

Cas groupés de tuberculose polyrésistante

KwaZulu-Natal

22 septembre 2006

Dans le cadre de la XVIème Conférence Internationale sur le SIDA qui s'est tenue à Toronto en Août 2006, une présentation par N.R. Gandhi et coll.¹ a porté sur une étude réalisée à l'hôpital de l'Eglise d'Ecosse situé en milieu rural à Tugela Ferry, district de Msinga, province du KwaZulu-Natal, en Afrique du Sud. Les médecins avaient été alertés par le fait que 15 patients VIH+ atteints de tuberculose étaient décédés malgré un traitement antirétroviral efficace.

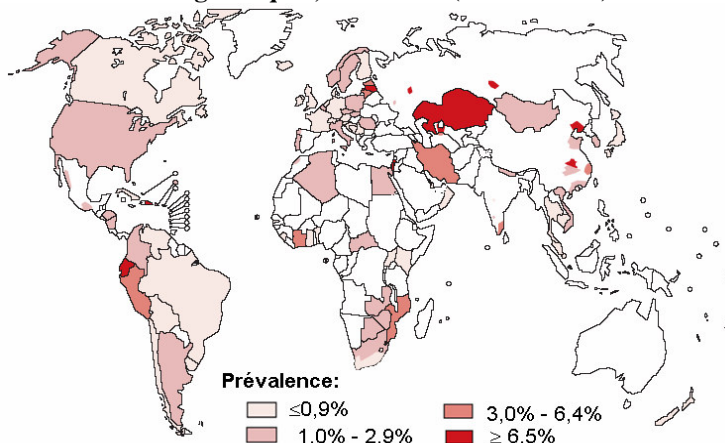
1. RAPPEL : LA RESISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX

- La résistance aux antituberculeux est multifactorielle. Le développement de résistance aux antituberculeux est principalement lié à une prise en charge thérapeutique inadéquate:
 - ✓ Prescription inadaptée de la part des soignants;
 - ✓ Mauvaise qualité des médicaments;
 - ✓ Approvisionnement irrégulier ou parallèle;
 - ✓ Mauvaise observance du traitement.
- Ces facteurs ont motivé le développement de nouvelles approches dans le traitement, telles que la stratégie DOTS (*Directly Observed Therapy, short course treatment*) qui a fait la preuve de son efficacité, notamment dans certains pays en développement.

1.1. LA TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE

- La multirésistance (MR) est définie par la résistance à au moins deux des antituberculeux de 1^{ère} ligne : isoniazide (INH) et rifampicine (RMP)
- Les premiers foyers de tuberculose multirésistante sont apparus à la fin des années 1980 (Fig. 1).

Figure 1: Prévalence de tuberculose MR parmi les cas nouvellement diagnostiqués, 1994-2002 (source OMS)



- Des souches multirésistantes sont identifiées dans toutes les régions du monde, mais ce phénomène prédomine dans les pays de l'ex-URSS (souche de tuberculose MR chez environ 15% des nouveaux cas)². La Chine est également concernée (Henan et Liaoning).
- A forme clinique équivalente, les souches multirésistantes ne sont pas plus transmissibles que les souches non résistantes.

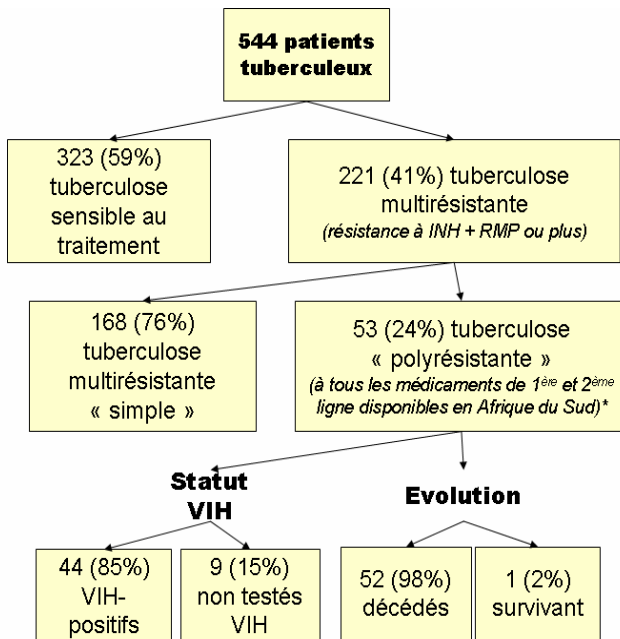
1.2. LA TUBERCULOSE ULTRARÉSISTANTE

- Une souche de tuberculose ultrarésistante (UR) est définie par l'OMS comme une souche MR, résistante également à au moins trois des six classes d'antituberculeux de 2^{ème} ligne.
- Les souches ultrarésistantes sont apparues depuis le début des années 2000.
- Le pourcentage de souches de tuberculose ultrarésistantes parmi les souches MR est variable selon les pays³.
 - ✓ Moins de 1% dans les pays d'Europe de l'Ouest
 - ✓ 4% aux USA
 - ✓ 15% en Corée du Sud
 - ✓ 19% en Lettonie
 - ✓ 14% dans certains autres états d'ex-URSS (Russie, Arménie, Azerbaïdjan, Géorgie, Rép. Tchèque).

2. LES CAS GROUPES AU KWAZULU-NATAL¹

- La présentation à Toronto portait sur 544 patients admis pour tuberculose entre janvier 2005 et mars 2006 (Fig. 2).
- Parmi ces patients:
 - ✓ 323 (59,4%) présentaient une souche sensible au traitement antituberculeux;
 - ✓ 168 (30,9%) présentaient une souche multirésistante de *Mycobacterium tuberculosis*, définie par la résistance à au moins 2 médicaments de 1^{ère} ligne: isoniazide (INH) et rifampicine (RMP);
 - ✓ 53 (9,7%) présentaient une souche "polyrésistante" de *M. tuberculosis*, résistante à tous les médicaments disponibles en Afrique du Sud, y compris ceux de 2^{ème} ligne (isoniazide, rifampicine, ethambutol, streptomycine, ciprofloxacine, kanamycine);
 - ✓ Le profil de ces souches ne correspond pas à la définition OMS de l'UR : seules 2 des 6 classes d'antituberculeux de 2^{ème} ligne ont été testées. Néanmoins, ces médicaments étant les seuls disponibles en Afrique du Sud, ce profil de résistance ne laisse aucune alternative thérapeutique.

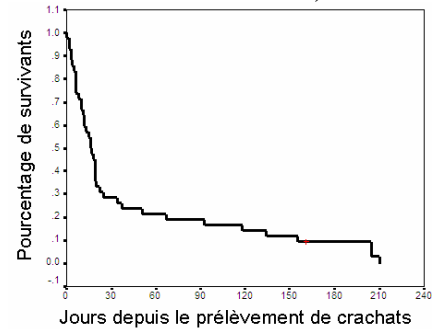
Figure 2: Série de cas consécutifs de tuberculose analysée au KwaZulu-Natal, 2005-2006¹



* Les médicaments testés étaient les suivants: isoniazide, rifampicine, ethambutol, streptomycine, ciprofloxacine, kanamycine. Ce profil de résistance ne répond pas aux critères OMS d'ultrarésistance.

- Concernant les 53 patients atteints de tuberculose polyrésistante:
 - ✓ 28 (53%) étaient des hommes et 25 (47%) étaient des femmes;
 - ✓ Age: médiane de 35 ans, extrêmes 20-75 ans;
 - ✓ 85% des 53 cas étaient VIH-positifs, les autres n'ont pas effectué de dépistage sérologique;
 - ✓ Parmi 44 les patients VIH+, le taux moyen de CD4+ était de 72,7/mm³ (médiane 63, extrêmes 9-283);
 - ✓ 15 (34%) recevaient un traitement antirétroviral;
 - ✓ Tous les cas d'infection par le VIH correspondaient à un stade C de la classification OMS. Les personnes non testées étaient très affaiblies cliniquement;
 - ✓ La moyenne de survie après prélèvement de BK crachats est de 16 jours (extrêmes 2-210 jours). Plus de 70% des patients sont décédés dans le mois qui a suivi le prélèvement de crachats (Fig. 3);
 - ✓ 36% des patients n'avaient jamais été hospitalisés;
 - ✓ 26 (51%) patients n'avaient jamais été traités auparavant pour une tuberculose;
 - ✓ Parmi 21 patients traités auparavant, 14 avaient pris leur traitement jusqu'au bout et/ou avaient été guéris tandis que les 7 restants n'avaient pas terminé leur traitement et/ou n'avaient pas été guéris;
 - ✓ 26 (87%) des 30 souches isolées chez des patients atteints de tuberculose polyrésistante étaient toutes très proches génétiquement.
- Par ailleurs, l'investigation qui a suivi dans la province a retrouvé des souches polyrésistantes dans 28 des 50 hôpitaux et cliniques de la province.
- Des souches polyrésistantes ont également été identifiées chez des mineurs, population très mobile en Afrique du Sud.

Figure 3: Courbe de survie des cas de tuberculose ultrarésistante au KwaZulu-Natal, 2005-2006¹



3. COMMENTAIRES

A l'instar de nombreux autres phénomènes de santé en Afrique, c'est la détection ou l'amplification des cas en milieu hospitalier dans la Province du KwaZulu-Natal qui a donné l'alerte sur ce phénomène de tuberculose polyrésistante en Afrique du Sud. Il est probable que ces souches circulent depuis plusieurs années et il n'est pas exclu qu'elles soient présentes au-delà des frontières de la province, voire du pays.

Un mode d'acquisition nosocomial ou par la prescription/observance inadéquate du traitement antituberculeux est possible. Cependant, le pourcentage élevé de cas jamais traités ni hospitalisés laisse supposer une circulation dans la communauté.

La létalité très élevée est due à l'absence d'antituberculeux efficaces et à l'état immunitaire des patients.

Les difficultés de l'accès aux antirétroviraux pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA en Afrique du Sud, la transmission au sein des communautés et des hôpitaux et l'utilisation inadéquate des traitements antituberculeux alimenteront le phénomène illustré par cette étude en Afrique du Sud. Ce pays est en effet touché par une épidémie de VIH devenue mature avec un grand nombre de patients entrant dans la phase avancée de la maladie. Environ 80% des nouveaux cas de tuberculose diagnostiqués au KwaZulu-Natal sont infectés par le VIH.

La détection de souches UR nécessite une surveillance étroite et des laboratoires performants. Ces cas sud-africains n'ont été détectés que par la mise en place d'un système de prélèvement et d'analyse de profil d'antibiorésistance en routine.

En l'absence d'une offre de soins permettant une prise en charge adéquate des patients, les souches UR risquent à terme de diffuser à partir de foyers situés en Afrique du Sud ou ailleurs (notamment dans les pays de l'ex-URSS) à l'instar des souches multirésistantes depuis le début des années 1990.

Sources:

¹ Gandhi NR et coll. Présentation IAS, Toronto 2006.

² Euro-TB: Report on tuberculosis cases notified in 2004 (http://www.eurotb.org/rapports/2004/eurotb_report_2004.pdf)

³ MMWR, March 24, 2006 / 55(11); 301-305 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5511a>)