMI)

La plus petite concentration d'un antibiotique inhibant *in vitro* la croissance d'une souche déterminée.

### DOT

« Directly Observed Therapy »

Prise de médicaments sous supervision directe d'un personnel de santé ou d'un responsable formé à cet effet.

### DOTS

« Directly Observed Therapy Short Course » (1)

Stratégie proposée par l'OMS et comportant les 5 points suivants :

- Implication gouvernementale dans le programme national antituberculeux.
- Dépistage passif par examen direct des crachats chez les sujets suspects de tuberculose.
- Chimiothérapie de courte durée dans les tuberculoses pulmonaires à bacilloscopie positive, sous observation directe (DOT) au moins pendant la phase initiale du traitement.
- Fourniture régulière de tous les médicaments antituberculeux essentiels.
- Système de monitoring pour la supervision et l'évaluation du programme national.

### "Fingerprinting" ou géotypage

Détermination du profil génétique des souches mycobactériennes (habituellement par la méthode RFLP).

### Grappe ou « cluster »

Dans le contexte traité ici, groupe de souches ou de patients tuberculeux dont les bacilles tuberculeux ont le même profil génétique (fingerprint).

### Incidence de la tuberculose

Nombre de nouveaux cas de tuberculose active par an et par 100.000 habitants.

### Mutation

Changement brutal et persistant des caractéristiques héréditaires par modifications du génome bacillaire, soit ponctuelles (limitées au sein d'une paire de bases nucléotidiques), soit majeures (étendues à de larges séquences d'ADN).

### Prévalence de la tuberculose

Nombre de cas, nouveaux et anciens, par 100.000 habitants à une période donnée.

### Résistance

Caractéristique d'une souche résistant aux concentrations tissulaires généralement atteintes avec les doses usuelles d'un médicament.

Monorésistance (MoR)

Résistance à l'égard d'un seul médicament antituberculeux.

Polyrésistance (PoR)

Résistance à l'égard d'au moins deux médicaments antituberculeux, sans autre précision (2).

Multirésistance (MR)

Selon la définition de l'OMS, résistance au moins à l'égard de l'INH et de la RMP, les deux médicaments antituberculeux majeurs. C'est la forme la plus redoutable de polyrésistance (2).

(Multi)résistance primaire

Résistance qui concerne les germes d'un patient contaminé par des bacilles résistants d'emblée, et qui n'a jamais été traité par chimiothérapie (2).

(Multi)résistance acquise ou secondaire

Résistance qui concerne les germes isolés chez des sujets préalablement traités (pendant au moins un mois) par des médicaments antituberculeux. Elle résulte d'un traitement inadéquat, de dosages insuffisants, d'interruptions thérapeutiques (2).

Résistance naturelle

Résistance de toutes les souches d'une espèce à l'égard d'un antibiotique donné (par exemple : résistance de *M. bovis* au PZA).

Résistance additionnelle

Extension de la résistance acquise à un nouveau médicament par suite de l'adjonction isolée de ce dernier à un régime d'antibiotiques inopérant.

Résistance croisée

Résistance des germes à un ou plusieurs antibiotiques découlant de leur résistance à un autre antibiotique : elle est souvent due à un même mécanisme d'action des divers produits appartenant à la même classe chimique (par exemple, résistance croisée entre les diverses rifamycines, entre aminoglycosides, etc....)

RFLP

Polymorphisme de longueur des fragments de restriction, détecté par une méthode de biologie moléculaire. C'est une forme de génotypage.

Souches résistantes

Souches dont au moins 1% des bacilles se développent en présence de la concentration critique de l'antibiotique considéré.

Souches «sauvages »

Souches n'ayant jamais été en contact avec aucun antibiotique antituberculeux.

Virage

Passage d'un test tuberculinique négatif à un test positif au cours des deux années précédentes ; il traduit une infection tuberculeuse.

## ABREVIATIONS

### Associations

ATS	American Thoracic Society
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, USA)
FARES	Fondation contre les Affections Respiratoires et pour l'Education à la Santé
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONBDT	Oeuvre Nationale Belge de Défense contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (dénomination internationale : BELTA -Belgian Lung and Tuberculosis Association)
ONG	Organisation non-gouvernementale
UICTMR	Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
VRGT	Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding

### Médicaments antituberculeux

AMK	Amikacine
CAP	Capréomycine
CFL	Ciprofloxacine
CYC	Cyclosérine
EMB	Ethambutol
ETA	Ethionamide
FQ	Fluoroquinolones
INH	Isoniazide
KAN	Kanamycine
LFL	Lévofloxacine
OFL	Ofloxacine
PAS	Acide para-aminosalicylique
PTA	Prothionamide
PZA	Pyrazinamide
RIB	Rifabutine
RMP	Rifampicine
SM	Streptomycine
TA	Thioamides
THZ	Thioacétazone

### Nom de spécialité

Amukin®
Capastat®
Ciproxine®
Seromycin®
Myambutol®
Trecator®
-
Nicotibine®
Kanamytrex®
Tavanic®
Tarivid®
-
Ektebin® – Trevintix®
Tebrazid®
Mycobutin®
Rifadine®
-
-
-

### Formes de résistance

MR	Multirésistance
MoR	Monorésistance
PoR	Polyrésistance

### Autres

CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
DOT	Directly Observed Therapy
DOTS	Directly Observed Therapy Short Course
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique

## INTRODUCTION

La (multi)résistance bacillaire aux médicaments antituberculeux ne constitue pas jusqu'à ce jour un problème de santé publique majeur dans notre pays (3). En Europe de l'Est et dans beaucoup de pays du Tiers Monde par contre, le nombre de cas de tuberculose (multi)résistante augmente de façon alarmante depuis quelques années. Il en résultera inévitablement un risque accru pour les pays industrialisés.

C'est la raison pour laquelle le Comité scientifique de l'Oeuvre Nationale Belge de Défense contre la Tuberculose (ONBDT), a jugé utile de consacrer à ce problème une mise au point, qui comporte des recommandations pour les pneumologues, internistes, infectiologues, et microbiologistes. Une étroite collaboration entre ces disciplines est en effet essentielle pour permettre d'éviter l'extension des tuberculoses résistantes grâce à une prise en charge précoce et adéquate des patients.

# I. EPIDEMIOLOGIE

## 1. Morbidité et mortalité de la tuberculose

Selon les estimations de l'OMS (4), un tiers de la population mondiale était infectée par le bacille de Koch en 1990. Durant cette même année, 8 millions de cas de tuberculose ont été déclarés (dont 95% dans le Tiers Monde), et 3 millions de décès sont survenus du fait de cette maladie. Les prévisions vont dans le sens d'une détérioration de la situation. Toujours selon l'OMS, en l'an 2005, le nombre annuel de nouveaux cas de tuberculose dépassera les 10 millions et les 3,5 millions de décès seront atteints (5). C'est le Tiers Monde qui payera un lourd tribut à la tuberculose, particulièrement certaines régions d'Afrique et d'Asie, où l'épidémie de SIDA continue à se développer (5).

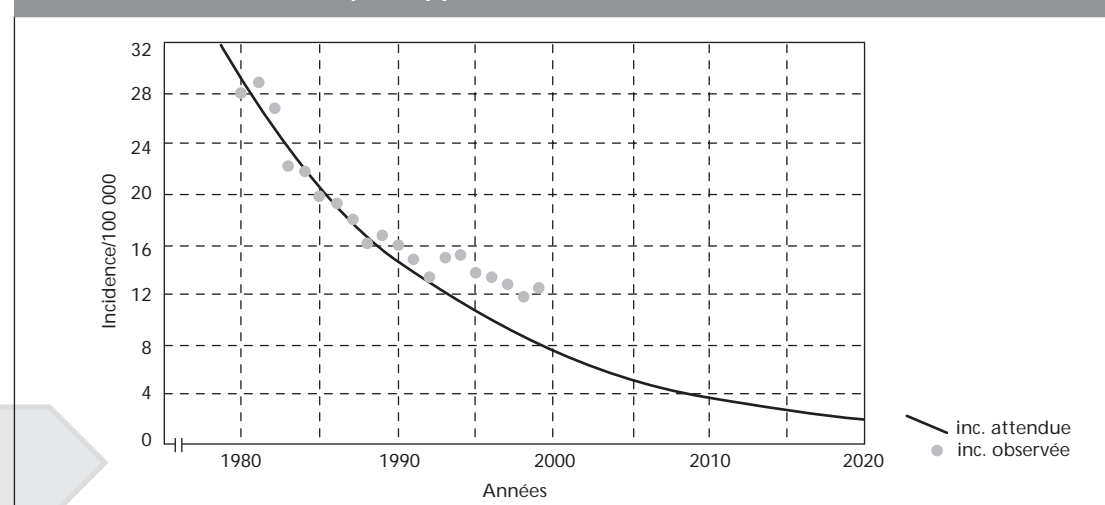
Depuis le début du XXe siècle la prévalence de la tuberculose a diminué régulièrement dans le monde occidental sauf pendant les années de guerre. Au cours de la décennie 80-90, de nombreux pays industrialisés ont enregistré, soit une stabilisation, soit une augmentation du nombre de cas de la maladie. Cette nouvelle tendance peut être expliquée, entre autres, par l'augmentation du nombre de malades tuberculeux provenant de régions à haute prévalence, par l'épidémie de SIDA, par la paupérisation dans certains quartiers urbains (6,7) et souvent par le relâchement de la lutte antituberculeuse.

Au cours des dernières années, la situation s'est particulièrement dégradée dans les pays de l'Europe de l'Est et notamment dans l'ancienne Union Soviétique (6) ; en 1997, l'incidence y était souvent proche ou supérieure à 50/100.000, alors que dans les pays de l'Europe de l'Ouest, elle était généralement inférieure à 20/100.000 (8).

Comme dans la plupart des pays industrialisés, l'incidence actuelle de la tuberculose en Belgique est influencée par la recrudescence de la maladie dans le Tiers Monde et dans l'Est de l'Europe (3). Après une longue période de décroissance, l'on a enregistré dans notre pays une augmentation de l'incidence de la tuberculose en 1993 et 1994. Depuis 1995, une tendance régressive est à nouveau constatée mais les incidences observées restent significativement supérieures aux valeurs attendues (calculées sur base des données de 1979 à 1989) (figure 1).

En 1998, 1.203 nouveaux cas de tuberculose ont été déclarés et 1.270 l'année suivante, ce qui correspond respectivement à une incidence de 11,8 et 12,4/100.000 (3).

Figure1: Evolution de l'incidence de la tuberculose en Belgique (1980-1999)  
par rapport aux valeurs attendues



## 2. Importance du problème de la (multi)résistance aux médicaments anti-tuberculeux

La (multi)résistance aux médicaments antituberculeux n'est pas un phénomène nouveau mais certains événements survenus au cours des dernières années ont focalisé l'attention sur ce problème. C'est le cas notamment des microépidémies de tuberculose multirésistante qui se sont développées dans plusieurs hôpitaux des Etats-Unis entre 1988 et 1991 et qui ont touché essentiellement des sujets infectés par le VIH, ainsi que certains membres du personnel (9-12). Le taux de mortalité enregistré parmi les sujets séropositifs pour le VIH était extrêmement élevé, de l'ordre de 70 à 90% (12). Le délai de diagnostic de la tuberculose multirésistante et le non-respect des règles d'isolement chez les sujets infectés par le VIH ont été incriminés pour expliquer la dissémination rapide et importante des bacilles tuberculeux multirésistants (12). Depuis lors, des épidémies du même type se sont déclarées, le plus souvent chez des patients atteints de SIDA, dans d'autres institutions aux USA [prisons (13-14), centres de traitement pour drogués (15) ou pour sans-abri], ainsi qu'en Europe et en Argentine (16-20).

Par ailleurs, la situation catastrophique connue par la ville de New York a également contribué à la prise de conscience du problème. En 1991, une étude a démontré que 33 % des cas de tuberculose déclarés étaient résistants au moins à l'égard d'un médicament antituberculeux et que 19% des cas étaient multirésistants (21). Le démantèlement des structures de lutte contre la tuberculose est un des éléments qui aurait contribué au développement d'une telle situation (19,21,22). Depuis plusieurs années des mesures drastiques y ont été prises, notamment l'instauration du traitement directement observé (DOT) en principe chez tous les tuberculeux, ce qui a eu pour conséquence de diminuer l'incidence de la tuberculose et la prévalence des cas multirésistants (23).

La haute prévalence de la tuberculose dans le milieu carcéral [5 à 10, voire 50 fois, supérieure à la moyenne nationale (24)] ainsi que l'augmentation des cas multirésistants ont interpellé les autorités de santé publique ainsi que de nombreuses organisations non gouvernementales. La situation dans les prisons de l'ex-URSS est devenue particulièrement grave. Une étude menée par la Croix Rouge à l'hôpital pénitentiaire central de Baku en Azerbaïdjan, a démontré que 89% des patients traités par des médicaments antituberculeux de première ligne ont conservé des examens bactériologiques positifs et ont donc développé une résistance. Par ailleurs, dans le cadre du programme instauré ultérieurement, 24% des souches se sont avérées multirésistantes (24). En 1990-91 dans le système carcéral new yorkais, 32% des souches testées étaient elles aussi résistantes au moins à l'INH et à la RMP (25).

Afin d'évaluer l'ampleur du problème de la (multi)résistance, Cohn *et al* (26) ont passé en revue 63 études réalisées entre 1985 et 1994. Il en ressort que le problème est plus important dans les pays/régions qui n'appliquent pas le DOTS (principalement dans le Tiers Monde) ou qui connaissent des difficultés d'approvisionnement en médicaments antituberculeux. L'importance du problème de la (multi)résistance est donc directement liée à la qualité du programme de lutte contre la tuberculose mis en place, du moins dans les pays en développement (26-28). Dans les pays occidentaux l'immigration en provenance des régions à risque peut être un facteur supplémentaire contribuant à augmenter le nombre de cas multirésistants (29).

En 1994, l'OMS en collaboration avec l'UICMTR a mis sur pied un réseau de surveillance de la résistance à quatre médicaments antituberculeux (INH, RMP, EMB, SM) en veillant à la stan-

standardisation des méthodes épidémiologiques et bactériologiques (29, 30). Dans un premier temps 35 pays y ont participé. Les résultats portant sur la période 1994-1997 étaient très variables d'un pays à l'autre (ce qui limite la signification des valeurs moyennes portant sur l'ensemble de ces pays). La résistance à l'égard d'au moins un antibiotique était en moyenne de 12,6% (primaire : 9,9%, acquise : 36%) et la prévalence de la multirésistance était de 2,2% (primaire : 1,4%, acquise : 13%) ; celle-ci était plus fréquente en ex-URSS (notamment dans les pays baltes), en Asie (Népal, Inde du Nord, Vietnam et Thaïlande), en République Dominicaine et en Argentine. La multirésistance aux médicaments antituberculeux a été mise en évidence dans tous les pays participants, ce qui démontre qu'il s'agit bien d'un problème mondial (29).

Les valeurs les plus basses de la MR se retrouvent dans les pays occidentaux : 0,6% en France en 1995 (31), 1% aux Pays-Bas en 1993-94 (32), 2,2% aux USA entre 1993 et 1996 (33) et 0,6% à 1,7% en Angleterre entre 1993 et 1996 (34).

Tableau 1 : Tuberculoses multirésistantes en Belgique  
1992 – 1999

Années	Cas positifs en culture	Cas MR (anciens et nouveaux)		Cas MR (nouveaux)	
	N	N	%	N	Incidence/100.000 habitants
1992	1.290	15	1,2	10	0,1
1993	1.266	17	1,3	10	0,1
1994	1.168	11	0,9	6	0,06
1995	832* (763)	9	1,1 (1,2)	4	0,04
1996	823* (750)	13	1,6 (1,7)	8	0,08
1997	841* (791)	16	1,9 (2,0)	11	0,1
1998	870* (834)	14	1,6 (1,7)	6	0,06
1999	919* (894)	20	2,2 (2,2)	18	0,2

\* après élimination des enregistrements doubles

() cas testés par antibiogramme

En Belgique, un système de surveillance de la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine a été établi par la FARES-VRGT en collaboration avec les laboratoires testant la sensibilité des souches tuberculeuses (3,35).

La prévalence de la **multirésistance** parmi les cas de tuberculose confirmés par culture pendant les années 1992 à 1999 a oscillé entre 0,9 et 2,2% (tableau 1). C'est en 1999 que le nombre le plus élevé (18) de nouveaux cas MR a été observé.

Au total, 73 cas de tuberculose multirésistante ont été mis en évidence de 1992 à 1999, ce qui correspond en moyenne à 9 nouveaux cas par an. Il s'agit le plus souvent de sujets de sexe

masculin (67%), âgés de moins de 35 ans (55%) et de nationalité étrangère (70%).

Parmi les 51 allochtones, 26 sont d'origine africaine ; ils se répartissent de manière équivalente entre le Maghreb et l'Afrique sub-saharienne . Les sujets d'origine européenne représentent plus d'un tiers des étrangers ; la plupart sont italiens ou turcs mais l'on constate au cours des dernières années une augmentation du nombre de cas en provenance de l'Europe de l'Est et de l'Europe Centrale. La moitié des sujets MR de nationalité étrangère (26/51) ont le statut de candidat réfugié ou vivent illégalement sur le territoire de la Belgique.

Les données anamnestiques ont permis de préciser le type de résistance pour 64 des 73 cas. Parmi ceux-ci, 41 (soit 64%) ont développé une multirésistance acquise à la suite de la prise inadéquate de médicaments antituberculeux et 23 (36%) n'ayant jamais été traités auparavant, ont été contaminés par un patient porteur de bacilles MR (multirésistance primaire). Jusqu'à présent, la source de contamination a pu être déterminée dans 8 cas sur 23 ; il s'agit d'un membre de la famille (5 cas/8), d'un patient hospitalisé dans le même service (2 cas), et d'un voisin (1 cas). Ces patients MR contaminés et contamineurs forment 7 clusters (6 de 2 personnes et 1 de 3 personnes), dont 5 ont été confirmés par RFLP.

Tableau 2. Résistance globale\* à l'INH ou à la RMP  
Belgique - 1995 à 1999

Années	Cas testés par antibiogramme	Résistance globale			
		INH		RMP	
	N	N	%	N	%
1995	763	32	4,2	14	1,8
1996	750	47	6,3	21	2,8
1997	791	84	10,6	19	2,4
1998	834	65	7,8	16	1,9
1999	894	68	7,6	23	2,6

\* primaire et acquise réunies

Les données concernant la **résistance globale à l'INH et à la RMP** sont exposées dans le tableau 2.

La résistance globale à l'INH (primaire et acquise réunies) a augmenté entre 1995 et 1999 ; elle est passée de 4,2% à 7,6%. Cette tendance à la hausse justifie une attention soutenue. Le problème est plus fréquent chez les allochtones chez qui la résistance à l'INH est de l'ordre de 6% en 1999 versus 3% dans la population autochtone.

En dehors de la MR, la résistance à la RMP est peu fréquente ; elle concerne en moyenne 0,5% (0,2 -1,1) des cas testés par antibiogramme.

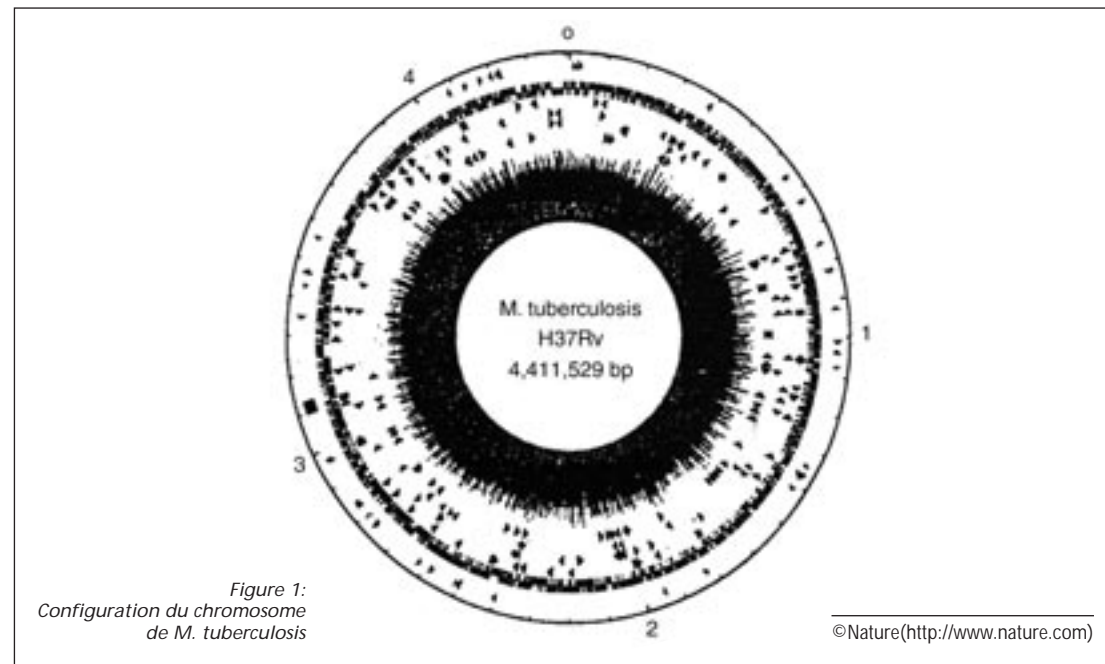
## II. MÉCANISMES DE DÉVELOPPEMENT DE LA RÉSISTANCE BACILLAIRE À L'ÉGARD DES MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

Les souches bacillaires " sauvages ", c'est-à-dire celles qui n'ont jamais été en contact avec un médicament antituberculeux, sont globalement sensibles à l'égard des produits utilisés en clinique pour le traitement de la tuberculose (INH, RMP, PZA, EMB, aminoglycosides, fluoroquinolones, etc...).

Le développement d'une résistance au sein de ces populations résulte de l'action combinée de deux phénomènes : les mutations spontanées dans le chromosome de *M. tuberculosis* suivies de la sélection des mutants par une chimiothérapie inadéquate.

### 1. Les mutations au sein du génome de *M. tuberculosis*

Depuis peu, les méthodes de génie génétique ont permis de préciser la constitution moléculaire de *M. tuberculosis* dont le chromosome unique circulaire, formé d'ADN, comporte plus de 4.000 gènes différents et plus de 4.400.000 paires de bases (figure 1).



Plusieurs facteurs expliquent la résistance naturelle du bacille tuberculeux à l'égard de nombreux antibiotiques :

- Le caractère hydrophobe de son enveloppe cellulaire qui agit comme barrière de perméabilité.
- La présence dans le bacille d'enzymes capables de modifier certains médicaments, notamment par hydrolyse.
- L'existence de nombreux systèmes d'excrétion potentiellement capables d'assurer une « élimination des médicaments » hors du bacille (36).

Les modes d'action ainsi que les gènes-cible des principaux médicaments antituberculeux ont

pu être mis en évidence. Les mutations survenant au niveau des gènes-cible permettent aux bacilles d'échapper à l'action des médicaments et les rendent résistants.

La mutation est un phénomène spontané qui concerne de très rares unités bacillaires. Elle ne résulte donc pas du contact du bacille avec les produits antituberculeux : ces derniers n'ont pas d'effet mutagène, contrairement à ce que certains auteurs avaient soupçonné jadis.

La multirésistance ne résulte pas d'une mutation spécifique, mais bien de mutations séquentielles survenant au niveau des gènes-cible des divers médicaments concernés (37,38).

Contrairement à ce que certains avaient cru, la co-infection tuberculose-VIH n'a pas d'effet mutagène sur le bacille de Koch. La fréquence particulière de la résistance microbienne dans certains groupes de sujets doublement infectés doit donc trouver une autre explication (39, 40).

Les principales mutations intervenant dans la résistance aux médicaments antituberculeux sont résumées ci-après (38, 41-45).

### 1.1. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard de l'isoniazide (INH) (46-48)

#### 1.1.1. Mode d'action de l'INH sur les bacilles tuberculeux

A l'opposé de beaucoup d'autres médicaments antituberculeux, l'activité antibactérienne de l'INH se limite essentiellement au complexe *M. tuberculosis*. Il semble agir selon divers mécanismes dont l'inhibition de la synthèse des acides mycoliques est la plus connue. Après oxydation de l'INH par le système catalase-peroxydase, le produit intermédiaire (peut-être l'acide isonicotinique) inhibe l'activité de l'enoylACP réductase impliquée dans la biosynthèse des acides mycoliques de la paroi mycobactérienne. L'INH est donc une " prodrug ", qui agit en inhibant la synthèse d'acide mycolique.

#### 1.1.2. Mutations observées

Dans 42-58% des cas, on observe une mutation ponctuelle (concernant une paire de bases nucléotidiques) ou moins souvent une délétion (disparition d'une large séquence de l'ADN) au niveau du gène *katG* (codon 315), qui code pour l'enzyme catalase-peroxydase. Cette anomalie empêche la génération du produit intermédiaire actif de l'INH. La résistance peut résulter de mutations en une ou plusieurs étapes.

Dans 21-34% des cas, on observe une modification du gène *inhA*, qui normalement code pour l'enzyme enoylACP réductase. Il s'agit le plus souvent d'une expression accrue de l'activité de ce gène, et donc d'une synthèse accrue de l'enzyme, qui permet une meilleure biosynthèse de l'acide mycolique : cette anomalie du gène *inhA* correspond généralement à de faibles niveaux de résistance à l'INH, croisée avec une résistance à l'éthionamide (ETA). Cette modification empêcherait la fixation de l'INH à la réductase.

Ces mutations se retrouvent à des fréquences très variables selon l'origine géographique des souches résistantes (44).

Dans certains bacilles résistants, on observe des mutations sur les deux sites (*katG* et *inhA*).

Dans d'autres bacilles résistants (10-20%), aucun des deux sites *katG* et *inhA* n'est altéré, ce qui suggère l'existence d'autres mécanismes de résistance.

On a décrit des modifications d'un troisième gène, l'*ahpC*, qui code pour l'alkyl-hydroperoxyde-réductase C, dont le rôle dans la résistance n'est pas évident.

D'autres gènes font l'objet d'investigations : *kasA*, *ceoA*, *oxyR* et celui codant pour les malate-déhydrogénases. Finalement, il est possible qu'un gène ou un couple de gènes ait des modes d'action multiples.

#### 1.1.3. Caractéristiques phénotypiques associées à la résistance à l'INH

Les souches résistantes à l'INH se différencient des souches sensibles par les caractéristiques suivantes :

- Diminution de la virulence pour les cobayes, non extrapolable à l'homme (le gène *katG* est un facteur de virulence).

- Perte de l'activité catalasique.
- Réduction ou perte de la capacité de synthèse du " cord factor " .
- Allongement du temps de multiplication.

## 1.2. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard de la rifampicine (RMP)

### 1.2.1. Mode d'action de la RMP sur les bacilles tuberculeux.

L'ARN polymérase-ADN dépendante assure la transcription de l'ARN messager nécessaire à la synthèse des protéines. La RMP en se fixant à l'ARN polymérase bloque l'action de cette dernière.

### 1.2.2. Mutations observées

Dans plus de 97% des isolats cliniques résistants, on observe de multiples (35) types de mutations ponctuelles (« missense mutation », c.à.d. un transfert d'acides au sein du gène) au niveau d'une région de 81 paires de bases du gène *rpoB* qui code pour la sous-unité  $\beta$  de l'ARN polymérase. Les mutations s'opposent à la fixation de la RMP sur sa cible. Elles entraînent d'emblée une résistance élevée (« single step »). Deux des mutations (His 526 → Tyr et Ser 331 → Leu) sont responsables des deux tiers des résistances.

Il n'y a pas de regroupement des différents types de mutations selon l'origine géographique des souches (38).

## 1.3. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard du pyrazinamide (PZA)

### 1.3.1. Mode d'action du PZA sur les bacilles tuberculeux

La pyrazinamidase des bacilles sensibles transforme le PZA (prodrug) en acide pyrazinoïque, qui est apparemment la molécule active. Celle-ci agirait par elle-même, ainsi qu'en abaissant le pH au sein du bacille. Les cibles du PZA pourraient être les voies métaboliques de la nicotinamide adénine dinucléotide (NAD).

### 1.3.2. Mutations observées

Le gène *pncA* serait impliqué dans la résistance, liée à la perte de la pyrazinamidase.

## 1.4. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard de l'éthambutol (EMB)

### 1.4.1. Mode d'action de l'EMB sur les bacilles tuberculeux

Il n'est pas encore déterminé avec certitude : diverses hypothèses ont été avancées, notamment l'inhibition de la biosynthèse de l'arabinogalactan et du lipoarabinomannan des parois cellulaires.

### 1.4.2. Mutations observées

On a pu cloner une région de gènes non contigus (*emb Operon*) qui pourrait coder pour la cible de l'EMB (49). Les gènes *emb A,B,C* qui codent pour l'arabinylosyltransférase, sont atteints dans 47-65% des souches résistantes.

## 1.5. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard des aminoglycosides

### 1.5.1. Mode d'action des aminoglycosides sur les bacilles tuberculeux (48)

Les aminoglycosides se fixent sur les ribosomes bactériens et inhibent ainsi la synthèse des protéines.

### 1.5.2. Modifications observées

Les mutations sont du type « missense mutation »: les plus fréquentes (52-59%) sont observées au niveau du gène *rpsL* qui code pour la protéine ribosomiale S12.

On note également des perturbations au niveau du gène *rrs* avec action sur le r ARN S16, qui interagit avec la protéine S12 (8-21%).

Dans un quart à un tiers des souches résistantes, il n'y a pas de mutation au niveau de ces deux sites. On suppose donc qu'un autre mécanisme est responsable de la résistance, souvent de faible niveau, par exemple une altération de la perméabilité de l'enveloppe du bacille.

Enfin, les aminoglycosides peuvent être inactivés par des enzymes bactériennes (acétyltransférase, phosphotransférase, nucléotidyltransférase), elles-mêmes codées par certains gènes.

## **1.6. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard de l'éthionamide (ETA)**

### 1.6.1. Mode d'action de l'ETA sur les bacilles tuberculeux

Il semble agir au niveau de la paroi des cellules mycobactériennes en inhibant la synthèse des acides mycoliques. Il entraînerait aussi la perte de l'acido-résistance.

### 1.6.2. Mutations observées

Des mutations au niveau du gène *inhA* confèrent une résistance faible à l'INH et une résistance à l'ETA.

## **1.7. Mutations liées à la résistance du bacille tuberculeux à l'égard des fluoroquinolones (FQ)**

### 1.7.1. Mode d'action des FQ sur les bacilles tuberculeux

Les FQ inhibent l'ADN gyrase, codée par les gènes *gyrA* et *gyrB*. Cette ADN gyrase est essentielle pour la réplication de l'ADN dont la structure spatiale est modifiée par les FQ.

### 1.7.2. Mutations observées

La résistance des mycobactéries aux FQ est un processus à étapes multiples (mutations au niveau de *gyrA*, *gyrB* et du gène de la pompe responsable de l'élimination des médicaments par les bactéries).

La résistance aux FQ peut se développer rapidement, après trois semaines seulement de chimiothérapie (50).

## **2. La sélection des souches résistantes**

### **2.1. Quantification des mutations**

La fréquence des mutations spontanées génératrices de résistance au sein des populations bacillaires " sauvages " est minime et varie selon les médicaments antituberculeux. Elle concerne environ :

- 1/10<sup>5</sup> à 1/10<sup>6</sup> divisions cellulaires pour l' INH
- 1/10<sup>8</sup> pour la RMP
- 1/10<sup>4</sup> pour le PZA
- 1/10<sup>3</sup> pour l' EMB
- 1/10<sup>7</sup> à 1/10<sup>8</sup> pour la CFL

Les mutations spontanées conduisant à l'apparition de la résistance à l'égard d'un agent antibactérien sont différentes et indépendantes de celles conduisant à la résistance à l'égard d'un autre agent.

Le risque de voir se développer simultanément dans le même bacille une résistance à l'égard de deux agents est donc infime et est égal au produit du nombre de divisions cellulaires nécessaires pour permettre la mutation pour chacun des deux produits concernés (RMP =  $10^8$  ; INH =  $10^6$  ; RMP + INH =  $10^{8+6}$  c.à.d  $10^{14}$  ).

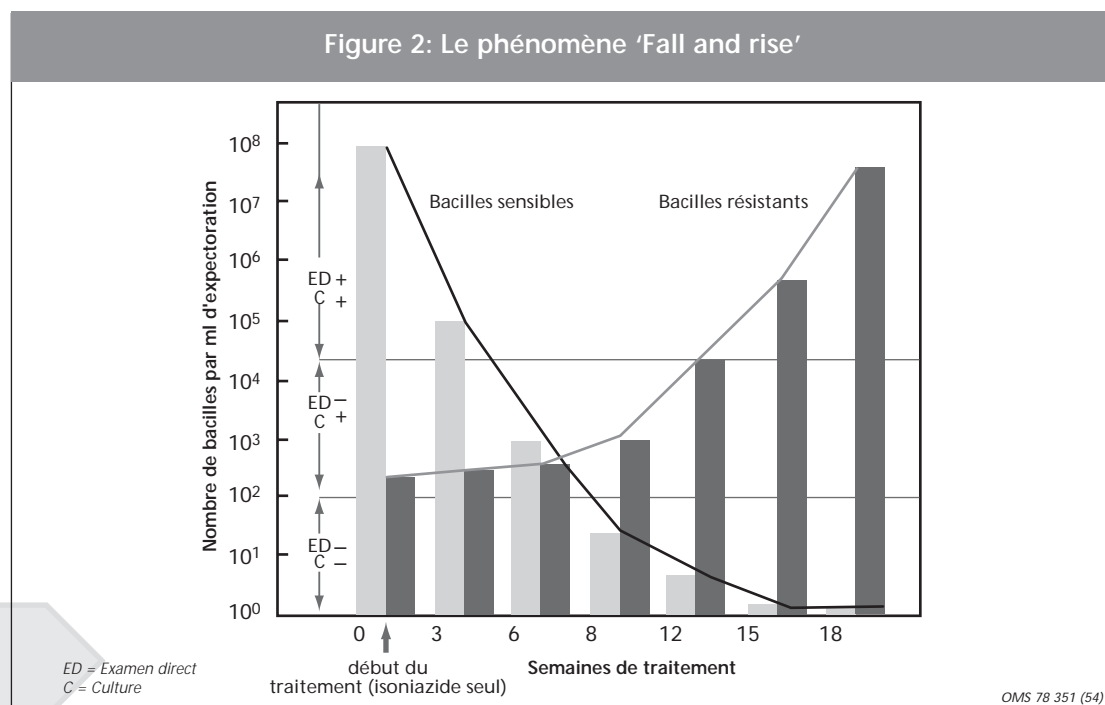
La fréquence nettement plus faible des mutations spontanées conduisant à la résistance à la RMP est invoquée pour expliquer la rareté de la monorésistance à ce médicament. La résistance à la RMP ne s'observe pratiquement pas (en dehors de l'infection par le VIH) en l'absence d'une résistance concomitante à l'INH (39, 40, 51, 52).

## 2.2. Modalités de la sélection

Une souche bactérienne peut devenir cliniquement résistante par suite de la sélection des mutants. Celle-ci résulte de diverses causes :

### 2.2.1. Régimes thérapeutiques inadéquats

Dans les **lésions actives** bien perfusées et oxygénées, par exemple les cavernes, le nombre de bacilles en multiplication rapide (c.à.d. en 18 à 24 h) est considérable ( $10^9$ ) et suffisant pour permettre l'apparition de mutations dans un nombre non négligeable de bacilles. Une *monothérapie* (par exemple à l'INH) élimine les germes sensibles à ce médicament et permet la prolifération des germes qui lui sont résistants (53). C'est le mécanisme de sélection qui est responsable du phénomène de "fall and rise" (54) observé chez les patients au cours des trois premiers mois d'une monochimiothérapie et plus rapidement encore in vitro en milieu liquide. Il comporte une diminution initiale de la concentration bacillaire, suivie d'une ré-augmentation. La chute répond à la diminution des bacilles sensibles et la ré-augmentation à la prolifération des bacilles résistants (figure 2).



Si l'on administre *simultanément deux médicaments* (par exemple, INH et RMP) à un patient porteur d'une population bacillaire sauvage, les rares mutants spontanément résistants à l'INH seront éliminés par la RMP et les rares mutants spontanément résistants à la RMP par l'INH. Dans les cavernes il n'y a pratiquement jamais  $10^{14}$  bacilles et par conséquent, pas de mutants spontanément résistants à la fois à l'INH et à la RMP ; la bithérapie permet donc une élimination (quasi) totale des bacilles métaboliquement actifs (55).

Il y a toutefois des circonstances où la population bacillaire des lésions n'est pas globalement sensible à l'ensemble des médicaments antituberculeux. Il en est ainsi dans les cas de résistance primaire et dans les échecs et rechutes d'un primo-traitement, où les germes ont développé une résistance acquise.

En présence d'une flore bactérienne résistante à l'INH, l'administration d'une bithérapie INH + RMP équivaut à une monothérapie à la RMP et sélectionne les germes résistants à ce produit : il y a donc une résistance additionnelle au deuxième médicament, et création d'une multirésistance malgré une bithérapie INH + RMP.

En cas de flore bactérienne initialement poly- ou multirésistante le même phénomène de résistance additionnelle survient quand on n'introduit qu'un seul produit encore actif lors d'une modification thérapeutique.

Toute autre est la situation dans les **infections tuberculeuses asymptomatiques**, où le nombre d'unités bacillaires viables est si faible que le risque d'y voir apparaître des mutations est minimal. Le danger de sélection de germes " mutés " par une monothérapie " préventive " est donc quasi nul, et par le fait même celui d'une résistance acquise (55).

### 2.2.2. Adhésion thérapeutique déficiente

Une mauvaise adhésion du patient à un traitement même correctement prescrit peut elle aussi entraîner la sélection de germes résistants. Cette non-compliance est sans doute plus fréquente chez des sujets infectés par le VIH. Elle peut être invoquée pour expliquer la fréquence particulière des résistances chez ceux d'entre eux atteints de tuberculose.

Les modalités de non-adhésion sont, soit une interruption totale ou sélective des médicaments, soit la prise d'un ou de plusieurs produits à des doses insuffisantes.

### 2.2.3. Malabsorption ou interactions médicamenteuses

On voit des échecs et même l'apparition de résistances, dans une minorité de cas où les médicaments ont été pris correctement.

Une **malabsorption sélective** de certains médicaments peut entraîner des taux sériques insuffisants, susceptibles de favoriser la sélection de germes résistants à l'égard des autres antibiotiques co-administrés.

Ce phénomène observé initialement chez les séropositifs pour le VIH et attribué à l'entéropathie du SIDA (qui interfère sur la résorption de la RMP) se retrouve également chez certains sujets séronégatifs, à évolution défavorable malgré une sensibilité initiale des germes à l'égard de tous les médicaments (56-60).

Certaines **préparations génériques** ne répondant pas aux exigences de la pharmacopée, peuvent également être responsables d'une mauvaise résorption de la RMP (61). Elles pourraient avoir été administrées aux patients avant leur entrée en Belgique. Il faut en tenir compte chez les patients originaires du Tiers Monde.

Enfin, on sait que la prise simultanée de **neutralisants de l'acidité gastrique** perturbe la résorption de certains antibiotiques, notamment la rifampicine et la ciprofloxacine. Chez les

séropositifs, la prise simultanée de certaines médications (par exemple, antimycosiques ou antiprotéases) peut interférer avec les taux sériques des médicaments antituberculeux (62).

### 3. Caractère pathogène des souches résistantes

La persistance du caractère pathogène des souches (multi)résistantes est prouvée par l'existence de micro-épidémies de tuberculose dans l'entourage de patients (multi)résistants, où les germes des cas contaminés ont le même profil génétique que ceux du cas-index. Citons à titre d'exemple la dissémination de souches résistantes au moins à quatre médicaments (sous-types  $W_1$  et  $W_2$ , porteurs de mutations sur les loci *katG*, *rpsL* et *rpoB*) à New York et dans d'autres villes des Etats-Unis (63).

### 4. Conclusions

Les mécanismes de développement de la résistance sont identiques pour la mono-, la poly- et la multirésistance. Il s'agit toujours d'une sélection et d'une prolifération de mutants spontanément résistants par suite d'erreurs thérapeutiques.

Les causes de loin les plus fréquentes de (multi)résistance sont éliminées si l'on recourt à un traitement bien choisi, et directement supervisé. En présence d'échecs ou de rechutes survenant malgré ces précautions, un dosage des taux sériques des médicaments s'impose pour déceler une éventuelle malabsorption ; malheureusement il n'est pas possible de l'obtenir en routine dans notre pays.

La résistance s'installe lentement et, de ce fait, constitue une sorte de bombe à retardement. La résistance acquise favorisée par un traitement inadéquat peut se manifester après un délai de plusieurs semaines, mois ou années. Les germes résistants peuvent à leur tour provoquer une infection latente chez un sujet nouvellement contaminé et, souvent plusieurs années plus tard, une tuberculose pulmonaire contagieuse (résistance primaire). Le taux des résistances primaires augmente donc avec retard par rapport à celui des résistances acquises. Chez les sujets infectés par le VIH, tous ces délais sont raccourcis.

Quand dans un pays, le programme de lutte contre la tuberculose est efficacement appliqué, on voit décroître d'abord le taux des résistances acquises, et en un deuxième temps seulement celui des résistances primaires (64).

Seule l'application prolongée d'une politique de chimiothérapie adéquate à l'ensemble des tuberculeux de la planète pourra éviter l'extension de la (multi)résistance et prévenir le retour à une situation épidémiologique encore plus incontrôlable qu'avant l'ère de l'antibiothérapie.

### III. EXAMENS MICROBIOLOGIQUES DANS LE CADRE DE LA TUBERCULOSE (MULTI-RÉSISTANTE)

Le rôle du laboratoire est essentiel pour obtenir la confirmation bactériologique d'un diagnostic clinique et radiologique de tuberculose, grâce à l'isolement et à l'identification de l'agent étiologique de la maladie. L'étude *in vitro* de la sensibilité des germes isolés par culture à l'égard d'agents antituberculeux (plus spécifiquement l'INH et la RMP), permet souvent d'adapter la thérapeutique avant que la résistance n'apparaisse cliniquement. Enfin, le suivi bactériologique est fondamental pour apprécier les résultats du traitement.

#### I. Prélèvements cliniques

##### 1.1. Types de prélèvements

Les prélèvements destinés à établir le diagnostic et la sensibilité initiale des bacilles doivent avoir lieu avant toute chimiothérapie.

En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire, on pratique un examen d'expectorations. Il est recommandé d'envoyer au laboratoire des expectorations matinales fraîches (5-10 ml) recueillies 3 jours successifs dans des récipients stériles à usage unique, à large ouverture, munis d'un couvercle à fermeture étanche et portant clairement les nom et prénom du patient.

En l'absence de crachats, l'analyse s'effectuera sur 3 expectorations induites par aérosolisation de solution hypertonique stérile de NaCl à 5 % ou sur 3 prélèvements obtenus à jeun, au lever, par tubage gastrique. En cas d'échec, on peut recourir à une fibroscopie bronchique avec aspiration dirigée ou lavage bronchique (2 x 20 ml). Le choix de la méthode dépendra des possibilités (patients ambulants ou hospitalisés) et du degré d'urgence (suspicion ou non de (multi)résistance). **Au cours du recueil des échantillons, le personnel médical veillera particulièrement à se protéger, à éviter la contamination du lieu de prélèvement et, ultérieurement, à désinfecter le matériel utilisé suivant les modalités recommandées (65).**

En cas de tuberculose extrapulmonaire, la recherche de *M. tuberculosis* s'effectue sur tout type de prélèvement adéquat : épanchement pleural (sur héparine et non sur EDTA), première urine matinale (3x), liquide céphalo-rachidien, biopsie, pus ganglionnaire ou d'abcès froid, etc...

En présence de lésions pulmonaires étendues et chez les sujets VIH (+), l'examen des urines peut se justifier en plus de l'analyse des échantillons respiratoires, vu l'association possible des deux localisations.

Les échantillons doivent être de bonne qualité et suffisamment abondants; en effet, les mycobactéries sont inégalement réparties dans les produits pathologiques et relativement peu nombreuses.

##### 1.2. Envoi au laboratoire

Les échantillons doivent être envoyés sans délai au laboratoire. Si ce n'est pas possible, ils seront conservés à + 4°C. Il est recommandé d'emballer les récipients contenant les échantillons de façon à garantir l'étanchéité du paquet (sac en plastique) et à éviter l'écrasement ou le bris, surtout lors d'envois postaux.

## 2. Diagnostic bactériologique

Les techniques bactériologiques classiques mises en œuvre comprennent l'examen microscopique direct des échantillons, leur mise en culture, l'identification de la mycobactérie en croissance, puis la détermination de sa sensibilité aux divers agents antituberculeux (66). En cas de suspicion de tuberculose multirésistante, on utilisera préférentiellement un système de culture permettant la détection rapide de la croissance bactérienne et une technique d'identification empruntée à la biologie moléculaire (67). La détection directe d'acides nucléiques de *M. tuberculosis* dans les échantillons cliniques par extraction d'ADN ou d'ARN suivie de l'amplification, sans mise en culture préalable (cfr 2.6.), ne peut pas remplacer la culture dont la sensibilité est meilleure et le coût plus réduit.

### 2.1. Examen microscopique

L'examen microscopique permet d'examiner les frottis d'échantillons cliniques, après coloration ad hoc (Ziehl ou auramine) pour rechercher la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) ou fluorescents et les y dénombrer. Il est simple, rapide et peu coûteux mais il manque de spécificité et de sensibilité. L'examen microscopique ne permet pas, en effet, de différencier *M. tuberculosis* des autres mycobactéries, l'acido-alcoolo-résistance et la fluorescence étant des caractéristiques de toutes les espèces du genre *Mycobacterium*. D'autre part, il faut plus de 10.000 bacilles par ml de produit pathologique (68, 69) pour que l'examen microscopique soit positif.

La positivité est généralement quantifiée de une à quatre croix en fonction du nombre de bacilles observés par champ microscopique (68). Si l'on ne trouve qu'un ou deux bacilles par lame, l'examen doit être considéré comme douteux, et dès lors être contrôlé sur un nouvel échantillon.

**Le résultat d'un examen microscopique positif doit être rapporté au clinicien endéans les 24 heures qui suivent le recueil de l'échantillon clinique (67) car il traduit un degré élevé de contagiosité du patient et conditionne les décisions médicales en matière de traitement et d'isolement.**

### 2.2. Culture

**La culture est le moyen le plus sûr d'établir le diagnostic.** Elle est beaucoup plus sensible que l'examen microscopique puisqu'elle est positive même quand le nombre de mycobactéries ne dépasse pas 100 par ml d'échantillon (70). Elle requiert une décontamination et une fluidification préalables des produits cliniques. Les échantillons décontaminés sont ensuite ensemencés sur des milieux de culture spécifiques pour les mycobactéries.

On utilisera de préférence des milieux liquides (Middelbrook 7H9) associés à une lecture automatisée de la croissance mycobactérienne plutôt que des milieux solides à base d'œuf coagulé (Löwenstein-Jensen, Ogawa) ou à base d'agar (Middelbrook 7H10 et 7H11) sur lesquels la croissance mycobactérienne n'apparaît qu'après 3 à 4 semaines.

Les techniques de culture en milieu liquide développées au cours des dernières années permettent, dans la plupart des cas, de raccourcir environ de moitié le temps nécessaire à la mise en évidence de la croissance bactérienne. Elles ont d'autre part une sensibilité plus grande que les cultures sur milieux solides conventionnels (71,72). La plupart des systèmes sont automatisés et permettent également d'étudier la sensibilité des souches isolées aux divers médicaments antituberculeux (72) en une dizaine de jours. Parmi les systèmes actuellement les plus

utilisés, citons le Bactec 460 TB (73) qui effectue une détermination radiométrique de la croissance mycobactérienne, les tubes MGIT (74), le Bactec MGIT 960 (75), le Bactec 9000 (76) permettant une détection fluorimétrique de la croissance et le MB/BacT (77) faisant appel à une méthode colorimétrique. Dans ces systèmes automatisés, la lecture de la croissance bactérienne est liée à l'augmentation du CO<sub>2</sub> ou à la diminution de la concentration en O<sub>2</sub> dans le flacon de culture, suite au métabolisme bactérien.

**En ensemençant à la fois des milieux solides et liquides, on arrive finalement à une meilleure sensibilité.**

En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire, si l'examen direct est positif, deux expectorations ou sécrétions d'origine respiratoire recueillies à un jour d'intervalle sont mises en culture. En cas d'examen direct négatif, trois expectorations sont ensemençées.

### 2.3. Identification des mycobactéries à partir des cultures

L'identification des mycobactéries en croissance est importante pour différencier les mycobactéries non tuberculeuses de celles appartenant au complexe *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*). Toute culture de diagnostic montrant la présence de mycobactéries doit donc faire l'objet d'une identification dont le résultat sera communiqué rapidement au clinicien.

Les méthodes classiques d'identification des cultures en milieu solide déterminent les propriétés culturales (rapidité de croissance, production de pigments avec épreuve de photo-induction et croissance à différentes températures), la capacité de pousser sur milieux contenant diverses substances inhibitrices (comme l'hydrazide de l'acide thiophène-2 carboxylique), ainsi que la production de certaines enzymes (catalase, nitratase) et de substances chimiques (niacine) retrouvées dans les milieux de culture (68). Ces méthodes sont assez lentes car elles nécessitent la croissance des mycobactéries.

En cas de cultures en milieu liquide, on utilisera les techniques rapides et spécifiques d'identification telles que l'hybridation avec des sondes oligonucléotidiques ou les techniques d'amplification d'acides nucléiques.

Ces méthodes de biologie moléculaire, rapides et très spécifiques, peuvent s'effectuer sur des cultures liquides en début de croissance, ce qui permet encore un gain de temps dans le diagnostic (78, 79). Utilisées sur des cultures en milieu liquide ou sur des suspensions de bactéries préparées à partir de cultures sur milieu solide, elles sont très sensibles et ont dans certaines publications une spécificité de 100% (80).

#### **Hybridation avec des sondes oligonucléotidiques**

*Les sondes Accuprobe de Gen Probe permettent l'identification des mycobactéries du complexe *M. tuberculosis* en 2 heures (81, 82). Ces sondes sont des oligonucléotides (simples brins d'ADN) marqués par un ester d'acridinium chimioluminescent. Elles sont spécifiques de certaines espèces mycobactériennes s'hybridant sur des régions caractéristiques de leur ARN ribosomal.*

*Le test n'a pas une sensibilité suffisante pour permettre une détection à partir des échantillons cliniques ; il doit être effectué sur des cultures. Toutefois, l'utilisation conjointe d'un système de culture rapide en milieu liquide et des sondes Accuprobe pour l'identification des*

mycobactéries permet de raccourcir de façon appréciable (c.à.d de 2-3 semaines) le temps nécessaire au diagnostic (78, 79). L'association Bactec-Accuprobe permet notamment d'effectuer en 14 jours le diagnostic de nombreux cas de tuberculose à examen microscopique négatif.

### **Amplification d'acides nucléiques**

Plusieurs techniques d'identification rapide des mycobactéries cultivées en milieu solide et en milieu liquide s'effectuent par PCR (Polymerase Chain Reaction). Conçue en 1985 (83), la PCR consiste en l'amplification d'un fragment d'ADN particulier du génome bactérien à l'aide d'une enzyme thermostable (la Taq polymérase) et d'amorces oligonucléotidiques spécifiques encadrant la séquence cible. Le fragment d'ADN amplifié peut être mis en évidence par électrophorèse en gel d'agarose (PCR's "maison"), par hybridation inverse sur des sondes nucléotidiques spécifiques (84, 85) (test Inno-Lipa-Mycobacteria) (86), par séquençage (87) ou par analyse du profil de fragments de restriction (PRA) (88).

## **2.4. Etude de la sensibilité des souches de *M. tuberculosis* aux médicaments antituberculeux (antibiogramme)**

### 2.4.1. Introduction

Les souches sauvages ont généralement un degré uniforme de sensibilité vis-à-vis de chaque antibiotique. Cette sensibilité est caractérisée par la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'isolat, soit la plus petite concentration d'antibiotique inhibant sa croissance. Toutes les souches sauvages ont des CMI très semblables pour un antibiotique donné. Dans ces mêmes populations bacillaires, il y a une proportion de mutants résistants apparus spontanément (dont la fréquence varie de  $1/10^3$  à  $1/10^8$  selon les antibiotiques). Un isolat de *M. tuberculosis* résistant à un antibiotique contient une proportion de mutants résistants de loin supérieure à celle d'une souche sauvage. Sa CMI est également beaucoup plus élevée.

L'étude de la sensibilité des isolats de *M. tuberculosis* a pour but de déterminer la proportion de bacilles résistant à chaque antibiotique dans la population bactérienne isolée chez le patient. Si cette proportion dépasse 1%, la souche est considérée comme résistante à l'agent antituberculeux. La concentration d'antibiotique vis-à-vis de laquelle on teste la sensibilité est choisie judicieusement pour chaque médicament antituberculeux et varie en fonction du milieu de culture utilisé. Cette concentration critique d'antibiotique est significativement plus élevée que les plus hautes CMI observées pour les souches sauvages et est nettement inférieure à la concentration tissulaire attendue chez l'homme après administration des doses usuelles des antibiotiques (89,70).

### 2.4.2. Méthodes directes et indirectes

Deux approches sont possibles, le test direct et le test indirect.

Dans le test direct, les milieux de culture auxquels on a incorporé la dose adéquate d'antibiotique, sont inoculés directement à partir de l'échantillon positif à l'examen direct recueilli chez le patient. Dans le test indirect, les milieux de cultures sont inoculés avec une suspension bactérienne préparée à partir d'une culture pure de la souche isolée. Cette deuxième approche permet une quantification plus précise de l'inoculum et une meilleure standardisation de l'essai mais demande un temps plus long avant l'obtention d'un résultat.

C'est le test indirect qui est le plus fréquemment pratiqué dans les laboratoires des pays à faible incidence de tuberculose.

#### 2.4.3. Techniques

Les deux techniques les plus utilisées chez nous sont : la technique des proportions de Canetti sur milieu solide (90, 91) et les techniques quantitatives en milieu liquide. **Ces dernières sont beaucoup plus rapides que la précédente et sont, pour cette raison, vivement recommandées comme approche initiale pour l'étude de la sensibilité des souches de *M. tuberculosis* aux antituberculeux.** A côté de la méthode radiométrique Bactec (92, 93), existent des techniques similaires plus récentes utilisant une détection fluorimétrique (MGIT) (94) ou colorimétrique (MB/BacT) (95, 96) de la croissance bactérienne en milieu liquide. D'autre part, des techniques de biologie moléculaire sont également disponibles.

##### **Technique des proportions de Canetti**

*Elle s'effectue par ensemencement de deux dilutions différentes d'une suspension standardisée de la souche de *M. tuberculosis* à tester sur des milieux de culture solides auxquels on a incorporé, au moment de leur préparation, des doses déterminées de chaque antibiotique. Deux tubes-contrôle ne contenant pas d'antibiotique sont également ensemencés avec les mêmes suspensions bactériennes. Après incubation à 37°C pendant 28 jours, les colonies apparues dans les tubes contenant les antibiotiques et dans les tubes-contrôle sont dénombrées. Le rapport entre le nombre de colonies dans les tubes avec antibiotique et dans les tubes sans antibiotique indique la proportion de bactéries résistantes. Si cette proportion est supérieure à 1%, la souche est considérée comme résistante à l'antibiotique.*

##### **Techniques quantitatives en milieu liquide avec lecture automatisée**

*Elles consistent à ensemercer une suspension standardisée de la souche tuberculeuse à tester dans des flacons de bouillon contenant les concentrations critiques des divers antibiotiques à tester. Un flacon-contrôle ne contenant pas d'antibiotique est également ensemencé avec une dilution au centième de la suspension standardisée de mycobactéries. La croissance des mycobactéries dans tous les flacons est mesurée régulièrement et les courbes de croissance observées en présence et en l'absence d'antibiotique sont comparées entre elles. Si la croissance dans un flacon contenant un antibiotique est plus rapide que celle observée dans le flacon-contrôle, on peut conclure que la souche tuberculeuse analysée contient plus de 1% de bactéries résistantes à l'antibiotique, vu que l'inoculum est 100 fois moins concentré dans le flacon-contrôle. Elle est alors considérée comme résistante.*

##### **Techniques de biologie moléculaire**

*Il est bien établi que la résistance de *M. tuberculosis* aux principaux médicaments antituberculeux peut être associée à la présence de mutations affectant certains gènes (42, 97-103). Ces découvertes récentes ouvrent la voie à l'utilisation des techniques d'amplification d'acides nucléiques en vue de détecter et d'identifier rapidement les souches (multi)résistantes.*

*Le test Inno-Lipa-Rif-TB, actuellement commercialisé, permet la mise en évidence de mutations dans le gène *rpoB* de *M. tuberculosis*, mutations présentes dans 95% des souches résistantes à la RMP (104). La détection rapide (en quelques jours) de la résistance à cet antibiotique est importante car la quasi totalité des souches d'origine clinique résistantes à la RMP le sont à l'INH. **Cette technique coûteuse doit être réservée aux cas où l'on suspecte très fortement une résistance.***

#### 2.4.4. L'antibiogramme en pratique courante

Dans notre région, pour l'ensemble des souches, les antibiotiques à tester systématiquement sont l'INH, la RMP et l'EMB (**antibiogramme de base**). En ce qui concerne la sensibilité au PZA, le résultat du test *in vitro* n'est pas toujours concordant avec l'activité de cet antibiotique *in vivo*. Ceci est dû au fait que le PZA est surtout actif en milieu très acide (au niveau des macrophages) ; un tel degré d'acidité ne permettant pas la croissance de la mycobactérie sur milieu de culture, une résistance *in vitro* n'exclut pas une sensibilité *in vivo*. Ces considérations expliquent pourquoi plusieurs laboratoires ne testent plus la sensibilité à cet antibiotique.

**La prudence s'impose donc pour l'interprétation d'un résultat de laboratoire indiquant la résistance d'une souche au PZA. Dans ce cas, le clinicien ne doit pas se croire obligé de renoncer à l'administration de ce médicament antituberculeux.**

Les antibiotiques de seconde ligne ne doivent être testés (**antibiogramme élargi**) qu'en cas de résistance de la souche à un ou plusieurs des antibiotiques de première ligne (surtout la RMP) ou encore en cas de forte suspicion clinique de tuberculose multirésistante (voir encadré au chapitre IV) ou d'intolérance majeure à l'INH ou à la RMP.

Le tableau ci-dessous, reprend les antibiotiques à tester respectivement lors d'un antibiogramme de base ou élargi :

**Antibiogramme de base :**

- rifampicine
- isoniazide
- éthambutol

**Antibiogramme élargi :**

- aminoglycosides : streptomycine\* , amikacine...
- thioamides : éthionamide, prothionamide
- fluoroquinolones : ofloxacin, ciprofloxacine...
- cyclosérine
- rifabutine

Un antibiogramme initial suffit, sauf en cas de demande motivée du clinicien, par exemple en présence d'aggravation de l'état clinique ou d'allongement anormal du délai de négativation des cultures.

#### 2.4.5. Mesures de contrôle

Toute souche détectée comme multirésistante devrait être envoyée à un laboratoire de référence pour vérification. Celui-ci doit d'abord s'assurer qu'il s'agit bien d'une culture pure et non d'un mélange de *M. tuberculosis* avec une mycobactérie non tuberculeuse qui pourrait être responsable de la résistance aux antibiotiques. Par ailleurs, il vérifiera la résistance de la

\* Quoique dans la littérature la SM soit souvent rangée parmi les médicaments de première ligne, elle se retrouve ici parmi les médicaments de seconde ligne, en raison des difficultés d'obtention de ce produit dans notre pays.

souche aux antituberculeux de première ligne en utilisant, de préférence, une technique différente de celle utilisée par le premier laboratoire. Il testera également la sensibilité de la souche aux antibiotiques de seconde ligne pour permettre au clinicien de choisir un schéma thérapeutique optimal. Enfin, dans un but épidémiologique, il établira le profil génétique de la souche isolée (génotypage).

## 2.5. Génotypage des mycobactéries de la tuberculose

Comme chaque individu peut être reconnu par ses empreintes digitales, chaque souche de mycobactérie se caractérise par certaines variations spécifiques de la structure de son ADN qu'on appelle son profil génétique.

Ce profil semble rester stable au cours des années, vu le taux très faible de mutations (transpositions) spontanées. Les zones du génome permettant d'établir le profil génétique n'étant pas les mêmes que celles qui concernent la résistance aux antibiotiques, une souche devenant résistante garde le même profil.

Les malades dont les bacilles ont des empreintes génétiques identiques ont quasi toujours été contaminés par une même source d'infection et constituent une "grappe" ou "cluster" épidémiologique.

L'étude du profil génétique des mycobactéries de la tuberculose a un intérêt épidémiologique majeur ; elle permet :

- d'identifier les canaux de transmission de la tuberculose; par exemple, les infections nosocomiales entre patients (qu'elles soient liées à des contacts entre patients ou dues à des instruments contaminés) ou de patients à membres du personnel. Les micro-épidémies dans les homes pour sans-abri, les prisons, les bars....
- de confirmer les liens entre cas-index et cas secondaires, dans des circonstances où les méthodes épidémiologiques classiques d'examen des contacts ont échoué en raison du caractère occasionnel de ces contacts ou de leur ancienneté.
- parmi les cas redevenus positifs après chimiothérapie, de distinguer ceux qui sont d'authentiques rechutes (où le profil génétique des mycobactéries reste identique) d'avec ceux qui résultent de réinfections exogènes (où le profil génétique des mycobactéries est différent de celui observé avant le premier traitement).
- de connaître la fréquence respective des réinfections exogènes ou des réactivations endogènes (par exemple, dans les cas de tuberculose chez les vieillards).
- de diagnostiquer les contaminations de laboratoire.

La méthode la plus couramment utilisée aujourd'hui est la recherche du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) obtenus par digestion de l'ADN au niveau des séquences d'insertion, telles que IS6110 (105-107). Le nombre et la position des éléments d'insertion IS6110 dans le génome mycobactérien sont variables d'une souche à l'autre mais ils restent stables au cours du temps, ce qui permet d'utiliser ces éléments d'insertion pour caractériser les isolats de *M. tuberculosis*.

### **Technique RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)**

*La méthode RFLP consiste à extraire l'ADN génomique à partir de cultures fraîches puis à le digérer par une enzyme de restriction agissant au sein même des éléments IS6110. Les fragments d'ADN obtenus sont ensuite séparés par électrophorèse en gel d'agarose puis transfé-*

rés, après dénaturation, sur une membrane de nylon (Southern blotting). Ils sont alors détectés par hybridation avec une sonde chimioluminescente spécifique d'une région de IS6110 située en aval du site de restriction. La taille des différents fragments obtenus est déterminée par comparaison avec un témoin de poids moléculaire identique ajouté avant l'électrophorèse à l'ADN digéré de chaque souche. Le pourcentage de similitude entre les profils génétiques des différentes souches est déterminé par un programme informatique spécialisé.

## 2.6. Diagnostic sur échantillons cliniques par amplification d'acides nucléiques (PCR)

Diverses techniques d'amplification des acides nucléiques de mycobactéries ont été mises au point en vue de détecter, dans les deux jours, leur présence dans les échantillons cliniques sans mise en culture préalable. Il s'agit de PCR (Polymerase Chain Reaction) développées dans divers laboratoires (PCR's "maison") (108,109) et de tests commerciaux tels que le Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (MTD) (110, 111) et l'Amplicor MTD (112, 113). Ces méthodes de diagnostic rapide sont plus sensibles et plus spécifiques que l'examen microscopique mais semblent moins sensibles que la culture.

Dans les échantillons à examen microscopique positif, les sensibilités observées par rapport à la culture ont été supérieures à 95 % avec une spécificité de 98%, alors que des valeurs de sensibilité aussi faibles que 50 % avec une spécificité de 95% (114) ont été rapportées pour des échantillons négatifs à l'examen direct.

**A l'heure actuelle, ces techniques coûteuses et délicates ne peuvent donc en aucun cas remplacer la culture dont la sensibilité reste nettement supérieure. Elles ne peuvent être utilisées que pour aider le clinicien dans des cas sélectionnés par l'urgence et la gravité du pronostic (par exemple, dans les suspicions de méningites tuberculeuses vu leur caractère fréquemment paucibacillaire, ou en cas de forte suspicion de tuberculose pulmonaire MR-cfr encadré au chapitre IV). Le résultat sera toujours interprété en relation avec le contexte clinique.**

## 2.7. Examens bactériologiques de diagnostic et de suivi - Récapitulatif.

### **Prélèvements de diagnostic (avant le début de la chimiothérapie)**

#### ***En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire***

- au moins 3 expectorations matinales, à un jour d'intervalle
- en l'absence d'expectorations spontanées : 3 expectorations induites ou 3 tubages gastriques au lever voire une fibroscopie bronchique avec aspiration dirigée ou éventuellement un lavage bronchique (2 x 20 ml)

#### ***En cas de suspicion de tuberculose extrapulmonaire***

- 1 prélèvement adéquat en quantité suffisante : liquide pleural (sur héparine et non sur EDTA), 3 urines matinales, liquide céphalo-rachidien, pus ganglionnaire ou d'abcès froid, biopsie (notamment pleurale)...

## **Acheminement au laboratoire**

*Envoi sans délai ; sinon, conservation au frigo à + 4° C.*

## **Techniques de diagnostic bactériologique\***

***Examen microscopique direct : résultat endéans les 24 h.***

### ***Culture et identification :***

- *sur milieu solide avec identification classique : résultat (+) à partir de 4 semaines et (-) après 8 semaines*
- *sur milieu liquide avec identification par biologie moléculaire : résultat (+) en 12 à 28 jours et (-) après 6 semaines*

### ***Antibiogramme de base (INH-RMP-EMB) :***

- *sur milieu solide : résultat au plus tôt 28 jours après l'identification*
- *sur milieu liquide : résultat 6-24 jours après l'identification*

*Dans des cas exceptionnels, **Inno-Lipa-Rif-TB** : résultat de la résistance à la RMP après quelques jours*

*Tout cas MR doit être contrôlé par un laboratoire de référence*

### ***Antibiogramme élargi :***

- *d'emblée, si forte suspicion de MR*
- *en complément, en cas de MR ou de PoR démontrée*

***PCR sur des échantillons cliniques:*** résultat en 2 jours.

*Ne se justifie que dans les cas très graves (p.e. méningite) ou si forte suspicion de MR*

## **Suivi bactériologique des patients atteints de tuberculose pulmonaire (contagieuse)**

### ***Sans ou avec faible suspicion de (M)R***

*Examen direct hebdomadaire jusqu'à la première négatation*

*L'isolement peut être interrompu après 3 examens directs successifs négatifs sur prélèvements faits au minimum à un jour d'intervalle*

*Examen direct et Culture : deux mois après le début du traitement et une fois au cours de la phase de continuation (en principe, 2 mois avant la fin programmée du traitement)*

\* Tous les délais de diagnostic mentionnés dans le tableau peuvent varier en fonction de la concentration bacillaire dans l'échantillon et de la vitesse de croissance des germes en culture, qui est parfois ralentie en cas de résistance.

**En cas de MoR**

*Suivi identique à celui des souches sensibles*

**En cas de PoR**

*Suivi identique à celui des souches sensibles, sauf s'il y a résistance à la RMP : dans ce cas, suivi comme dans les MR*

**En cas de MR (fortement suspectée ou démontrée)**

*Examen direct au moins 1x/semaine jusqu'à la première négativation.*

*L'isolement peut être suspendu après 6 examens directs successifs négatifs sur prélèvements espacés d'au moins 3 jours, tout en tenant compte de l'évolution clinique et de l'infrastructure disponible.*

*Après la fin de l'isolement, examen direct tous les 2 mois.*

*Culture mensuelle jusqu'à la fin de l'isolement, tous les 2 mois ensuite (ou plus souvent en cas d'évolution défavorable)*

*Antibiogramme :*

*à contrôler en cas d'évolution clinique ou bactériologique défavorable.*

## IV. PRÉVENTION DE LA TUBERCULOSE À BACILLES (MULTI)RÉSISTANTS

### 1. Introduction

A côté des problèmes humains qu'engendre la tuberculose à bacilles (multi)résistants, le coût considérable de la mise au point, de l'hospitalisation, de la chimiothérapie et du suivi renforce la nécessité de mesures sérieuses de prévention (115). Ces mesures, visant à éviter les résistances tant primaires que secondaires, comportent le diagnostic précoce de la tuberculose, l'adoption de schémas thérapeutiques adéquats (fondés sur l'antibiogramme), les méthodes visant à assurer une bonne adhésion des patients au traitement ainsi que leur isolement pendant la période de contagiosité.

L'antibiogramme est fondamental pour la mise en évidence de la résistance, et sera sollicité de manière systématique chez tout patient dont la culture (de diagnostic) est positive pour le complexe *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*).

Quand on ne soupçonne pas ou guère de résistance (cfr encadré), on se limite à un antibiogramme de base portant sur INH, RMP, EMB. Il est préférable de ne pas tenir compte des résultats de la sensibilité *in vitro* pour le PZA, car ils ne sont pas transposables comme tels en clinique (cfr chapitre III). En cas de suspicion marquée de (multi)résistance (cfr encadré), on demandera d'emblée un antibiogramme élargi portant sur l'ensemble des antibiotiques disponibles.

#### Degrés de suspicion de (multi)résistance

##### **Absence de suspicion**

- ➔ *Autochtones\* en primo-traitement, sans contact connu avec une source de contamination (multi)résistante.*

##### **Faible suspicion**

- ➔ *Allochtones en primo-traitement provenant de régions où la prévalence de la (multi)résistance est élevée : Europe de l'Est, Afrique, Asie du Sud-Est, Amérique Latine.*
- ➔ *Autochtones\* en primo-traitement ayant séjourné au moins plusieurs semaines dans une région à forte endémie de (M)R.*

##### **Forte suspicion**

- ➔ *Récidives après traitement(s) médicamenteux antérieur(s), en tous cas si le schéma thérapeutique incluait la RMP ou si la prise de médicaments avait été anarchique.*
- ➔ *Sujets en contact étroit et répété avec une source de contamination (multi)résistante.*
- ➔ *Au cours d'un traitement adéquat et bien suivi :*
  - *lorsque les cultures restent positives après 4 mois ou davantage*
  - *lorsque les cultures redeviennent positives après une négativation transitoire*
  - *lorsque les lésions tuberculeuses sont en extension.*

\* ou patients venant de pays à basse prévalence.

## 2. Prévention de la résistance acquise

La résistance acquise peut être évitée par la prescription d'une chimiothérapie adéquate et l'obtention d'une adhésion du patient au traitement (116, 117-119).

### 2.1. Polychimiothérapie antituberculeuse adéquate chez tous les patients atteints d'une tuberculose active

Cette chimiothérapie comporte l'administration d'un nombre suffisant de médicaments à des doses adéquates et pendant la durée recommandée.

Le traitement comprend toujours deux phases, qu'il concerne des bacilles sensibles ou résistants aux médicaments :

- **La phase initiale** intensive vise à éliminer par une polychimiothérapie bactéricide les nombreux bacilles à multiplication rapide présents dans les lésions (65).
- **La phase de continuation** vise à stériliser les rares bacilles "persistant" après la phase initiale. Ceux-ci ont un métabolisme ralenti, mais peuvent développer de brèves poussées de multiplication ; une chimiothérapie stérilisante de longue durée permet d'éviter les rechutes en les éliminant.

#### 2.1.1. Associations médicamenteuses

Le choix de la bonne association pour la **phase initiale** dépend du degré de suspicion anamnestique ou clinique de (multi)résistance (cfr encadré). Il est plutôt empirique dans l'attente du résultat de l'antibiogramme.

- Si aucune suspicion de (multi)résistance n'existe, on doit toujours instaurer une trithérapie (INH, RMP, PZA). Ceci assure au moins une bithérapie effective dans les rares cas de résistance primaire (surtout à l'INH) qu'on ne peut jamais exclure.
- Quand la suspicion de (multi)résistance est faible, on y associe un quatrième produit (EMB). Le CDC et l'ATS conseillent également d'ajouter un quatrième médicament lorsque le taux de résistance à l'INH atteint ou dépasse 4% dans la région (120-121). Ce taux n'est pas atteint jusqu'ici en Belgique dans la population autochtone (cfr chapitre I : épidémiologie).
- En cas de forte suspicion, le schéma comporte d'emblée un cinquième médicament (AMK).

Ces schémas empiriques sont poursuivis jusqu'à l'obtention du résultat de l'antibiogramme.

En cas d'évolution favorable, on peut passer à la phase de continuation après au moins deux mois de chimiothérapie intensive, si le résultat de l'antibiogramme est connu, et si l'examen direct est négatif.

Quand l'antibiogramme ne révèle aucune résistance, la **phase de continuation** est poursuivie avec l'INH et la RMP (65,122,123).

Si l'antibiogramme révèle une mono-, poly- ou multirésistance, le schéma thérapeutique sera adapté selon les principes et modalités exposés au chapitre V : Traitement.

#### 2.1.2. Dosage des médicaments

Il faut éviter le **sous-dosage** d'un ou de plusieurs médicaments car il accroît le risque de sélection de mutants résistants, par suite d'une concentration tissulaire trop basse des produits antituberculeux (65, 121-128). Les doses conseillées sont reprises au tableau 1.

Pour obtenir un pic optimal de concentration, il faut administrer tous les médicaments anti-tuberculeux en une **prise unique** de préférence à jeun. Si l'administration unique n'est pas possible, on pourra donner les médicaments en deux prises, espacées de quelques heures en veillant néanmoins à donner en une fois la dose totale de chacun des produits. Cet espacement des doses peut s'imposer en raison de manifestations d'intolérance.

Tableau 1 : Dosages conseillés des médicaments antituberculeux (en mg/kg)

Médicaments antituberculeux	Administration quotidienne			Administration intermittente 3x/semaine		
	Enfants (<12 ans)	Adultes	Dose max. enfants et adultes	Enfants	Adultes	Dose max. enfants et adultes
Isoniazide (INH)	5 (10)	5	300	20 (40)	10 (15)	900
Rifampicine (RMP)	10 (20)	10	600	10 (20)	10	600
Pyrazinamide (PZA)	25	25	2.000	50-70	35	2.000
Ethambutol (EMB)	15-25*	15-25*	1.600	15-25*	30	2.000
Amikacine (AMK)	20 (30)	15	1.000	25 (30)	25	1.000

\* Une dose de 25 mg par jour peut être envisagée pendant les deux premiers mois du traitement, surtout dans les cas multirésistants. Chez l'enfant, il faut être particulièrement prudent lorsqu'on utilise l'EMB à cette dose, car la détection des complications oculaires est plus difficile chez lui.

( ) Les doses comprises dans les parenthèses ne sont conseillées que pour le traitement initial des cas graves ( par exemple, méningite tuberculeuse, miliaire)

Les médicaments sont administrés **quotidiennement** dans la phase initiale.

Les **traitements intermittents**, à raison de trois prises par semaine, ne peuvent être envisagés que pendant la phase de continuation.

#### 2.1.3. Durée du traitement

Une durée totale de 6 mois est généralement suffisante si le PZA fait partie de la phase initiale. Sinon, la durée totale de la chimiothérapie doit être de neuf mois. Il faut prolonger la cure si les germes sont résistants, ainsi que dans certaines formes sévères de tuberculose (voir chapitre V : traitement).

#### 2.1.4. Suivi du traitement en l'absence de (multi)résistance

L'évolution bactériologique sera contrôlée par examen direct et culture, si possible à la fin de la phase initiale (après au moins 2 mois) ainsi qu'une fois pendant la phase de continuation, de préférence deux mois avant la fin programmée du traitement.

Le contrôle radiologique est surtout important en fin de chimiothérapie, car l'aspect des lésions résiduelles pourra servir de comparaison en cas de rechute éventuelle.

Au cours de la chimiothérapie il est indiqué de contrôler les tests hépatiques, certainement s'ils sont perturbés au début ou dans le décours du traitement, ou encore si des signes cliniques d'atteinte hépatique apparaissent.

Après la fin d'une chimiothérapie efficace, le contrôle systématique n'est plus nécessaire; il peut néanmoins se justifier 6 mois après l'arrêt du traitement.

## 2.2. Adhésion thérapeutique

Pour prévenir le développement d'une résistance, la prescription d'une thérapie adéquate n'est pas suffisante; l'adhésion thérapeutique du patient, elle aussi, est essentielle. Elle est souvent déficiente par suite de la nécessité d'une polymédication quotidienne, de ses effets collatéraux éventuels, et de la longue durée du traitement. La disparition rapide des symptômes subjectifs et objectifs, interprétée à tort comme une guérison, peut également être responsable d'une interruption prématurée de la chimiothérapie. Enfin, les multiples problèmes socio-économiques rencontrés peuvent être considérés par les patients comme prioritaires (129).

En cas de non-compliance soupçonnée ou démontrée, il faut recourir au **traitement directement supervisé (DOT)** (65, 125, 129- 131). Après la fin de l'hospitalisation, on peut dans ce but faire appel aux services des infirmières sociales de la FARES (voir leurs coordonnées en annexe). Si la prise irrégulière de médicaments persiste, ou si des effets collatéraux apparaissent, elles en avertiront le médecin en charge du patient. En outre, elles s'attacheront à aider les patients à résoudre d'éventuels problèmes sociaux. Lorsque pour des raisons pratiques, le DOT ne peut être appliqué quotidiennement, des solutions alternatives doivent être recherchées en concertation.

On peut pendant la phase de continuation, recourir à l'**administration intermittente des médicaments**, en l'occurrence trois fois par semaine jusqu'à la fin du traitement, mais toujours sous supervision directe.

L'emploi de **médicaments combinés** favorise l'adhésion thérapeutique: il réduit le nombre de comprimés à absorber et permet la prise simultanée des médicaments prescrits (130, 132). Le patient non-coopérant peut néanmoins toujours absorber un nombre insuffisant de comprimés. Quoique ces médicaments combinés ne soient pas délivrés en Belgique certains y sont enregistrés (Rifinah® - INH et RMP - et Rifater® - INH, RMP et PZA) et peuvent dès lors être commandés via le pharmacien d'officine.

Sous certaines conditions, des produits combinés peuvent être obtenus gratuitement auprès de la FARES.

L'octroi de **gratifications** en nature (nourriture, produits de première nécessité...) peut parfois amener le patient économiquement démuné à prendre ses médicaments plus régulièrement.

Dans certains pays, des **mesures de contrainte** (par exemple, une hospitalisation forcée) sont appliquées avec succès dans des cas exceptionnels où les patients qui se soustraient au traitement représentent un danger pour leur entourage (3). L'Inspection d'Hygiène du ressort peut être sollicitée à ce sujet (coordonnées en annexe).

### 3. Prévention de la résistance primaire

Elle consiste à éviter la dispersion des souches bacillaires résistantes: ceci suppose un dépistage précoce et l'isolement drastique de tous les cas (multi)résistants contagieux.

#### 3.1. Dépistage de la (multi)résistance

Les mesures qui s'imposent sont les suivantes :

- Un dépistage radiologique systématique et immédiat, dès l'entrée dans notre pays, chez tous les immigrants provenant de pays à haute prévalence de tuberculose (multi)résistante (133).
- Un dépistage soigneux de tous les sujets-contact de patients atteints de tuberculose (multi)résistante (134, 135).

#### 3.2. Isolement

Chez les patients multirésistants, les mesures d'isolement qui s'imposent pour tous les patients tuberculeux contagieux doivent être respectées encore plus strictement (116,136,137).

En cas d'évolution clinique favorable, l'isolement peut être interrompu :

**Pour les cas MR** : lorsque 6 examens microscopiques directs, espacés d'au moins 3 jours, sont consécutivement négatifs.

**Pour les cas PoR** (à l'exception des MR ou d'une autre polyrésistance impliquant la RMP): lorsque 3 examens directs successifs, à au moins un jour d'intervalle, s'avèrent négatifs.

**Pour les cas MoR** : lorsque 3 examens directs successifs, à au moins un jour d'intervalle, s'avèrent négatifs.

### 4. Mesures à prendre chez les sujets-contact de patients tuberculeux multirésistants.

#### 4.1. En cas d'infection tuberculeuse

L'application systématique d'une chimiothérapie préventive chez les sujets-contact de patients multirésistants dont les clichés ne révèlent aucun signe de tuberculose active reste encore controversée.

Toutefois l'accord est unanime pour instaurer une chimiothérapie avec deux médicaments antituberculeux supposés actifs dans les cas où **l'immunité du sujet-contact est déficiente**. Les schémas thérapeutiques préconisés sont alors l'association de PZA et d'EMB, ou de PZA et d'une quinolone pendant 6 à 12 mois. Le choix de la médication préventive sera inspiré, si possible, par le type de résistance existant chez le contaminateur au moment du contact (116, 134-138). Il s'agit de décisions à confier à un spécialiste. Un contrôle radiologique est préconisé à 1 an.

En cas de **virage avéré** (c.à.d. lorsque le test tuberculique est passé de négatif à positif au cours des 2 années précédentes), le même type de chimiothérapie préventive peut également être appliqué (134, 135, 139- 143).

En cas de **test tuberculinique positif sans notion de virage** (par exemple, en l'absence de données tuberculiques antérieures ou lorsque le dernier test négatif remonte à plus de deux ans), l'indication est moins formelle. Le risque qu'il s'agisse d'une infection récente par bacilles multirésistants est d'autant plus grand que l'expectoration de la source multirésistante de contamination est fortement positive, que les contacts ont été étroits et très fréquents et que le sujet-contact est jeune et provient d'un pays à faible prévalence de tuberculose.

Un suivi radiologique annuel s'impose pendant au moins trois ans chez les sujets potentiellement contaminés par un bacille MR, si l'on ne prescrit pas la chimiothérapie préventive mentionnée plus haut.

Lorsqu'un test tuberculinique positif chez un sujet-contact d'un malade multirésistant s'accompagne de **lésions pulmonaires fibrotiques résiduelles**, la positivité résulte plus souvent d'une tuberculose ancienne que d'une contamination récente. Comme les bacilles responsables de l'ancienne tuberculose étaient sans doute sensibles, une chimiothérapie préventive à base d'INH et de RMP peut être envisagée, comme habituellement (134).

#### 4.2. En cas de maladie tuberculeuse

En présence d'une tuberculose active chez un sujet en contact étroit avec un patient MR, la suspicion est grande qu'il s'agisse d'une contamination par germes multirésistants. On commencera dès lors une chimiothérapie avec 5 médicaments (en s'inspirant si possible de l'antibiogramme du contamineur).

Un antibiogramme élargi sera demandé d'emblée chez la personne contaminée. Dès que son résultat est connu, on pourra éventuellement adapter la thérapie.

### 5. Mesures organisationnelles

En cas de mise en évidence d'une tuberculose multirésistante, le responsable du laboratoire devra immédiatement adresser la culture à un laboratoire de référence pour contrôle, et prendre contact avec le clinicien. Ce dernier doit, en effet, le cas échéant, adapter le schéma de traitement selon le résultat des tests de sensibilité en tenant compte, en outre, de l'évolution clinique, bactériologique et radiologique du patient. Si les signes radiologiques ou cliniques sont peu marqués, il vaut mieux attendre le résultat de l'examen de contrôle avant de modifier la chimiothérapie.

La recherche systématique du profil génétique de l'ADN des souches tuberculeuses MR par RFLP est recommandée afin de dépister d'éventuelles contaminations de laboratoire et de faciliter la recherche de grappes ("clusters") de patients infectés à partir d'une même source de contamination.

Afin de pouvoir adapter éventuellement les recommandations concernant les régimes thérapeutiques antituberculeux dans notre pays, il est nécessaire de suivre l'évolution de la prévalence de la (multi)résistance dans la population. Pour ce faire, il est indispensable de constituer une banque de données centralisée comportant toutes les informations significatives sur les cas (multi)résistants déclarés et sur l'évolution de leur maladie. En Belgique, un tel réseau de surveillance épidémiologique a été mis sur pied dès 1992; il a été créé par la F.A.R.E.S et la V.R.G.T en collaboration avec les laboratoires testant la sensibilité des souches tuberculeuses.

## V. TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE A BACILLES (MULTI)RESISTANTS

### 1. Introduction

#### **Tuberculose multirésistante (MR)**

La multirésistance - résistance au moins à l'isoniazide (INH) et à la rifampicine (RMP)- implique d'énormes difficultés thérapeutiques. Elle exige un traitement prolongé durant souvent deux ans ou davantage. Elle impose fréquemment le recours à des médicaments anciens, "historiques" et surtout moins actifs, parfois difficiles à obtenir dans notre pays, même si l'on dispose actuellement d'antibiotiques plus récents, mais dont l'activité sur le bacille tuberculeux est encore insuffisamment documentée. En outre, la possibilité d'interactions médicamenteuses et la fréquence des effets collatéraux toxiques imposent de nombreux contrôles cliniques et de laboratoire. En pratique la guérison et la survie dépendront d'une adhésion thérapeutique stricte et ininterrompue qu'il faudra absolument requérir malgré la fréquence des effets secondaires et des intolérances.

La phase initiale du traitement de la multirésistance ne doit être instaurée que dans des services hospitaliers spécialisés (127), où des mesures strictes d'isolement sont possibles et où les médicaments sont administrés quotidiennement sous surveillance étroite (DOT). Dans la phase de continuation, le traitement peut être poursuivi ambulatoirement à condition que le DOT puisse être effectivement appliqué.

A l'opposé de la guérison quasi systématique obtenue dans les tuberculoses à germes sensibles, la tuberculose à germes résistants n'est pas toujours curable, en raison de l'activité plus faible et de la forte toxicité des médicaments de deuxième ligne. Selon certaines études, les chances de guérison ne dépassent pas 65% (144). Plus récemment, dans les pays occidentaux, des résultats meilleurs ont été obtenus, correspondant à un taux de guérison de l'ordre de 80% (128, 145, 146).

#### **Tuberculose monorésistante (MoR) et polyrésistante (PoR)**

La forme la plus courante des résistances bactériennes est la monorésistance à l'INH, un des médicaments antituberculeux les plus anciens et certainement le plus accessible au niveau mondial.

La monorésistance à l'égard de la streptomycine (SM) tout comme la polyrésistance à l'égard de l'INH et de la SM sont elles aussi fréquemment signalées dans les pays en développement, mais rarement dans notre population autochtone à laquelle la streptomycine n'est plus administrée depuis longtemps. La polyrésistance à l'INH et à l'éthambutol (EMB) est peu courante.

Toutes ces formes de résistance ne posent pas de problèmes thérapeutiques majeurs depuis l'emploi de la RMP, produit antituberculeux très puissant à l'égard duquel, tout au moins dans notre pays, la résistance est rare (cfr. Chapitre I).

### 2. Médicaments utilisables en cas de tuberculose (multi)résistante

Les médicaments qui, à côté du pyrazinamide (PZA) et de l'EMB, entrent en ligne de compte pour le traitement de la tuberculose (multi)résistante, peuvent être classés selon leur activité, leurs effets collatéraux, leur disponibilité et leur coût.

## 2.1. Selon leur activité et leurs effets collatéraux (147, 148, 149)

### 2.1.1. Activité bonne à modérée

#### **Aminoglycosides**

Ces médicaments, dérivés de diverses espèces de Streptomyces, sont bactéricides et ont pratiquement une activité et une toxicité similaires.

La SM est encore utilisée fréquemment dans beaucoup de pays. En Belgique, elle a été administrée dans le passé avec des résultats favorables mais elle n'est plus en vente dans les officines depuis plusieurs années. Actuellement, c'est l'amikacine (AMK) qui est considérée dans notre pays comme le meilleur choix, d'une part en raison de sa disponibilité dans les pharmacies, et d'autre part parce que les bacilles tuberculeux qui sont résistants à la SM, y sont encore fréquemment sensibles. Par ailleurs, les bacilles résistants à la SM sont souvent encore sensibles à la kanamycine (KAN), un produit qui n'est toutefois plus disponible en Belgique. Il existe une résistance croisée entre la KAN et son dérivé l'AMK.

En cas de résistance aux divers aminoglycosides, le bacille tuberculeux peut encore être sensible à la capréomycine (CAP), un polypeptide cyclique dérivé d'une espèce apparentée de Streptomyces.

Comme la prise de ces produits s'accompagne d'une oto- et d'une néphrotoxicité, un contrôle régulier de l'audiogramme et de la fonction rénale est indiqué pendant leur administration. Le risque de toxicité étant plus élevé à un âge avancé, la dose maximale d'aminoglycosides ne peut pas dépasser 750 mg chez les seniors.

#### **Rifabutine (RIB)**

Ce dérivé de la rifamycine est très actif contre *M. tuberculosis* (et un certain nombre de mycobactéries non tuberculeuses). Dans la plupart des cas (jusqu'à 90%), il existe une résistance croisée entre RMP et RIB ce qui limite l'intérêt de ce dernier produit chez les patients MR.

Dans les rares cas où les germes sont encore sensibles à la RIB, elle est néanmoins indiquée, car elle est alors au moins aussi active que la RMP.

#### **Fluoroquinolones (FO)**

Ces produits exercent une activité bactéricide modérée sur les bacilles tuberculeux ; ils sont néanmoins les médicaments oraux de réserve les plus utilisables (150-153). Sans résistance croisée avec les médicaments de première ligne, ils sont bien supportés. L'ofloxacin (OFL) et la ciprofloxacine (CFL) ont une activité similaire contre *M. tuberculosis*. Elles sont préconisées indifféremment dans la littérature. En prescrivant la CFL, il faut toutefois tenir compte du risque d'interactions avec d'autres médicaments administrés simultanément, tels que les xanthines, les anticoagulants et la phénitoïne ainsi que de sa moins bonne pénétration dans le liquide céphalo-rachidien. La sparfloxacine est également efficace sur le bacille tuberculeux mais peut entraîner des lésions cutanées sévères par photosensibilisation. La norfloxacine est inactive sur le bacille de Koch à l'opposé de la lévofloxacine (LFL), nouvellement enregistrée en Belgique, dont on peut espérer de bons résultats, malgré sa résorption irrégulière, puisqu'il s'agit de l'isomère lévogyre actif de l'OFL. Les essais expérimentaux sur d'autres molécules telles que la moxifloxacine font entrevoir la possibilité de perspectives prometteuses en cas d'application humaine. Il existe une résistance croisée totale entre les diverses fluoroquinolones.

### 2.1.2. Activité modérée à faible

**Thioamides (TA):** (éthionamide-ETA et prothionamide-PTA); ils sont apparentés à la thioacétazone et entraînent souvent des troubles gastro-intestinaux. La dose bactéricide de 1 g par jour est rarement tolérée. Ils induisent des taux sériques très variables d'un individu à l'autre, surtout chez les sujets infectés par le VIH et traités pour cette affection.

**Cyclosérine (CYC):** il s'agit d'un produit faiblement bactériostatique, sans résistance croisée avec les autres antituberculeux. Vu sa forte toxicité pour le système nerveux central, il est contre-indiqué en présence d'antécédents d'épilepsie ou d'affections psychiatriques (dépression, tendance suicidaire). Il y a lieu d'y associer la pyridoxine.

**Acide para-aminosalicylique (PAS):** il est faiblement bactériostatique et souvent mal toléré dans la sphère gastro-intestinale. La dose optimale est rarement supportée, surtout lorsque le schéma thérapeutique comporte également un thioamide.

**Thioacétazone (THZ):** c'est un produit "historique" peu actif et assez toxique, surtout chez les sujets séropositifs pour le VIH. Son emploi va en décroissant dans les pays en développement. Il n'est pas indiqué pour le traitement des patients MR.

### 2.1.3. Activité insuffisamment démontrée

Les médicaments suivants, dont l'activité sur le bacille tuberculeux est encore insuffisamment démontrée, peuvent éventuellement être prescrits en dernière instance dans les services spécialisés, en complément d'au moins deux autres médicaments actifs.

**Clofazimine:** médicament contre la lèpre, sans résistance croisée avec les autres antituberculeux, mais dont les diverses études ne permettent d'espérer qu'un effet limité.

**Clarithromycine :** cet antibiotique est doué d'une excellente activité sur le *Mycobacterium avium-intracellulare*, mais son activité sur *M. tuberculosis* semble limitée et encore insuffisamment documentée.

**Médicaments du groupe Bétalactame :** l'activité de ces antibiotiques sur *M. tuberculosis* n'est pas encore démontrée de façon suffisante.

Le tableau 1 donne un aperçu de l'activité, des présentations, des dosages habituels et des effets collatéraux les plus fréquents des médicaments antituberculeux de 2ème ligne. En cas de tuberculose chez la femme enceinte, il faudra renoncer aux aminoglycosides et aux quinolones.

## **2.2. Selon leur disponibilité et les modalités de remboursement en Belgique**

### 2.2.1. Disponibilité

En Belgique, l'amikacine, les fluoroquinolones et la rifabutine sont disponibles dans les pharmacies. Par contre, la streptomycine, la kanamycine, la capréomycine de même que les thioamides, la cyclosérine et le PAS ne peuvent être obtenus qu'à l'étranger. Pour les adresses et une orientation concernant leur coût, on peut s'adresser à la F.A.R.E.S.

Tableau 1. Médicaments antituberculeux de deuxième ligne

Médicaments	Présentation	Dose quotidienne moyenne (dose quot. max)	Mode d'administration	Type d'activité	Effets collatéraux principaux
<b>Aminoglycosides</b>					
Streptomycine*	Fl. inj. 1 g	(750-1000 mg)	IM/IV	bactéricide	oto-vestibulaires
Kanamycine*	Fl. inj. 1 g	(750-1000 mg)			rénaux
Amikacine	Fl. inj. 100-500 mg/2ml Fl. inj. 1 g/4 ml	(750-1000 mg)			
Capréomycine* (polypeptide)	Fl. inj. 1 g	(750-1000 mg)			
Rifabutine	Caps. 150 mg	(300-450 mg)	PO	bactéricide	gastro-intestinaux hépatiques hématologiques
<b>Fluoroquinolones</b>					
Ofloxacine	Compr. 200-400 mg Fl. Perf. 100-200-400 mg/50 ml.	(600-800 mg)	PO – IV	faiblement bactéricide	gastro-intestinaux neurologiques
Ciprofloxacine	Compr. 250-500 mg Fl. Perf. 200mg/100 ml Flexibag 400mg/200 ml	(1000-1500 mg)			
Lévofloxacine	Compr. 250-500 mg Fl. Perf. 5mg/ml	(750-1000 mg)			
<b>Thioamides</b>					
Ethionamide*	Compr. 250 mg	(500-750 mg)	PO-IV	potentiellement bactéricide	gastro-intestinaux goût métallique hépatiques neurologiques
Prothionamide*	Compr. 250 mg	(500-750 mg)			
Cyclostérine*	Caps. 250 mg.	15-20 mg/kg (500-750 mg)	PO	bactériostatique	neurologiques (e.a. psychose, dépression, convulsion) éruptions
<b>Acide para-aminosalicylique* (PAS)</b>	Dragées 500 mg Fl. Perf. 13,49 g (sel sodique)	150 mg/kg (10 –12 g)	PO – IV	bactériostatique	gastro-intestinaux hépatiques éruptions

\* non disponible en pharmacie en Belgique

### 2.2.2. Modalités de remboursement\*

- **L'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide** sont complètement remboursés par l'INAMI pour les mutualistes couverts pour les petits risques; ceci n'est la plupart du temps pas le cas pour les médicaments de deuxième ligne. Toutefois, pour la RMP une attestation A spécifiant que le médicament est prescrit pour le traitement de la tuberculose est exigée.

- **L'amikacine** n'est remboursée que lorsqu'elle est destinée à un patient hospitalisé. Le médecin conseil peut toutefois déroger à cette règle et autoriser le remboursement lorsqu'il s'agit d'ayants droit qui ont déjà été traités par ce produit pendant leur séjour à l'hôpital et dont le traitement doit encore être poursuivi pendant un certain temps après leur sortie (attestation B pour traitement ambulatoire).

- **La streptomycine**, produit non disponible en Belgique, peut être remboursée si le rapport du médecin traitant fait ressortir qu'elle est indispensable au traitement d'une tuberculose grave (attestation B).

- **La rifabutine** peut être totalement remboursée s'il peut être démontré et confirmé par un examen bactériologique que ce produit est indispensable pour le traitement d'une tuberculose MR (une attestation A est exigée).

- **Les quinolones (CFL, OFL, LFL)** sont remboursées en catégorie B.

- **La kanamycine, la capréomycine, les thioamides, la cyclosérine et le PAS** ne sont pas remboursés et sont totalement à charge du patient.

## 3. Schémas thérapeutiques en cas de tuberculose (multi)résistante

### 3.1. Choix des médicaments

#### 3.1.1. Résultat de l'antibiogramme non encore connu

En attendant le résultat de l'antibiogramme, on administre empiriquement quatre médicaments en cas de faible suspicion de (multi)résistance et cinq médicaments en cas de forte suspicion (cfr. Chapitre IV).

#### 3.1.2. En cas de multirésistance (MR) confirmée

- *Dans la phase initiale, dans l'attente de l'antibiogramme élargi*, il y a lieu d'administrer au moins quatre médicaments supposés actifs. En cas de reprise de traitement ou de formes étendues de tuberculose, il faut même prescrire cinq antituberculeux supposés actifs.

Le PZA fera toujours partie du schéma thérapeutique car les résultats des tests de sensibilité *in vitro* sont mal transposables en clinique et les résistances acquises peu fréquentes. L'EMB est inclus dans le régime médicamenteux lorsque les souches y sont sensibles. L'adjonction de l'INH est justifiable dans la phase initiale car, même en cas de résistance démontrée à cet antibiotique, un pourcentage variable de germes y sont encore sensibles au début du traitement. Parmi les médicaments de deuxième ligne, on donnera toujours la préférence aux produits les plus actifs et les moins toxiques et, en cas de rechute, à ceux qui n'ont pas été administrés antérieurement.

\* Dans certains cas, la FARES peut fournir gratuitement les médicaments aux patients nécessiteux.

- Lorsque le résultat de l'antibiogramme élargi est connu, l'association médicamenteuse sera adaptée si nécessaire, étant entendu qu'en cas de MR, il faut toujours administrer au moins quatre produits actifs dans la phase initiale et trois dans la phase de continuation.

**En présence d'une évolution défavorable, c'est une erreur d'ajouter l'un après l'autre de nouveaux produits au schéma antérieur. Cette politique entraînerait le développement progressif d'une résistance additionnelle pour chacun des médicaments ajoutés séparément.**

### 3.1.3. En cas de MoR ou PoR confirmée

- *Monorésistance (MoR) confirmée pour INH, RMP ou EMB*

La plupart du temps, il suffit au cours de la phase initiale de prescrire les trois médicaments de première ligne encore actifs.

En cas de lésions étendues, de déficience immunitaire et de rechute, il est néanmoins souhaitable d'associer une fluoroquinolone-FQ (ou AMK) à ces trois produits. Deux médicaments actifs sont suffisants pendant la phase de continuation.

- *Polyrésistance (PoR) confirmée (à l'exception de MR)*

Dans ce cas, on administre pendant la phase initiale au moins trois médicaments supposés actifs parmi lesquels le PZA. Comme médicaments de deuxième ligne, l'on donne la préférence aux FQ et/ou à l'AMK. Lorsque les données de l'antibiogramme élargi sont disponibles, le traitement est adapté en cas de nécessité, étant entendu que pendant la phase initiale on administre au moins trois médicaments confirmés comme actifs et deux pendant la phase de continuation.

Au tableau 2, figurent les associations médicamenteuses conseillées en cas de MR, de MoR et de PoR, avant que les résultats de l'antibiogramme élargi ne soient disponibles. En cas de nécessité, ces associations sont adaptées ultérieurement en fonction des sensibilités.

Tableau 2. Traitements antituberculeux conseillés en cas de résistance confirmée par l'antibiogramme de base*			
Résistance	Phase initiale	Phase de continuation	
	Médicaments	Médicaments	Durée
INH + RMP	PZA + EMB + FQ** + AMK (+ TA)***	PZA + EMB + FQ**	18-24 mois
INH + RMP + EMB	PZA + FQ** + AMK + TA *** (+ CYC)	PZA + FQ** + TA***	18-24 mois
INH	RMP + PZA + EMB (+ FQ)**	RMP + EMB	6-9 mois
RMP	INH + PZA + EMB (+ FQ)**	INH + EMB	6-9 mois
INH + EMB	RMP + PZA + FQ**(+ AMK)	RMP + FQ**	6-9 mois

\* A adapter éventuellement en fonction des résultats de l'antibiogramme élargi

\*\* CFL, OFL, LFL

\*\*\* PTA, ETA

( ) en cas de lésions étendues, de déficience immunitaire ou de retraitement

Ces schémas empiriques se basent sur la situation épidémiologique et sur la disponibilité des médicaments en Belgique. Ces propositions peuvent dès lors s'écarter d'autres schémas qui sont orientés davantage vers les pays en développement (65, 117, 118, 121-123, 154 - 160).

### 3.2. Durée du traitement en cas de (M)R

Au tableau 2, figurent les durées prévues des phases de continuation ainsi que les associations médicamenteuses conseillées, pour autant qu'aucune résistance supplémentaire ne soit mise en évidence par l'antibiogramme élargi.

- *En cas de MR*, la phase initiale et la phase de continuation doivent toutes deux être nettement prolongées (1). La phase initiale ne peut être clôturée que si les résultats de l'antibiogramme élargi sont connus et démontrent que le patient a reçu 3 antituberculeux actifs. En outre, il faut que l'évolution clinique soit favorable et qu'au moins 6 bacilloscopies, espacées d'au moins 3 jours, soient consécutivement négatives.

- *En cas de MoR et de PoR (MR exclue)*, une durée totale du traitement de 9 mois est le plus souvent suffisante car dans ces cas les bacilles sont encore sensibles, soit à l'INH, soit à la RMP. En général, la phase de continuation doit être prolongée sauf en cas de MoR à l'EMB.

En cas de PoR, on ne peut passer à la phase de continuation que lorsque le résultat de l'antibiogramme élargi est connu et que l'évolution clinique / bactériologique est favorable. En cas de MoR, la phase initiale peut, en général, être clôturée après 2 mois.

### 3.3. Modalités d'administration en présence de (M)R

Tous les médicaments antituberculeux, par voie tant orale que parentérale, doivent être administrés ensemble, de façon à obtenir un pic sérique élevé et simultané. Pour les médicaments de deuxième ligne, moins bien tolérés, on devra parfois se résoudre à deux administrations, respectivement le matin et le midi.

En cas de MR, les médications perorales doivent être prises quotidiennement pendant la phase initiale comme pendant la phase de continuation. Les aminoglycosides sont administrés cinq fois par semaine en phase initiale et trois fois par semaine en phase de continuation. Le **traitement directement supervisé (DOT) s'impose absolument en cas de MR**. Il s'agit de la déglutition des produits sous le regard du personnel de santé ou d'un autre responsable (116, 117, 124). Cette règle est particulièrement impérative dans les reprises de traitement. Il faut poursuivre le DOT dans tous les cas jusqu'à la fin du traitement.

## 4. Traitement chirurgical des patients MR

En cas d'évolution clinique défavorable des tuberculoses à bacilles MR ainsi qu'en présence d'intolérance sévère, on peut envisager une résection chirurgicale unilatérale des zones les plus atteintes (144, 161). Après l'intervention il y a lieu de poursuivre la chimiothérapie pendant une durée égale à ce qui avait été prévu initialement, mais éventuellement avec un nombre réduit de médicaments, sélectionnés en fonction de leur tolérance et de leur degré d'activité.

## 5. Suivi du traitement des patients (M)R

- *En cas de MR*, la mise au point initiale comporte des tests des fonctions hépatiques et rénales. Ensuite, des tests hépatiques sont indispensables chez tous les patients toutes les six semaines. Lorsqu'on administre des aminoglycosides, il est indiqué de recourir à une audiométrie avant le début du traitement puis toutes les six semaines.

L'évolution bactériologique (cfr Chapitre III : 2.7.4.) doit être suivie au moins une fois par semaine par bacilloscopie jusqu'à ce que 6 examens négatifs, espacés d'au moins 3 jours, soient consécutivement obtenus. Les cultures sont pratiquées chaque mois pendant la phase d'isolement puis tous les deux mois. Lorsque le patient n'a plus d'expectoration, on induira celle-ci par l'inhalation d'un aérosol de solution saline hypertonique ou on réalisera une fibroscopie. Des contrôles radiologiques sont indiqués moins fréquemment que les examens bactériologiques (124).

- *En cas de PoR*, le suivi dépendra de l'évolution clinique et bactériologique. Si la PoR implique la RMP, il faut adopter le suivi des MR.

- *En cas de MoR*, le suivi sera moins strict et du même ordre que celui des tuberculoses à bacilles sensibles (cfr Chapitre III : 2.7.4.).

## 6. Conclusion

Jusqu'ici le nombre de cas de tuberculose MR est encore très limité dans notre pays. D'autre part les modalités thérapeutiques varient largement d'un cas à l'autre, raison pour laquelle des études contrôlées prospectives ne sont pas disponibles. Dès lors, les recommandations formulées ici (par exemple, en ce qui concerne la durée du traitement), reposent bien plus sur une extrapolation de données historiques datant de la période précédant la RMP et sur un raisonnement logique plutôt que sur des données objectives qu'exigerait une "evidence based medicine".

Nous sommes néanmoins convaincus que l'application de ces directives permettront de réduire la durée de contagiosité des cas MR, d'augmenter le nombre de guérisons, et d'éviter une extension ultérieure des résistances primaires.

## REFERENCES

1. Crofton J, Chaulet P, Maher D. Guidelines on the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96.210.
2. Schwoebel V, Lambregts-van Weezenbeek CSB, Moro ML, Drobniewski F et al. Standardization of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. Recommendation of a World Health Organization and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Working Group. *Eur Resp J* 2000; 16: 364-371.
3. FARES. Rapport épidémiologique de la tuberculose. Belgique et 3 régions 1999.
4. Sudre P, ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *WHO Bull.* 1992; 70 (2): 149-159.
5. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *WHO Bull.* 1994; 72 (2): 213-220.
6. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *WHO Bull.* 1993; 71 (3/4): 297-306.
7. Drobniewski F, Pablos-Mendez A, Raviglione MC. Epidemiology of tuberculosis in the world. *Seminars in Resp Crit Care Med* 1997; 18 (5): 419-429.
8. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1997. *Euro TB (CESES/KNCV)* september 1999.
9. Beck-Sagué C, Dooley S, Hutton M, Otten J, Breeden A, Crawford J, Pitchenik A, Woodley C, Cauthen G, Jarvis W. Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. *JAMA* 1992; 268 (10): 1280-1286.
10. Edlin B, Tokars J, Grieco M, Crawford J, Williams J, Sordillo E, Ong K, Kilburn J, Dooley S, Castro K, Jarvis W, Holmberg S. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326 (23): 1514-1521.
11. Centers for Disease Control. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis at a hospital New York City, 1991. *MMWR* 1993; 42 (22): 432-434.
12. Dooley S, Jarvis W, Martone W, Snider D. Multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Int Med* 1992; 117 (3): 257-259.
13. Valway S, Greifinger R, Papania M, Kilburn J, Woodley C, DiFerdinando G, Dooley S. Multidrug-resistant tuberculosis in the New York State prison system, 1990-1991. *J Inf Dis* 1994; 170: 151-156.
14. Valway S, Richards S, Kovacovich J, Greifinger R, Crawford J, Dooley S. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in a New York state prison, 1991. *Am J Epid* 1994; 140 (2): 113-122.
15. Centers for Disease Control. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis from an HIV-positive client in a residential substance-abuse treatment facility - Michigan. *MMWR* 1991; 40: 129-131.
16. PHLS Communicable Disease Surveillance Centre. Outbreak of hospital acquired multidrug resistant tuberculosis. *CDR Weekly* 1995; 5 (34).
17. Bouvet E, Casalino E, Mendoza-Sassi G, et al. Nosocomial outbreak of multidrug resistant *Mycobacterium bovis* among HIV-infected patients. A case control study. *AIDS* 1993; 7: 1453-1460.
18. Angarano G, Carbonara S, Costa D, Gori A, et al. Drug-resistant tuberculosis in human immunodeficiency virus infected persons in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (4): 303-311.
19. Fujiwara PI, Fine Sherman L. Multidrug-resistant tuberculosis: many paths, same truth. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1 (4): 297-298.
20. Breatrach AS, de Reiter A, et al. An outbreak of multi-resistant tuberculosis in a London teaching hospital. *J Hosp Infect* 1998; 22 (39): 111-117.
21. Frieden T, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn J, Cauthen G, Dooley S. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993; 328 (8): 521-526.
22. Riley L. Drug-resistant tuberculosis. *Clin Inf Dis* 1993; 17: 442-446.
23. Frieden T, Fujiwara P, Washko P, Hamburg M. Tuberculosis in New York City - turning the tide. *N Engl J Med* 1995; 333: 229-233.
24. Reyes H, Coninx R. Pitfalls of tuberculosis programmes in prisons. *BMJ* 1997; 315: 1447-1450.
25. Drobniewski F. Tuberculosis in prisons - forgotten plague. *Lancet* 1995; 346: 948-949.
26. Cohn L, Bustreo F, Raviglione M. Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD global surveillance project. *Clin Inf Dis* 1997; 24: 121-130.
27. Chaulet P, Raviglione M, Bustreo F. Epidemiology, control and treatment of multi-drug-resistant tuberculosis. *Drugs* 1996; 52: 103-108.
28. WHO/UIATLD working group on antituberculosis drug resistance surveillance. Antituberculosis drug resistance: is it worth measuring? *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51 (4): 299-302.
29. Pablos-Mendez A, Raviglione M, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; 338 (23): 1641-1649.
30. WHO/UIATLD global working group on antituberculosis drug resistance surveillance. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/TB/96.216.
31. Grosset J, Trystram D, De Benoist AC, Schwoebel V, Vincent V, Guttierrez MC, Truffot-Pernot C, Robert J. La tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1995. *BEH* 1998; 13: 53-54.
32. Lambregts-van Weezenbeek C, Jansen H, Nagelkerke N, van Klíngeren B, Veen J. Nationwide surveillance of drug-resistant tuberculosis in the Netherlands: rates, risk factors and treatment outcome. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (4): 288-295.
33. Moore M, Onorato I, McCray E, Castro K. Trends in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-1996. *JAMA* 1997; 278 (10): 833-837.

34. Drobniewski F. Diagnosing multidrug resistant tuberculosis in Britain. *BMJ* 1998; 317: 1263-1264.
35. Wanlin M, Fauville-Dufaux M, Pattyn S, Portaels F, Simonet L, Uydebrouck M. Tuberculose: la multirésistance en Belgique en 1992 et 1993. *Acta Clin Belg* 1996; 51 (3): 150-155.
36. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393: 537-44.
37. Heym B, Honoré N, Truffot-Pernod Ch, Banerjee A, Schurra C, Jacobs WR Jr, van Embden JDA, Grosset JH, Cole ST. Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. *Lancet* 1994; 344: 293-298.
38. Morris S, Han Bai G, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairclock M, Rouse D. Molecular mechanisms of multiple drug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1995; 171: 954-960.
39. Luftey M, Della-Latta P, Kapur V, Palumbo LA, Gurner D, Stosky G, Brudney K, Dobkin J, Moss A, Musser JM, Kreiswirth BN. Independent origin of mono-Rifampicin-Resistant *Mycobacterium Tuberculosis* in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 837-840.
40. Ridzon R, Whitney CG, McKenna MT, Taylor JP, Ashkar SH, Nitta AT, Harvey SM, Valway S, Woodley C, Cooksey R, Onorato IM. Risk factors for rifampin mono-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1881-1884.
41. David HL. Drug-resistance in *M. tuberculosis* and other mycobacteria. *Clinics in Chest Med* 1980; 1: 227-230.
42. Cole ST, Telenti A. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 1995; 8 suppl 20: 701s-713s.
43. Telenti A. Genetics of drug-resistant tuberculosis. *Thorax* 1998; 53: 793-797.
44. Dobner P, Rüsck-Gerdes S, Bretzel G, Feldmann K, Rifai M, Löscher L, Rinder H. Usefulness of *M. tuberculosis* genomic mutations in the genes *kat G* and *inh A* for the prediction of isoniazid resistance. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 365-369.
45. Drobniewski FA, Wilson SM. The rapid diagnosis of isoniazid and rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a molecular story. *J Med Microbiol* 1998; 47: 189-196.
46. Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. The catalase-peroxydase gene and isoniazide resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992; 358: 591-593.
47. Zhang Y. Genetic basis of isoniazide resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Res Microbiol* 1993; 144: 143-149.
48. Jacobs RF. Multiple-drug-resistant tuberculosis. *Clin Inf Dis* 1994; 19: 1-10.
49. Telenti A, Phillipp W, Sreevatsan S, Bernasconi C, Stockbauer KE, Wieles B, Musser JM, Jacobs WR Jr. The *emb* Operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nature Med* 1997; 3: 567-570.
50. Sullivan EA, Kreiswirth BN, Palumbo L, Kapur V, Musser JM, Ebrahimzadeh A, Frieden TR. Emergence of fluoroquinolone-resistant tuberculosis in New York City. *Lancet* 1995; 345: 1148-1150.
51. Block AB, Couthen GM, Onorato IM, Dansbury KG, Kelly GD, Drivr CR, Snider DE. Nationwide survey of drug resistant tuberculosis in the United States. *JAMA* 1994; 271: 665-671.
52. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 12-15.
53. East Afr. Hosp and Labs and BMRC. *Tubercle* 1960; 41: 83-102.
54. Toman K. Tuberculosis - case finding and chemotherapy. Questions and answers. WHO Geneva 1979: 91-92.
55. Mitchison DA. Drug resistance in mycobacteria. *Brit Med Bull* 1984; 40: 84-90.
56. Kimerling ME, Phillips P, Patterson P, Hall H, Robinson A, Dunlap NE. Low serum antimycobacterial drug levels in non-hiv-infected tuberculosis patients. *Chest* 1998; 113: 1178-1183.
57. Patel KB, Belmonte R, Crowe H. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 1995; 332: 336.
58. Peloquin Ch A, Mac Phee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med* 1993; 329: 1122-1123.
59. Luftey M, Della-Latta P, Kapur V, Palumbo LA, Gurner D, Stotzky G, Brudney K, Dobkin J, Moss A, Musser JM, Kreiswirth BN. Independent origin of mono-rifampin resistant *M. tuberculosis* in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 837-840.
60. Nolan Ch M, Williams DL, Cave MD, Eisenach KD, El-Hajj H, Hooton TM, Thompson RL, Goldberg SV. Evolution of rifampin resistance in human immunodeficiency virus-associated tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1067-1071.
61. Acocella G, Nonis A, Gialdroni-Grassi G, Grassi C. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampicine and pyrazinamide administered in free combination and in a fixed triple formulation designed for daily use in antituberculosis chemotherapy single-dose study: part 1 and 2. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 882-890.
62. FARES. Prévention HIV - tuberculose. Juin 1999.
63. Bifani PJ, Plikaitis BB, Kapur V, Stockbauer K, Pan X, Luftey ML, Moghazeh SL, Eisner W, Daniel TM, Kaplan MH, Crawford JT, Mussner JM, Kreiswirth BN. Origin and interstate spread of a New York City multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* clone family. *JAMA* 1996; 275: 452-457.
64. Kim SJ, Hong YP. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Korea. *Tubercle and Lung Disease* 1992; 73: 219-224.
65. Mahler D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A. WHO Treatment of TB guidelines for national programmes. 1997; 920.
66. ATS/CDC. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 725-735.
67. Tenover F, Crawford J, Huebner R, Getter L, Horsburgh CR Jr, Good RC. The resurgence of tuberculosis: is your laboratory ready? *J Clin Microbiol* 1993; 31: 767-770.
68. David H, Lévy-Frébault V, Thorel MF. Méthodes de laboratoire pour Mycobactériologie clinique. Commission

- des laboratoires de référence et d'expertise de l'Institut Pasteur, Paris. 1989.
69. Yeager H, Lacy J, Smith LR, LeMaistre CA. Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 998-1004.
  70. Kent PT, Kubica GP. *Public Health Mycobacteriology: a Guide for the Level III Laboratory*. US Department of Health and Human Services, Centers for Diseases Control, Atlanta 1985.
  71. Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR, Roberts GD. Comparison of a radiometric method (Bactec) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 384-388.
  72. Roberts GD, Goodman NL, Heifets L, Larsh HW, Lindner TH, Mc Clatchy JK, Mc Ginnis MR, Siddiqi SH, Wright P. Evaluation of the Bactec radiometric method for recovery of mycobacteria and drug susceptibility testing of *M. tuberculosis* from acid-fast smear- positive specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 689-696.
  73. Middelbrook G, Reggiardo Z, Tigrett WD. Automatable radiometric detection of growth of *Mycobacterium tuberculosis* in selective media. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 1066-1069.
  74. Pfyffer GE, Welscher HM, Kissling P, Cieslak C, Casal MJ, Gutierrez J, Rush-Gerdes S. Comparison of the mycobacteria growth indicator tube (MGIT) with radiometric and solid culture for recovery of acid-fast bacilli. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 364-368.
  75. Alcaide F, Benitez MA, Escriba JM, Martin R. Evaluation of the BACTEC MGIT 960 and the MB/BacT systems for recovery of mycobacteria from clinical specimens and for species identification by DNA AccuProbe. *J Clin Microbiol* 2000, 38: 398-401.
  76. Pfyffer GE, Cieslak C, Welscher HM, Kissling P, Rusch-Gerdes S. Rapid detection of mycobacteria in clinical specimens by using the automated Bactec 9000 MB system and comparison with radiometric and solid culture systems. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2229-2234.
  77. Rohner P, Ninet B, Metral C, Emler S, Auckenthaler R. Evaluation of the MB/BacT system and comparison to the BACTEC 460 system and solid media for isolation of mycobacteria from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3127-3131.
  78. Ellner PD, Kiehn TE, Cammarata R, Hosmer M. Rapid detection and identification of pathogenic mycobacteria by combining radiometric and nucleic acid probe methods. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1349-1352.
  79. Peterson EM, Lu R, Floyd C, Nakasone A, Friedly G, De La Maza LM. Direct identification of *M. tuberculosis*, *M. avium* and *M. intracellulare* from amplified primary cultures in Bactec media using DNA probes. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1543-1547.
  80. Fauville Dufaux M. Apport de la réaction de polymérisation en chaîne dans le diagnostic de la tuberculose et des mycobactérioses. Thèse de doctorat en Sciences pharmaceutiques 1997.
  81. Goto M, Oka S, Okuzumi K, Kimura S, Shimada K. Evaluation of acridinium-ester labeled DNA probes for identification of *M. tuberculosis* and *M. avium-intacellulare* complex in culture. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2473-2476.
  82. Lebrun L, Espinasse F, Poveda JD, Vincent Lévy-Frébault V. Evaluation of non radioactive DNA probes for identification of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2476-2478.
  83. Mullis KB, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich HA. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986; 51: 263-273.
  84. Fauville-Dufaux M, Maes N, Severin E, Farin C, Serruys E, Struelens M, Younes N, Vincke JP, De Vos MJ, Bollen A, Godfroid E. Rapid identification of *Mycobacterium xenopi* from bacterial colonies or 'Bactec' culture by the polymerase chain reaction and a luminescent sandwich hybridization assay. *Res Microbiol* 1995; 146: 349-356.
  85. Kox LF, van Leeuwen J, Knijper S, Jansen HM, Kolk AH. PCR assay based on DNA coding for 16S rRNA for detection and identification of mycobacteria in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3225-3233.
  86. Tortoli E, Nanetti A, Piersimoni C. et al. Performance assessment of new multiplex probe assay for identification of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1079-1084.
  87. Kirchner P, Meier A, Böttger EC. Genotypic identification and detection of mycobacteria: facing novel and uncultured pathogens. In: Persing DH, Smith TF, Tenover FC, White TJ. *Diagnostic molecular microbiology: principles and applications*. American Society for Microbiology, Washington DC, 1993: 173-190.
  88. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. a. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 175-178.
  89. Heifets LB. Drug susceptibility tests in the management of chemotherapy of tuberculosis. I, Present status of tuberculosis chemotherapy. In: *Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections*. CRC press, Boca Raton, 1991: 90-92.
  90. Canetti G, Rist N, Grosset J. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. *Méthodologie, critères de résistance, résultats, interprétation*. *Revue de tuberculose et de pneumologie* 1963; 27: 217-272.
  91. Canetti G, Fox W, Khomenko A, Mahler HT, Menon NK, Mitchison DA, Rist N, Smelev NA. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull. Wld Hlth Org* 1969; 41: 21-43.
  92. Siddiqi SH, Libonati JP, Middlebrook G. Evaluation of a rapid radiometric method for drug susceptibility testing of *M. tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 908-912.
  93. Vincke G, Yegers O, Vanachter H, Jenkins PA, Butzler JP. Rapid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* by a radiometric technique. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10: 351-354.
  94. Rusch-Gerdes S, Domehl C, Nardi G. et al. Multicenter evaluation of the mycobacteria growth indicator tube

- for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line drugs. *J Clin Microbiol* 1999; 371: 45-48.
95. Brunello F, Fontana R. Reliability of the MB/BacT system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates to antituberculous drugs. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 872-873.
  96. Tortoli E, Mattei R, Savarino A. et al. Comparison of *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility testing performed with BACTEC 460 TB (Becton Dickinson) and MB/BacT (Organon Teknika) systems. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 38: 83-86.
  97. Finken M, Kirschner P, Meier A, Wrede A, Böttger EC. Molecular basis of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: alterations of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S ribosomal RNA pseudoknot. *Mol Microbiol* 1993; 9: 1239-1246.
  98. Heym R, Alzari PM, Honore N, Cole ST. Missense mutations in the catalase-peroxidase gene, KatG, are associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 1995; 15: 235-245.
  99. Honoré N, Cole ST. Streptomycin resistance in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 238-242.
  100. Nair J, Rouse DA, Bai GH, Morris SL. The *rspL* gene and streptomycin resistance in single and multiple drug-resistant strains of *M. tuberculosis*. *Mol Microbiol* 1993; 10: 521-527.
  101. Takiff HE, Salazar L, Guerrero C, Philipp W, Huang WM, Kreiswirth B, Cole ST, Jacobs WR Jr, Telenti A. Cloning and nucleotide sequence of *Mycobacterium tuberculosis gyrA* and *gyrB* genes and detection of quinolone resistance mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 773-780.
  102. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole ST, Colston MJ, Matter L, Schopfer K, Bodmer T. b. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993; 341: 647-650.
  103. Zhang Y, Young D. Review: molecular genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 313-319.
  104. De Beenhouwer H, Lhiang Z, Jannes G, Mijs W, Machtelinckx L, Rossau R, Traore H, Portaels F. Rapid detection of rifampicin resistance in sputum and biopsy specimens from tuberculosis patients by PCR and line probe assay. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 425-430.
  105. Torrea G, Offredo C, Simonet M. et al. Evaluation of tuberculosis transmission in a community by 1 year of systematic typing of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1043-1049.
  106. van Embden JD, Cave MD, Crawford JT. et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 406-409.
  107. van Soolingen D, Borgdorff MW, de Haas PE. et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Netherlands: a nationwide study from 1993 through 1997. *J Infect Dis* 1999; 180: 726-736.
  108. Brisson-Noël A, Lecossier D, Nassif X, Gicquel B, Lévy-Frébault V, Hance AJ. Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification of mycobacterial DNA in clinical samples. *Lancet* 1989; 1069-1071.
  109. Fauville-Dufaux M, Vanfleteren B, De Wit L, Vincke JP, Van Vooren JP, Yates MD, Serruys E, Content J. Rapid detection of tuberculous and non-tuberculous mycobacteria by polymerase chain reaction amplification of a 162 bp DNA fragment from antigen 85. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 797-803.
  110. Jonas V, Alden MJ, Curry JI, Kamisango K, Knott CA, Lankford R, Wolfe JM, Moore DF. Detection and identification of *M. tuberculosis* directly from sputum sediments by amplification of rRNA. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2410-2416.
  111. Miller N, Hernandez SG, Cleary TJ. Evaluation of Gen Probe amplified *M. tuberculosis* direct test and PCR for direct detection of *M. tuberculosis* in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 393-397.
  112. Chin DP, Yajko DM, Hadley WK, Sanders CA, Nassos PS, Madej JJ, Hopewell PC. Clinical utility of a commercial test based on the polymerase chain reaction for detecting *M. tuberculosis* in respiratory specimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1872-1877.
  113. Dalovisio JR, Montenegro-James S, Kemmerly SA, et al. Comparison of the amplified *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) direct test, Amplicor MTB PCR, and IS6110-PCR for detection of MTB in respiratory specimens. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1099-1106; discussion 1107-1108.
  114. Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ. *Mycobacterium*. In: Murray PR et al. *Manual of clinical microbiology*, 7th ed., ASM Washington 1999.
  115. Sawert H. Economic considerations of TB control. In: Reichman LB, Hershfield ES. *Tuberculosis, a comprehensive international approach*. New York: Marcel Dekkers Inc 2000: 799-827.
  116. Adelson-Mitty J, Zaleznik DF. *Prevention and prophylaxis of MR TB*. Uptodate 2000.
  117. Lambregts-van Weezenbeek CSB, Veen J. Drug-resistant tuberculosis. In: Wilson R. *Tuberculosis*. Sheffield: European Respiratory Society Journal Ltd 1997: 298-326.
  118. Bastian I, Colebunders R. Treatment and prevention of MR TBC. *Drugs* 1999; 58 (4): 634-657.
  119. Mammoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with TB. *JAMA* 1993; 270-271.
  120. CDC/ATS. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1993; 42 (7): 1-8.
  121. ATS/CDC Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
  122. Van den Eeckhout A. Actuele behandeling van tuberculose. *Tijdschr voor Geneesk* 1999; 55: 764-769.
  123. Ormerod LP. Chemotherapy of Tuberculosis. In: *Tuberculosis* 1997. *Eur Resp Mon* 2; 4: 273-291.
  124. Scheimann P, Refabert L, Delacourt C, Le Borugeois M. Paediatric tuberculosis. *Eur Resp Mon* 1997; 4: 144-174.
  125. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, et al. TB Management in Europe. *Eur Respir J* 1999; 14: 978-992.

126. Van den Brande P, Demedts M, Veen J. Pathogenese, ziekteverschijnselen en behandeling bij longtuberculose. In: Demedts M, Dijkman JH, Hilvering C, Postma DS. Longziekten. Leuven: Van Gorcum Assen 1999: 895-911.
127. Sumarto Jo EM Geiter LJ, Miller B, Hale B. Can physicians treat tuberculosis report on a national survey of physicians practices. *Am J Publ Health* 1997; 87: 2008-2011.
128. Geerligs WA, Van Altena R, De Lange WCM, Van Soolingen D, Van der Werf Ts. MR TB long term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 (8): 758-765.
129. Pozsik CJ. Compliance with tuberculosis therapy. *Medical Clinics*: 1289-1301.
130. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations. *Thorax* 1998; 53: 536-548.
131. Parsons LM, Driscoll JR, Taber HW, Salfinger M. Drug resistance in tuberculosis. *Infectious Disease clinics of North America* 1997; 11; 4: 905-927.
132. Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. Fixed-dose combination of Antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 1995; 122: 951-954.
133. Saraiya M, Binkin NJ. Tuberculosis among immigrants. In: Reichman LB, Hershfield ES. Tuberculosis a comprehensive international approach. New York: Marcel Dekker Inc 2000: 661-692.
134. ATS. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161; S221-S247.
135. Cohn L, El-Sadr M. Treatment of latent tuberculosis infection. In: Reichman LB, Hershfield ES. Tuberculosis, a comprehensive international approach. New York: Marcel Dekker Inc 2000: 471-497.
136. Recommandations pour la prévention de la tuberculose dans les institutions de soin. Conseil supérieur d'Hygiène, avril 1996.
137. Davis M, McCray E, Simone P. Hospital infection control practices for tuberculosis. *Clinics in Chest Medicine* 1997; 1: 19-33.
138. Schaaf HS, Vanrie A, Gie RP et al. Transmission of MR TB. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 695 -S.
139. O'Brien RJ. Preventive therapy for Tuberculosis. In: Davis PDO. *Clinical Tuberculosis*. London: Shapman & Hall 1994: 279-295.
140. Etkind SC, Veen J. Contact follow-up in high- and low-prevalence countries. In: Reichman LB, Hershfield ES. Tuberculosis, a comprehensive International approach. New York: Marcel Dekker Inc 2000: 377-399.
141. O'Brien RJ. Preventive therapy for TBC. In: Porter JDH, McAdam KPW. Tuberculosis back to the future. England: John Wiley & Sons Ltd 1994: 151-169.
142. Miller B. Preventive therapy for TB. *Medical Clinics*. p.1263-1273.
143. CDC advises on management of persons exposed to multiple drug-resistant tuberculosis. *Clin Pharm* 1992; 11; 99: 1994-1999.
144. Gobe M, Iseman M, Madsen L, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampicin. *N Engl Journal of Medicine* 1993; 328: 527-532.
145. Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampicin. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 877-884.
146. Telzake E, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S. Multidrug resistant tuberculosis in patients without HIV-infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 907-911.
147. Peloquin CA. Pharmacology of the antimycobacterial drugs. *Medical clinics of North America* 1993; 77; 6: 1253-1262.
148. Patel AM, McKeon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculosis drugs. *Drugs safety* 1995; 12 (1).
149. Winstanley PA. The clinical pharmacology of antituberculosis drugs. In: Davies PDO. *Clinical Tuberculosis*. London: Chapman & Hall 1994: 129-140.
150. Alangaden GJ, Lerner SA. The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1213-1227.
151. Jacobs MR. Activity of quinolones against mycobacteria. *Drugs* 1999; 58 S2: 19-22.
152. Berning SE, Madsen, L, Iseman MD, Peloquin CA. Long-term safety of ofloxacin and ciprofloxacin in the treatment of mycobacterial infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151; 2006-2009.
153. Maranetra KN. Quinolones and MR TB. *Chemotherapy* 1999; 45S2: 12-18.
154. Fujiwara P, Simone P. Treatment of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES. Tuberculosis, a comprehensive international approach. New York: Marcel Dekkers Inc 2000: 401-446.
155. Bradford WZ, Daley CL. Multiple Drug Resistant Tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases Clinics of North America* 1998; 12: 157-173.
156. Senneville E. Traitement des patients porteurs de souches résistantes. *Méd Mal Infect* 1995; 25: 369-1976.
157. Iseman MD. Treatment and implications of MR TB for the 21st century. *Chemotherapy* 1999; 45 S2: 34-40.
158. Iseman MD. Management of MR Tuberculosis. *Chemotherapy* 1999; 45: 3-11.
159. Van Vooren JP, Dierckx P. Multiresistente tuberculose en infecties met niet-tuberculeuze mycobacteriën. In: *Respiratoire infecties voor de specialist*. Leuven: Garant 1997: 351-367.
160. Chan SL. Chemotherapy of TB. In: Davis PDO. *Clinical Tuberculosis*. London: Chapman & Hall 1994: 141-156.

## COORDONNÉES DE LA F.A.R.E.S.

Unité Centrale : Section des Affections Respiratoires  
Rue de la Concorde 56 – 1050 BRUXELLES  
Tél. : 02/512. 29.36 - Fax : 02/512.32.73  
e-mail : [maryse.wanlin@euronet.be](mailto:maryse.wanlin@euronet.be)  
Dr WANLIN – Melle LAMBIN et Mr DE SAINT-HUBERT

### Unité de Secteur de **BRUXELLES** et du **BRABANT WALLON**

Rue de la Concorde 56 – 1050 BRUXELLES  
Tél. : 02/512.33.42 ou 511.54.01 – Fax : 02/512.32.73  
Prof. SERGYSELS – Mme NACHEZ, secrétaire, vous orientera vers l'infirmière concernée.  
Pour le Brabant Wallon, l'infirmière est Mme OBEE (02/514.66.64)

### Unité de Secteur du **HAINAUT**

**HAINAUT CENTRE :** Place du Parc 7 – 7000 MONS  
Tél. : 065/32.83.79 – 065/32.83.78 – Fax : 065/32.83.79  
Dr ROBIENCE – Mme GODART - Mme OBEE  
Rue Chavée 62 – 7100 LA LOUVIERE  
Tél. : 064/22.30.17 – Fax 064/22.85.84  
Dr ROBIENCE – Mme BOURDIAUX

**HAINAUT OUEST :** Rue de Cordes – 7500 TOURNAI  
Tél. : 069/22.66.90 – Fax : 069/22.66.90  
Dr ROBIENCE – Mme MEURIS

**HAINAUT EST :** Bld Zoé Drion 1, Espace Gailly – 6000 CHARLEROI  
Tél. : 071/31.35.04 – Fax : 071/31.35.04  
Dr ROBIENCE – Mme THUNUS

### Unité de Secteur de **LIEGE**

Rue de l'Hôpital – Sart Tilman b 23 – 4000 LIEGE  
Tél. : 04/366.27.97 – Fax : 04/366.28.12  
Dr GOSSET – Mme JACQMARD (coordinatrice)

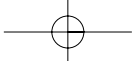
### Unité de Secteur du **LUXEMBOURG**

**REGION NORD :** Rue Erène 1 – 6900 MARCHE  
Tél. : 084/32.06.40 – Fax : 084/32.06.71  
Dr SMEETS – Mme DUMONT

**REGION SUD :** Rue Sesselich 161 – 6700 ARLON  
Tél. : 063/22.40.76 – Fax : 063/22.40.76  
Dr SMEETS – Mme GOB

### Unité de Secteur de **NAMUR**

Rue Château des Balances 3b – 5000 NAMUR  
Tél. : 081/72.37.69 ou 081/62.66.10  
Fax : 081/72.37.53 – 081/62.66.19.  
Dr DAUMERIE – Mme HAUTOT (coordinatrice)

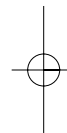
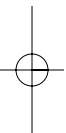


## COORDONNÉES DES INSPECTIONS D'HYGIÈNE

**BRUXELLES :** Docteur V. GILBERT  
Médecin Inspecteur  
Service de la Santé  
Commission Communautaire Commune  
Avenue Louise, 183 à 1050 BRUXELLES  
TÉL.: 02/ 502.60.01 - FAX: 02/ 502.59.05

**HAINAUT, BRABANT WALLON ET LUXEMBOURG:**  
Docteur A. MOREAU  
Médecin Inspecteur  
Place du Parc 27 à 7000 MONS  
Tél.: 065/32.83.71 - Fax: 065/32.83.75

**LIÈGE ET NAMUR:**  
Docteur Y. PIRENNE  
Médecin Inspecteur  
rue d'Ougrée, 65, B001 à 4031 ANGLEUR  
TÉL.: 04/364.14.00 - FAX: 04/364. 13. 00



Nous remercions les Laboratoires Bayer  
de leur soutien pour la réalisation de cette brochure.

