

## LA TUBERCULOSE : ÉPIDÉMIOLOGIE, ASPECT CLINIQUE ET TRAITEMENT

J.C. Yombi (1), U.N. Olinga (2)

### Tuberculosis: epidemiology, clinical aspects, and treatment

Tuberculosis (TB) is a contagious infectious disease caused by members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, and mainly by *Mycobacterium tuberculosis*. TB has been observed for over 120 centuries. In 2013, an estimated 9 million people contracted the disease and 1.5 million people died from it, including 360,000 HIV-positive subjects. The epidemic is now characterized by an increase in multidrug-resistant strains. A distinction can be made between pulmonary TB, the most common presentation (70-75% of cases), and extrapulmonary TB. In immunocompromised patients, more profound immunosuppression is associated with non-cavitary, extrapulmonary, and especially disseminated TB forms. Molecular techniques have greatly modified the diagnostic arsenal. While providing diagnostic results within 2 to 24 hours with a good sensitivity and specificity, these techniques are also sensitive to both rifampicin and isoniazid, which is useful for diagnosing the multidrug-resistant forms. The treatment is based on a combination of four first-line anti-TB agents, i.e., isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol.

#### What is already known about the topic?

Tuberculosis is declining around the world and is still treated with a four-drug regimen, administered during 6 to 9 months. Compliance and monitoring are essential to treatment success.

#### What does this article bring up for us?

The manuscript clarifies the role of each anti-TB agent in patient TB management and sheds light on the role of molecular techniques for diagnosing TB.

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse provoquée par une mycobactérie du complexe *tuberculosis* principalement le *mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch. La tuberculose existe depuis plus de 120 siècles. En 2013, selon les estimations, 9 millions de personnes l'ont contractée et 1,5 million de personnes en sont décédées, dont 360 000 sujets VIH-positifs. Une des nouvelles caractéristiques de l'épidémie est une augmentation des souches multi-résistantes. On peut distinguer la tuberculose pulmonaire qui est la présentation la plus fréquente (70 à 75% des cas) de la tuberculose extra-pulmonaire. Chez les patients immunodéprimés, plus l'immunodépression est profonde, plus on va voir apparaître des formes non cavitaires, des formes extra-pulmonaires et surtout des formes disséminées. Les techniques moléculaires ont grandement modifié l'arsenal diagnostique. Elles permettent avec une bonne sensibilité et spécificité non seulement d'avoir une réponse rapide quant au diagnostic (entre 2 et 24 heures), mais également une sensibilité simultanée à la rifampicine et à l'isoniazide, ce qui est utile pour le diagnostic des formes multirésistantes. Le traitement met en œuvre une association de quatre anti-tuberculeux de première ligne que sont l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide et l'éthambutol.

#### Que savons-nous à propos ?

La tuberculose recule globalement dans le monde.

Son traitement est une quadrithérapie classique

Son traitement dure six à neuf mois et l'observance et le suivi sont indispensables pour le succès thérapeutique

#### Que nous apporte cet article ?

Il clarifie le rôle de chaque antituberculeux dans le traitement et apporte un éclairage sur la place des techniques moléculaires dans le diagnostic de la tuberculose.

#### KEY WORDS

Tuberculosis, IGRA, Mantoux test

## INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse provoquée par une mycobactérie du complexe *tuberculosis* principalement le *mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch. La tuberculose existe depuis plus de 120 siècles. Le bacille de Koch a été découvert au 19<sup>e</sup> siècle, précisément en 1882. Autrefois soignée dans les *sanatoriums* par des cures de soleil et de plein air, la tuberculose a vu reculer son incidence au 20<sup>e</sup> siècle, grâce au développement de l'hygiène et à l'apparition des premiers antibiotiques tels que la streptomycine en 1943. En 2013, selon les estimations, 9 millions de personnes l'ont contractée et 1,5 million de personnes en sont décédées, dont 360 000 sujets VIH-positifs. La maladie recule lentement chaque année et on estime que 37 millions de vies ont été sauvées entre 2000 et 2013 grâce à un traitement et un diagnostic efficaces (1). Une des nouvelles caractéristiques de l'épidémie est une augmentation des souches multi-résistantes (2). Dans cet article, nous allons aborder l'épidémiologie, la pathogénèse, les aspects cliniques et le traitement des différentes formes de tuberculose. Le traitement des tuberculoses multirésistantes ne fait pas l'objet de cet article.

## L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

L'incidence de la tuberculose est variable dans le monde allant d'une incidence faible entre 0 et 9.9 pour 100 000 habitants par an dans les pays occidentaux (Amérique du nord et Europe), à des incidences extrêmement élevées, supérieures à 500 pour 100 000 habitants par an en Afrique du sud. Les continents les plus touchés sont l'Afrique et l'Asie du sud-est (3). Si on regarde les données de l'*European Center for Disease and Control* (ECDC) en 2013, on remarque que les républiques de l'ancienne Union Soviétique ont une incidence supérieure à 100 cas pour 100 000 habitants par an. L'Europe occidentale a une incidence inférieure à 10 cas pour 100 000 habitants par an (3).

L'incidence en Belgique n'a cessé de regresser passant de 30 pour 100 000 habitants par an en 1980 à une incidence de 8.8 pour 100 000 habitants/an en 2013. Au sein des trois régions belges, on constate une incidence de 6.6 pour 100 000 habitants par an en 2013 dans la région flamande et 7.2 cas pour 100 000 habitants par an pour la région wallonne. La région de Bruxelles Capitale maintient une incidence élevée à 26.2 pour 100 000 habitants par an. Cette incidence élevée s'observe également dans la plupart des grandes villes belges notamment à Liège avec 21.9 pour 100 000 habitants, Anvers avec 18.5 pour 100 000 habitants, Charleroi avec 15.2 pour 100 000 habitants, Brugge avec 13.6 pour 100 000 habitants et Gand avec 9.6 pour 100 000 habitants/ par an (4). C'est donc une incidence qui est en moyenne 3 à 4 fois plus élevée que dans le reste du pays. On retrouve ce phénomène dans les capitales européennes où le ratio d'incidence par rapport au reste du pays, en 2009, montrait pour Bruxelles 3.1, Londres 3, Paris 2.9, Copenhague 2.8, Oslo 2.8, Rome 2.8, Amsterdam 2.7 (5). Avec la crise migratoire que

connait l'Europe, il faut s'attendre à une augmentation de l'incidence de la tuberculose dans les grandes villes. En 1991 en Belgique, 18% de tuberculeux étaient non belge contre 52 % en 2013. L'Afrique du nord représente 20.5%, l'Afrique centrale 12.9%, l'Afrique de l'ouest 11.7%, l'Afrique de l'est 8.2%, l'Asie du sud-est 15%, l'Europe de l'est 12.7%, l'Europe du sud 7.4%, l'Asie, l'Europe de l'ouest et l'Amérique du nord représentent 1.5% de ces cas de tuberculose en 2013 (4). Ce phénomène se retrouve également dans les pays limitrophes comme la Hollande où on constate une incidence inférieure à 2 pour 100 000 habitants/an alors qu'elle est beaucoup plus élevée chez les migrants, avec une variation qui est importante en fonction de la prévalence dans le pays d'origine. Cette incidence se tassera dans les générations suivantes, se rapprochant de celles des autochtones (3). Les groupes à risque en Belgique sont les patients ayant eu un contact récent (< 2 ans) avec la tuberculose (10%), les sujets en séjour illégal (8.5%), les demandeurs d'asile (7.8%), les sans-abris (3.7%), les prisonniers (2.2%). Le personnel médical et social ainsi que les personnes travaillant avec ces groupes à risque représentent environ 2.7% (4). Il est clair que les groupes à risque sont les populations les plus fragilisées. Il existe classiquement dans la littérature des situations médicales qui favorisent la progression vers la tuberculose « maladie » (Tableau 1) : l'immunosuppression avec des patients porteurs du VIH ayant un test à la tuberculine positif, les patients ayant le SIDA, les patients transplantés d'organe avec une immunosuppression médicamenteuse, les patients recevant des anti-TNF, une corticothérapie de plus de 15 mg d'équivalent de prednisolone par jour pour une période supérieure à 2 à 4 semaines, les cancers notamment les hémopathies malignes, les tumeurs de la tête et du cou ainsi que du poumon, l'insuffisance rénale chronique et l'hémodialyse, le diabète, le tabagisme, l'alcoolisme, l'âge inférieur à 5 ans et d'autres pathologies comme les gastrectomies, les jéjuno-iléostomies et l'antracosis (6). Ces facteurs vont influencer de façon variable le risque de progression vers la tuberculose. Il est clair qu'en Belgique, en 2013, les facteurs susmentionnés se retrouvent présents dans des proportions variables : l'immunodépression à 5.6%, l'alcoolisme chronique à 5.5%, le VIH à 3.7%, le diabète à 3.3%, les lésions fibrotiques pulmonaires à 2%, l'insuffisance rénale à 1.9%, les pneumoconioses 1.3% et la toxicomanie intra-veineuse 1% (4). Le VIH et son immunodépression est un facteur important d'acquisition et de progression de la tuberculose. En Hollande, entre 2002 et 2014, il y avait près de 25 cas par an de co-infection tuberculose et VIH, c'est 25 fois plus que la moyenne nationale (22% de hollandais et 78% de non hollandais) (3).

La découverte d'une tuberculose doit être suivie d'un dépistage systématique du VIH, ce qui n'est actuellement pas encore le cas partout. En Belgique, en 2012, les patients avec une tuberculose testée positive ou négative pour le VIH étaient en moyenne, de 56.4%. Dans la région de Bruxelles, les tests s'élevaient à 91.3% (4).

**Tableau 1. Facteurs de risque de progression vers une tuberculose Maladie (ref. 6)**

Conditions	OR ou RR
<b>Immunosuppression</b>	
- VIH positif et intradermo positive	50-110
- Sida	110-170
- Transplantation organe solide et traitement immunosuppresseur	20-74
- Anti-TNF	
->15 mg d'équivalent prednisolone pendant plus de 2-4 semaines	1.5-17
	4.9
<b>Cancer</b>	4-8
- Hémopathie maligne(leucémies, lymphomes)	16
- Tumeurs tête et cou et cancer poumon	2.5-6.3
<b>Gastrectomie</b>	2.6
<b>Jejunioileostomi (bypass)</b>	27-63
<b>Anthraco-silicose</b>	30
<b>Insuffisance rénale chronique/hémodialyse</b>	10-25
<b>Diabète</b>	2-3.6
<b>Tabagisme</b>	2-3
<b>Alcoolisme</b>	3
<b>Age &lt; 5 ans</b>	2-5

## PATHOGÉNIE ET TRANSMISSION

La tuberculose se transmet par aérolisation de fines particules de salive. C'est donc un patient avec une tuberculose pulmonaire qui tousse, qui chante, qui parle. Après contact avec un patient qui présente une tuberculose pulmonaire, 30 à 65% des patients vont être contaminés. Ceci va dépendre de l'intensité de la toux, des expectorations et de la durée d'exposition. On sait par exemple qu'au sein d'une famille, 30 à 65% des gens vont contracter le BK contre 0.2% dans des contacts peu étroits (7). Une fois le BK contracté, il va se multiplier dans les macrophages pulmonaires. Après une incubation de 6 à 8 semaines, le BK envahit les voies lymphatiques, les ganglions hilaires et la circulation sanguine. L'organisme va réagir en développant une immunité cellulaire qui va entraîner une guérison spontanée dans les six mois chez 90 à 95% des patients : on parle d'état de latence (primo-

infection latente). La progression vers une réactivation de la tuberculose dans les deux ans sera d'environ 2% et dépendra de facteurs de risque discutés plus haut. Un petit pourcentage (à peine 5 à 10%) va progresser vers une tuberculose « maladie » (Primo-infection patente) dans les deux ans qui dépendra de l'âge du patient, la charge mycobactérienne et de l'état immunitaire sous-jacent (7). En effet, chez les enfants, le risque de présenter une tuberculose primaire ainsi que des formes extra-pulmonaires est élevé (miliaire et neuro-méningée). Il est surtout élevé chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Les adolescents sont plus à risque de développer une tuberculose pulmonaire classique (8). L'intensité de la charge mycobactérienne est également importante pour l'évolution vers une tuberculose « maladie ». Un patient tuberculeux qui a un examen direct négatif et une culture positive présentera un taux de conversion de leur intradermo (IDR) de 25.7% et une progression vers une maladie active de 5.7% alors que celui avec examen direct positif et culture positive aura un taux de conversion de son IDR beaucoup plus élevé (66%) et une progression vers une maladie active de 35.6% (8-10). L'immunodéficience sous-jacente va également jouer un rôle : 40% des enfants infectés par le VIH vont progresser vers une tuberculose « maladie » dans les 40 jours (8-10). Dans le modèle classique, en résumé, la progression vers soit une tuberculose latente soit une tuberculose « maladie » va dépendre de l'âge du patient et de l'état d'immunosuppression ainsi que de la charge infectieuse. Chez les patients atteints de VIH, 30 à 40% vont progresser précocement vers une maladie active alors que chez les personnes normales, 98% vont être en latence. La réactivation de la maladie sera de l'ordre de 2 à 10% dans la population normale contre 20 à 50% chez les patients porteurs du VIH. Il est donc important de se rappeler que le modèle classique qui répartit la tuberculose en tuberculose active et tuberculose latente est beaucoup plus complexe que cela, il s'agit d'un *continuum* allant de l'état de latence à une tuberculose active. Des données semblent montrer que dans ce modèle dynamique, le spectre va d'une forme dormante vers une forme fulminante, en passant par toute une série d'états intermédiaires, dont la miliaire, les tuberculoses extra-pulmonaires, les tuberculoses pulmonaires, les tuberculoses chroniques. Chaque état va dépendre de la charge bactérienne présente, de l'état d'immunosuppression, de l'âge et ensuite de l'équilibre entre action pro-inflammatoire et anti-inflammatoire au sein des granulomes (11).

Une des difficultés c'est de savoir faire la distinction entre une réactivation *versus* une réinfection. Une cohorte hollandaise a montré que chez les migrants, il n'y avait que 0.8% de patients qui développaient une tuberculose 15 ans après leur arrivée dans un territoire à faible incidence. Ceci tend à démontrer que la réactivation est probablement moins fréquente que la réinfection (11).

## LA PRÉSENTATION CLINIQUE

On distingue la tuberculose pulmonaire de la tuberculose extra-pulmonaire. Les données belges montrent, en 2013, que la tuberculose pulmonaire était la forme la plus fréquente (70 à 75% des cas) contre 30% pour la tuberculose extra-pulmonaire et 8.5% pour les formes mixtes (4).

**La tuberculose pulmonaire** peut se présenter sous une **forme classique** : des lésions situées essentiellement dans les lobes supérieurs et les segments postérieurs ou alors sous forme de **miliaire** qui est une dissémination dans tout l'organisme de la tuberculose. Il existe également la forme **pleurale** avec un épanchement pleural. La dernière forme pulmonaire est la **pneumonie tuberculeuse** liée à l'ensemencement massif de BK dans le parenchyme sain à partir d'une lésion excavée associée à une réaction inflammatoire intense qui ressemble à une pneumonie communautaire(7).

**Les formes extra-pulmonaires** (50%) sont ganglionnaires et l'atteinte ostéo-articulaire est la deuxième avec principalement la localisation rachidienne ou mal de Pott (7).

### Les symptômes

Le tableau est classiquement dominé par des fébricules ou de la fièvre, des sudations nocturnes, un amaigrissement, une fatigue et une inappétence. Les symptômes sont directement liés à leur localisation, par exemple, au niveau pulmonaire, on retrouvera de la toux, des crachats hémoptoïques, une dyspnée, une gêne thoracique. Au niveau extra-pulmonaire, les symptômes vont être dominés, par exemple au niveau rachidien, par des douleurs dorsales ou une faiblesse dans les jambes lorsqu'il y a une atteinte du cordon médullaire. La tuberculose méningée, quant à elle, peut se manifester par une altération de l'état général, des céphalées et un tableau méningé (7).

L'immunodépression change-t-elle cette présentation ?

Il faut savoir que plus l'immunodépression est profonde, plus on va voir apparaître des formes non cavitaires, des formes extra-pulmonaires et surtout des formes disséminées (7).

## LE DIAGNOSTIC

Nous disposons de plusieurs outils efficaces pour détecter la tuberculose et réaliser un diagnostic correct : l'examen du prélèvement au microscope (3x pour les crachats), la culture qui prend notamment du temps (6 semaines en moyenne), les méthodes moléculaires qui sont en plein essor et l'histologie. L'examen direct n'est pas toujours positif. En Belgique, seuls 44.4% des cas de tuberculoses pulmonaires avaient un examen direct positif, la culture était quant à elle positive dans 78.2% de tous les cas de tuberculoses déclarées et dans 84.9% des cas de tuberculoses pulmonaires. Si on base notre diagnostic sur l'examen microscopique comme seul outil diagnostic, on va être confronté à des retards voire absence de

diagnostic, entraînant ainsi un risque de contagion non seulement au sein de la famille mais également au sein des professionnels de la santé (12). Il est donc impératif d'améliorer les outils de détection de la tuberculose. C'est dans ce contexte que les techniques moléculaires se sont développées, notamment le GeneXpert qui permet de mettre en évidence la résistance à la rifampicine (13). Ces nouvelles techniques beaucoup plus performantes nous permettent non seulement d'avoir une réponse rapide sur le diagnostic (entre 2 et 24 heures) mais détectent également une sensibilité à la rifampicine et à l'isoniazide en même temps. Les performances du GeneXpert ont été évaluées sur différents prélèvements (13). Sur les prélèvements pulmonaires, la sensibilité est de l'ordre de 89% et la spécificité de 99% (13). Cette sensibilité va varier selon que l'examen direct est positif ou non. Lorsque l'examen direct est positif, la sensibilité est de l'ordre de 98% et lorsque l'examen direct est négatif, la sensibilité est de l'ordre de 75% (13). Cette sensibilité va varier également en fonction du type de prélèvements extra-pulmonaires. On sait par exemple que le Genexpert a une bonne sensibilité, de l'ordre de 85%, sur le système nerveux central et de 97% sur les prélèvements de ganglions. Les résultats sont mauvais via le liquide pleural avec une sensibilité de l'ordre de 37%. Les autres liquides, péritonéal et péricardique se retrouvent avec une sensibilité de l'ordre de 67%. Le liquide gastrique, quant à lui, a une sensibilité de l'ordre de 80%. La spécificité quant à elle est extrêmement bonne et oscille entre 93 et 99% (14). L'OMS a donc établi des recommandations en 2013 pour le diagnostic de tuberculose. Elle rappelle que la valeur prédictive négative du Genexpert est faible particulièrement dans les pays de faible prévalence. La culture reste donc indispensable dans tous les cas (15). Pour le diagnostic de résistance à la rifampicine, la valeur prédictive négative est supérieure à 99 % que ce soit dans les pays à forte ou à faible prévalence. La valeur prédictive positive dépend fortement de la prévalence. Dans les pays de forte prévalence, et chez les patients déjà traités, elle est de 99 %, alors que dans les pays de faible prévalence, elle est inférieure à 70 % d'où la possibilité de réaliser un second GeneXpert. L'OMS recommande clairement, en première intention, le GeneXpert pour les formes pulmonaires chez les adultes et les enfants suspectés de tuberculose multirésistante ou de tuberculose associée au VIH (recommandations fortes) et lorsque l'examen direct est négatif dans les populations à faible risque de tuberculose multirésistante ou de VIH (recommandation faible). Dans les formes extra-pulmonaires, l'OMS recommande son utilisation dans le diagnostic des formes méningées, l'intérêt étant un diagnostic beaucoup plus rapide (recommandation forte). La recommandation est intermédiaire pour les formes ganglionnaires (15). Il est bien évident que le GeneXpert ne doit pas être utilisé pour monitorer le traitement. Le développement des techniques moléculaires, notamment le GeneXpert, a permis non seulement de faire un diagnostic beaucoup plus rapide, avec une sensibilité et une spécificité relativement bonnes, et dépendant du type de prélèvement mais aussi

de détecter rapidement des éventuelles résistances à la rifampicine et à l'isoniazide (13-15).

## LA TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE : QUELQUES POINTS

### Quand suspecter une tuberculose multirésistante ? (Tableau 2)

**Tableau 2. Critères clinique qui font suspecter une tuberculose multirésistante (MDR-TB)**

<b>Histoire de traitement antérieur</b>
- Mauvaise Observance - Multiples effets secondaires - Trouble de l'absorption
<b>Provenance d'un pays à haute prévalence de MDR-Tb ou voyage dans ces pays</b>
<b>Contact avec un patient ayant présenté une MDR-TB</b>
<b>Echec de traitement d'une première ligne de traitement antituberculeux bien conduite</b>

Chez tout patient traité pour la tuberculose mais ayant eu des soucis de compliance ou de tolérance, et qui a subi de nombreux effets secondaires. On doit se poser cette question également chez les patients présentant des difficultés d'absorption, notamment ceux souffrant de tuberculoses abdominales. Un autre facteur important est le pays d'origine. En effet, si le patient vient d'un pays où les tuberculoses multirésistantes sont extrêmement fréquentes, il faut suspecter d'emblée une tuberculose résistante. De même pour les patients ayant voyagé dans ces zones ou pour ceux dont le traitement échoue (16).

### Quelques définitions sur la résistance

On parle de monorésistance lorsque le *mycobacterium tuberculosis* est résistant à un agent de la première ligne de traitement. On parle de polyrésistance lorsque le *mycobacterium tuberculosis* est résistant à deux ou plus de deux agents de la première ligne mais qui ne sont ni l'isoniazide, ni la rifampicine. On parle de multirésistance (MDR) lorsque le *mycobacterium tuberculosis* est résistant à la rifampicine et à l'isoniazide. On parle de multirésistance extensive (XDR) lorsque le *mycobacterium tuberculosis* est résistant à l'isoniazide et à la rifampicine et à n'importe quelle quinolone et un autre agent de seconde ligne de traitement. On parle de pré-extensive multirésistance (Pre-XDR) lorsque le *mycobacterium tuberculosis* est résistant à la rifampicine et à l'isoniazide et résistant au fluoroquinolone ou à un des agents de la seconde ligne de traitement (Tableau 3). Une autre définition est ce que l'on appelle la multirésistance acquise pour les malades qui ont été traités préalablement par un traitement

antituberculeux. Enfin, il y a multirésistance primaire lorsqu'on a été infecté lors d'un contact avec un patient porteur d'un germe multirésistant. En Belgique, la majorité des cas décrits sont des MDR, les extensives et les pré-extensives sont extrêmement rares. Il est quand même important de signaler que le pronostic du traitement des multirésistances en Belgique s'est nettement améliorée au cours du temps. Quand on compare les cohortes de 2001 à 2004 versus 2005 à 2010, on voit que la guérison est passée de 67.2 % à 84.4 %. Les patients ayant échoué en cours de traitement ont diminué, passant de 15.5 % à 6.7 %, la mortalité a fortement diminué passant de 15.5% à 4.4% (16-17).

**Tableau 3. Définition des résistances**

Monorésistance	BK résistant à 1 antituberculeux de première ligne
Polyrésistance	BK résistant à 2 ou plus de 2 antituberculeux de première ligne autre que Rifampicine et Isoniazide
Multirésistance (MDR)	BK résistant à la Rifampicine et Isoniazide
Multirésistance extensive (XDR)	BK résistant à la Rifampicine et Isoniazide et à une des quinolones et à au moins 1 des antituberculeux de seconde ligne
Pre-XDR	BK résistant à la Rifampicine et Isoniazide et aux quinolones ou à au moins 1 des antituberculeux de seconde ligne

## LE TRAITEMENT

Les premiers antibiotiques ont été découverts en 1943. Il s'agissait de la streptomycine (18). La figure 1 montre les différentes dates de découverte des différents antituberculeux.

Il est important de signaler que depuis au moins 35 ans, voire 45 ans, le traitement de la tuberculose n'a pratiquement pas changé ou peu, en-dehors de celui des multirésistances. Ce traitement met en œuvre une association de quatre anti-tuberculeux de première ligne que sont l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide et l'éthambutol (Tableau 4). En général, on prescrit une quadrithérapie pendant 2 mois, suivie par une bithérapie avec la rifampicine et isoniazide.

Il est important de se rendre compte que, dans cette combinaison, les antibiotiques jouent un rôle différent, ce qui nous permet de comprendre la raison sous-jacente de cette association d'antibiotiques. L'isoniazide (INH) est un

Figure 1. Ligne du temps de la découverte des antituberculeux (Ma et al , Lancet 2010, ref. 18)

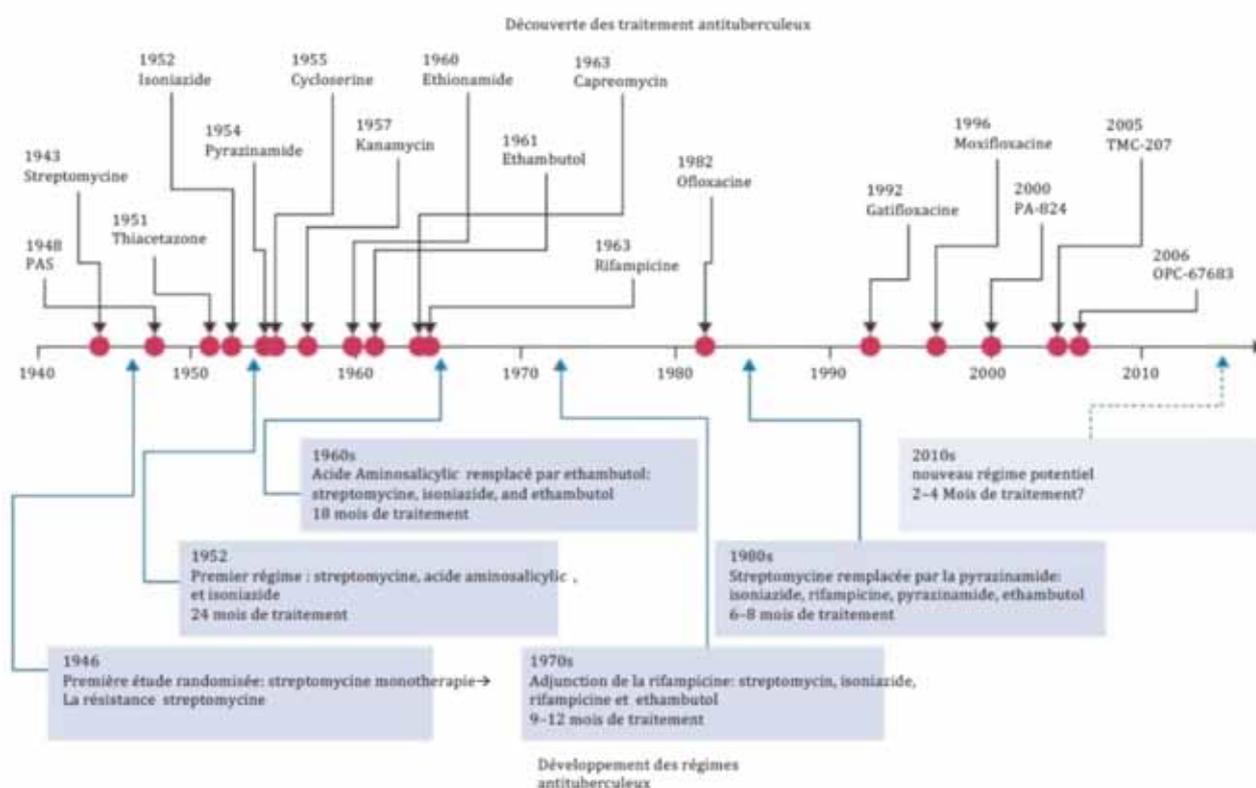


Tableau 4. Antituberculeux de première ligne (diagnostic et traitement de la tuberculose Fares 2010)

Médicaments	Administration quotidienne			Administration intermittente 3x/semaine		
	Enfants	Adultes	Dose maximale mg/jour	Enfants	Adultes	Dose maximale mg/jour
Isoniazide	5-10 (15)	5	300	10	10 (15)	900
Rifampicine	10-20	10	600	10	10	600
Pyrazinamide	25-40	25	2.000	35-50	35	2.000
Ethambutol	15 (25)*	15 (25)	1.600	30	30	2.000

() Dose majorée en cas de tuberculose grave

\* 25 mg pas plus de 30 jours

puissant bactéricide qui diminue la charge bactérienne de plus de 92% en deux jours. Il est suivi par la rifampicine. La pyrazinamide a une très faible activité bactéricide au début du traitement. L'autre phénomène à comprendre, c'est l'activité de ces différents anti-tuberculeux sur les bacilles, soit en multiplication rapide soit en multiplication lente, en milieu acide ou neutre. L'isoniazide agit sur les bacilles à multiplication extrêmement rapide alors qu'il agit très faiblement sur les bacilles à multiplication lente, il a une certaine activité sur les bacilles dans un pH acide alors qu'il n'a pratiquement pas d'activité dans les pH neutre, notamment les foyers caséeux. La rifampicine, par contre, a une activité au niveau des trois stades de

multiplication décrits précédemment. La pyrazinamide a surtout une activité sur les bacilles à multiplication lente, à pH acide, donc les macrophages, et pratiquement pas d'activité sur les bacilles à multiplication lente dans un pH neutre notamment les foyers caséeux. L'éthambutol, quant à elle, agit faiblement sur les différentes phases de croissance, son rôle est surtout d'empêcher la sélection des bacilles résistants à l'isoniazide. En résumé l'INH et le bactéricide précoce majeur, 95 % de l'inoculum est balayé en deux jours, (effet bactéricide dès 18 mg/j avec un effet croissant jusque 300 mg/j). La pyrazinamide a une activité bactéricide active en milieu acide, elle a permis la diminution du risque de rechute après six mois

de traitement, de 22 à 8%. La rifampicine est bactéricide, active sur des bactéries à métabolisme rapide et ralenti. Elle a permis de diminuer le risque de rechute après six mois de 6 à 3%. L'éthambutol est bactériostatique, l'intérêt est surtout s'il existe des souches INH résistantes (19).

Se priver de l'INH dans un traitement de tuberculose va entraîner une négativation moins rapide des expectorations ; se priver de la rifampicine va allonger la durée du traitement jusque 18 mois ; se priver de la pyrazinamide risque d'allonger la durée du traitement à 9 mois (19).

**Le schéma classique consiste en** une quadrithérapie (phase initiale) d'une durée de deux mois associant l'INH, la rifampicine, la pyrazinamide et l'éthambutol puis une bithérapie (phase de continuation) d'une durée de 4 mois, associant l'INH et la rifampicine. Il existe des schémas intermittents avec une phase initiale de deux mois et une quadrithérapie quotidienne (INH, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) et une phase de continuation avec une prise 3x/sem d'INH et de rifampicine (7). Il est important de signaler que le schéma intermittent ne se fait que dans la phase d'entretien et il ne doit pas être appliqué chez les immunodéprimés notamment les patients VIH (Tableau 4).

Le traitement des tuberculoses extra-pulmonaires est identique au traitement de la tuberculose pulmonaire, en tout cas, en terme de schéma d'association.

**Dans les médicaments additifs**, nous avons la **pyridoxine** qui est la vitamine B6 à la dose de 20 mg/jour, de 250 mg/semaine, elle prévient la neuropathie périphérique causée par l'INH. En pratique, on l'administre systématiquement mais on pourrait ne pas le faire. Son usage est surtout recommandé pour des patients à risque que sont les femmes enceintes ou allaitantes, les alcooliques, les personnes âgées, les sujets dénutris, les diabétiques, les insuffisants rénaux, les sujets infectés par le VIH et les enfants nourris au sein. Cette vitamine B6 doit être administrée lors de la grossesse à une dose un peu plus élevée de 25 mg/j. Chez la femme enceinte, il ne faut pas oublier d'administrer la vitamine K les deux dernières semaines de grossesse, 10 mg/j, et aussi au nouveau-né 1 mg/j, car il y a risque hémorragique. La femme allaitante atteinte de tuberculose doit recevoir un traitement complet avec une quadrichimiothérapie classique. Le traitement doit être rapide pour pouvoir empêcher la transmission de la tuberculose à l'enfant. La mère et son bébé sont souvent ensemble et le bébé doit continuer, surtout dans les pays en voie de développement, à être allaité. Il faut exclure une tuberculose active chez l'enfant et donner un traitement préventif à base d'isoniazide pendant 6 mois et, plus tard, vacciner au BCG (7).

**Les corticoïdes** sont indiqués dans les méningites et les péricardites. Chez les enfants, ils peuvent être utilisés dans les miliaires tuberculeuses ou dans des formes ganglionnaires médiastinales entraînant une compression avec une réduction du diamètre bronchique de plus de 50%. Les corticoïdes ont aussi été utilisés dans les syndromes de restitution immunitaire chez les patients sous traitement anti-rétroviral. Lorsqu'on met la cortisone,

il ne faut pas oublier qu'elle a une interaction avec la rifampicine et il est conseillé d'augmenter la dose à 1.5 mg/kg/j (7).

## DURÉE DU TRAITEMENT

La durée du traitement est de 6 mois pour les tuberculoses pulmonaires ainsi que pour les tuberculoses extra-pulmonaires, excepté dans les tuberculoses neuro-méningées où elle est de 9 à 12 mois. Pour les tuberculoses ostéo-articulaires, il y a discussion entre un traitement conventionnel de 6 mois *versus* un traitement de 9 à 12 mois.

## La surveillance du traitement anti-tuberculeux

Le patient devra être revu en consultation deux fois lors du premier mois et une fois par mois jusqu'à un an post-diagnostic. Les tests hépatiques, la fonction rénale, l'uricémie, le complet sanguin, la CRP et le test VIH et la fonction visuelle doivent être réalisés au début du traitement. Les tests hépatiques peuvent être répétés à 15 jours, au mois 1 et au mois 2 pour surveiller une éventuelle toxicité des anti-tuberculeux. Un contrôle de l'hémogramme peut être réalisé au mois 2. La radiographie du thorax est réalisée à l'admission au mois 2 et à la fin du traitement. Elle peut être contrôlée au mois 12 s'il y a des séquelles. L'examen direct de crachat va être réalisé à l'admission, à 15 jours. Cet examen, à 15 jours, permet surtout à trois reprises de pouvoir sortir le patient de la quarantaine lorsqu'il est négatif. Il doit également être réalisé au mois 2. S'il est positif au mois 2, il faut le refaire au mois 3 et, s'il reste positif, il faut discuter de l'échec du traitement et évoquer la possibilité d'une résistance. Si le patient garde un examen direct positif au mois 5, il faut considérer que le patient a un échec de traitement, le réévaluer et rediscuter d'une adaptation du traitement en fonction des résistances trouvées (7).

La prise du traitement de la tuberculose doit être extrêmement régulière. Il faut donc être vigilant. Des techniques d'administration directe ont été développées pour aider à une meilleure compliance.

La gestion des **prises irrégulières ou interruption du traitement** tiendra compte de la situation du patient : examen direct négatif ou une culture positive après interruption, interruption pendant la phase intensive plutôt que dans la phase de continuation, de longue durée en phase intensive (<2 semaines ou >2 semaines), <2 mois ou >2 mois en phase de continuation, si cette interruption est arrivée précocement (avant 4 mois ou après 4 mois) lors de cette phase de continuation, de l'état d'immunodépression du patient (particulièrement le VIH) ou une autre condition d'immunodépression, de savoir si le patient avait une bonne ou une mauvaise réponse au traitement avant l'interruption et de savoir s'il y a une multirésistance présente ou suspectée. Devant une tuberculose sensible, la gestion des interruptions va se faire de la façon suivante (Tableau 5). Lors de la phase initiale, si la durée d'interruption est inférieure à deux semaines,

**Tableau 5. Gestion des Prises régulières ou interruption (diagnostic et traitement de la tuberculose Fares 2010)**

Moment de l'interruption	Durée de l'interruption	Attitude
Phase initiale	≤ 2 semaines	Prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement
Phase initiale	> 2 semaines	Recommencer le traitement depuis le début
Phase de continuation	≤ 2 mois	Prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement
Phase de continuation	> 2 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si traitement régulier et pris au moins 4 mois au total il faut compléter le traitement</li> <li>- Si traitement irrégulier ou pris moins de 4 mois il faut recommencer le traitement depuis le tout début</li> </ul>

il faudra prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement ; si l'interruption est supérieure à deux semaines, il faudra recommencer le traitement depuis le début. Lors de la phase de continuation, si le traitement d'interruption est inférieur à deux mois, il faut prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement ; si la durée d'interruption est supérieure à deux mois, il faut regarder si le patient a pris régulièrement son traitement et s'il a pris un traitement d'au moins 4 mois au total. Dans ce cas, il faudra compléter le traitement pour arriver à la durée initialement prévue. Si le traitement a été pris de façon irrégulière ou pris moins de 4 mois au total, il faut recommencer le traitement depuis le tout début (7).

Un autre problème auquel fait face le clinicien est la gestion des effets secondaires notamment celui de **l'altération de la fonction hépatique**. En présence d'une altération de la fonction hépatique, il est important de vérifier l'adéquation entre la dose et le poids du patient surtout pour la pyrazinamide qui doit être inférieure à 25 mg/kg/j. Il faut exclure toute autre cause toxique que le traitement anti-tuberculeux. L'alcool, y compris toutes les autres médications hépatotoxiques éventuelles sont à supprimer. S'il y a une perturbation des enzymes uniquement et des transaminases entre 3 et 5x la normale, sans tableau clinique d'hépatite, il faut continuer le traitement et maintenir une surveillance biologique renforcée. Si la perturbation des transaminases est 5x supérieure à la normale, sans tableau clinique d'hépatite, il ne faut pas stopper tous les anti-tuberculeux mais retirer d'abord les plus hépatotoxiques notamment l'INH et la pyrazinamide tout en maintenant la rifampicine et l'éthambutol. On réintroduit l'INH en augmentant progressivement la dose ; dès normalisation des transaminases ou lorsque les transaminases sont inférieures à 2x la normale, on ajoute la pyrazinamide à faible dose (15-20 mg/kg). Si les transaminases restent perturbées, il faut stopper la pyrazinamide. Si le tableau clinique est celui d'une hépatite clinique avec un ictère

et une bilirubine élevée, il faut stopper tout le traitement anti-tuberculeux. Dès qu'il y a une amélioration clinique et biologique, le traitement standard est réinitialisé progressivement, d'abord l'éthambutol + la rifampicine puis l'INH. La réintroduction éventuelle de la pyrazinamide doit faire l'objet d'une concertation au sein de l'équipe. Si la tuberculose est grave et menace la vie du patient, il faut prescrire un traitement anti-tuberculeux alternatif peu hépatotoxique : par exemple éthambutol + une fluoroquinolone + un aminoglycoside en attendant que le traitement standard puisse être repris à nouveau.

De manière générale, après arrêt complet du traitement anti-tuberculeux, on recommence avec la rifampicine (avec ou sans l'éthambutol) dès que les transaminases sont redescendues à moins de 2 x la normale. Après 3 à 7 jours, l'isoniazide peut être réintroduit tout en surveillant les transaminases. Si les symptômes réapparaissent ou si les transaminases réaugmentent, il faut arrêter la dernière médication introduite. Chez les patients qui ont souffert d'une altération prolongée sévère de l'hépatotoxicité mais qui ont bien toléré la réintroduction de la rifampicine et de l'isoniazide, il faut cependant rester prudent quant à l'ajonction de la pyrazinamide qui reste hasardeuse. Si on décide d'arrêter définitivement le la pyrazinamide, le traitement sera alors prolongé à 9 mois.

En cas **d'insuffisance rénale ou de patient en hémodialyse**, il faut adapter la dose des anti-tuberculeux de première ligne pour les patients ayant une filtration glomérulaire ou une clearance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou chez les patients recevant une hémodialyse. L'isoniazide et la rifampicine ne nécessitent pas une adaptation de dose ; par contre, la pyrazinamide va être administrée à 35 mg/kg 3x/sem alors que l'éthambutol sera administré à 15 à 25 mg/kg 3x/sem. (7)

## Existe-t-il des schémas alternatifs ?

Si la rifampicine est inutilisable pour des raisons de tolérance, on peut administrer un schéma de deux mois d'isoniazide, d'éthambutol, de pyrazinamide + la moxifloxacine + 13 mois d'isoniazide, éthambutol, moxifloxacine. Une alternative possible à la rifampicine est un schéma classique avec la rifabutine. Si l'INH est inutilisable, résistance ou tolérance, un schéma de six mois avec la rifampicine, éthambutol et pyrazinamide est possible. Si la pyrazinamide est inutilisable, deux mois d'isoniazide, de rifampicine et d'éthambutol + 7 mois d'INH et de rifampicine pour une durée totale de 9 mois. Si l'éthambutol est inutilisable, en l'absence de résistance, il n'y a aucun impact sur le traitement (7).

## Peut-on raccourcir la durée du traitement ?

La durée du traitement de la tuberculose peut paraître extrêmement longue. Il est donc important de pouvoir rechercher des nouvelles associations ou des nouvelles molécules pouvant réduire cette durée. Dans ce sens, l'utilisation des quinolones s'est avérée être une alternative possible. La première chose essayée a été la substitution de l'isoniazide par la moxifloxacine dans les phases intensives du traitement d'une tuberculose pulmonaire. Dorman *et al.* ont pu montrer que la substitution de l'isoniazide par la moxifloxacine entraînait une augmentation des cultures négatives à 8 semaines (20). Cette augmentation était modeste mais non statistiquement significative. Dans une étude randomisée de phase II où on utilisait de la moxifloxacine dans le traitement initial de la tuberculose, Gonde *et al.* (21) ont montré que celle-ci augmentait significativement la réponse négative des cultures. Cela a permis de se poser la question si les quinolones pouvaient être utilisées pour réduire la durée du traitement. Plusieurs études ont été réalisées dans ce sens et publiées récemment (22-24).

Ces schémas alternatifs utilisaient, dans un premier temps, la gatifloxacine avec un schéma de 4 mois de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et gatifloxacine *versus* un schéma classique de 6 mois avec deux mois de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol + 4 mois de rifampicine et isoniazide. Cet essai n'a pas pu montrer le non infériorité de la gatifloxacine dans un schéma de 4 mois (22).

Le deuxième essai était celui qui utilisait la moxifloxacine : 17 semaines de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, moxifloxacine ou 17 semaines de rifampicine, éthambutol, pyrazinamide, moxifloxacine *versus* 8 semaines de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol et 18 semaines de rifampicine, isoniazide. De nouveau, cet essai n'a pas montré que l'utilisation de la moxifloxacine permettait de raccourcir le schéma de traitement par rapport au schéma conventionnel (23).

Un troisième schéma était l'utilisation de la moxifloxacine plus la rifapentine. Nous avons un schéma comprenant deux mois de rifampicine, moxifloxacine, pyrazinamide, éthambutol + 2 mois de moxifloxacine et 900 mg

de rifapentine 2x/sem ou deux mois de rifampicine, moxifloxacine, pyrazinamide, éthambutol + 4 mois de moxifloxacine et 1200 mg de rifabutine 1x/sem *versus* un schéma avec deux mois de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol + 4 mois de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol. Cet essai n'a pas montré de non infériorité pour le régime de 4 mois (24).

## L'ISOLEMENT

Il faut se rappeler que le degré de contagion de la tuberculose peut être estimé à partir de la positivité des différents examens microbiologiques qui évaluent la charge bactérienne. Plus celle-ci est importante, plus la contagion est grande. L'examen direct positif est supérieur à la PCR qui est elle-même supérieure à une culture positive. Tout patient contagieux doit être maintenu en isolement respiratoire jusqu'à ce que trois expectorations prélevées à un jour d'intervalle soient négatives à l'examen microscopique direct. Lorsque l'examen direct initial obtenu après un lavage gastrique est positif, l'arrêt de l'isolement sera décidé sur base du résultat d'un nouveau tubage gastrique. Chez un patient dont le lavage broncho-alvéolaire est positif à l'examen direct initial, l'arrêt de l'isolement sera décidé en fonction de son évolution radioclinique et de la disparition de la toux. En principe, le lavage broncho-alvéolaire n'est pas réitéré. En cas de suspicion de résistance, l'isolement doit être maintenu jusqu'à ce que l'antibiogramme ait confirmé la sensibilité des bacilles à l'égard des anti-tuberculeux de première ligne (7). Actuellement, la PCR permet d'avoir rapidement une idée de la résistance à la rifampicine ou à l'isoniazide (15).

## LA TUBERCULOSE LATENTE

On sait clairement que la tuberculose « maladie » n'est que la partie visible du panorama global de la tuberculose. En effet, celui-ci est surtout représenté par la tuberculose latente. Le risque qu'une tuberculose latente progresse rapidement vers une tuberculose active dépend de plusieurs facteurs, comme l'immunosuppression, l'âge et la charge mycobactérienne. D'autres situations cliniques entraînent un risque de progression vers une tuberculose « maladie » plutôt qu'une tuberculose latente (Tableau 1). L'intradermoréaction (le Mantoux test) et les interférons gamma release assay (IGRA) constituent un arsenal diagnostique efficace pour dépister une tuberculose latente. Le problème de l'intradermoréaction, c'est qu'il y a d'une part des faux positifs, notamment la vaccination au BCG, l'exposition à une mycobactérie non tuberculeuse, la variabilité dans la lecture du test et parfois les effets de boost et, d'autre part, des faux négatifs tels que la vaccination vivante récente, une mauvaise injection de la tuberculine, des infections virales, des infections bactériennes fulminantes, la malnutrition, l'immunodépression, la sarcoïdose. L'interprétation de la positivité ou de la négativité de l'intradermoreaction dépend du diamètre de l'induration. Il faut également

tenir compte non seulement de la taille de l'induration mais également de l'âge du patient, de l'état d'immunodépression et des antécédents de vaccination. Les IGRAs permettent de mesurer la stimulation lymphocytaire aux antigènes mycobactériens. L'avantage par rapport à l'intradermoréaction, c'est que les résultats sont numériques. Il n'y a donc pas d'interaction avec le BCG, et ils ne nécessitent qu'une seule consultation. Par contre, ils présentent des inconvénients de coût, d'accessibilité (besoin d'un laboratoire équipé pour faire la prise de sang) et un risque d'avoir des résultats indéterminés. Ils ne réagissent généralement pas avec les mycobactéries non tuberculeuses sauf au *mycobacterium kansasii*, *mycobacterium marinum* et *mycobacterium Szulgay* (25-26). La question que l'on se pose toujours est de savoir quel test utiliser. *In fine*, il n'y a pas de « Gold standard » pour le diagnostic de la tuberculose latente, d'autant plus que les études et les évaluations ont été faites chez des patients avec des tuberculoses actives, ayant une réponse élevée aux IGRAs et pouvant avoir des faux négatifs à l'intradermo conventionnelle. Tout cela varie en fonction des populations à risque et aux profils différents (les immunodéprimés ou les enfants) et ayant des *background* épidémiologiques différents (le BCG, les pays à faible ou à haute endémicité). En fonction de ce qu'on veut mettre en évidence (sensibilité ou spécificité), on utilisera un outil plutôt que l'autre. Si l'intradermo est pratiquée seule, on obtient une bonne sensibilité et spécificité. Mais on peut également utiliser la positivité de l'un des deux tests : par exemple, le résultat sera positif si l'intradermoreaction est positive ; De même, si l'intradermo est négative mais que l'IGRAs est positif, alors le patient reste positif et vice-versa. Dans ce cas, on va augmenter fortement la sensibilité et la spécificité mais le risque d'avoir plus de faux positifs s'accroît. Si on utilise les IGRAs seuls, la sensibilité pourra être un peu moins bonne tout en gardant une bonne spécificité. Il y a une faible concordance avec l'intradermo-reaction. En conclusion, nous pouvons continuer à utiliser classiquement l'intradermo, excepté pour les patients immunodéprimés chez qui les IGRAs semblent avoir notre préférence (25).

## Le traitement de la tuberculose latente

Plusieurs régimes ont été proposés. Le régime conventionnel comprend l'isoniazide pour une durée de 6 à 9 mois, la durée de 9 mois est préférable. Un autre schéma est l'association de rifampicine et d'isoniazide pour une durée de 3 à 4 mois ou alors de la rifampicine seule pendant 3 à 4 mois. Enfin, une association peut être faite à raison d'1x/sem par de la rifapentine et de l'isoniazide pendant trois mois (25-26) (Tableau 6).

## UN MOT SUR LE TRAITEMENT DES MDR

Le traitement des MDR est extrêmement complexe. Il doit être réservé aux spécialistes et aux équipes entraînées, notamment pour administrer les meilleurs schémas thérapeutiques. Le plus important dans la pratique actuelle, c'est de diagnostiquer les patients pouvant être MDR. Les critères ont été discutés ci-dessus. Le principe général du traitement des MDR est d'inclure au moins quatre à cinq « drogues » actives dans le schéma thérapeutique et ajouter également une « drogue » de première ligne à laquelle le *mycobacterium* reste sensible. Un agent injectable pour une durée prolongée ainsi qu'une quinolone ne doit pas être exclus.

Enfin, tout praticien doit garder à l'esprit la possibilité d'une épidémiologie de résistance aussi bien au niveau individuel que régional et tenir compte des antécédents du patient pour lui donner le traitement le plus adéquat (2).

Tableau 6. Traitement de la tuberculose latente

Régime	durée	dose
Isoniazide	6 à 9 mois	5 mg/kg maximum 300 mg/j
rifampicine	3 à 4 mois	10 mg /Kg maximum 600mg/j
Rifampicine plus Isoniazide	3 à 4 mois	Rifampicine 10 mg /Kg maximum 600mg/j et Isoniazide 5 mg/kg maximum 300 mg/j
Rifapentine plus Isoniazid/ semaine	3 mois	Rifapentine 15 à 30 mg/kg maximum 900 mg /sem ou Isoniazide 15 mg/kg maximum 900 mg/sem

## RÉFÉRENCES

1. [Global tuberculosis report 2015](#). WHO
2. Prasad R. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): problems and solutions. *Indian J Tuberc* 2010 Oct; 57(4):180-91.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015.
4. Registre belge de la tuberculose 2013, FARES asbl, mars 2015.
5. van Hest NA, Aldridge RW, de Vries G, Sandgren A, Hauer B, Hayward A, et al. Tuberculosis control in big cities and urban risk groups in the European Union: a consensus statement. *Euro Surveill* 2014;19(9):pii=20728. Article DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20728>
6. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010 Nov;36(5):1185-206. doi: 10.1183/09031936.00028510. Epub 2010 Jun 7
7. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2015 Sep 13. pii: S0140-6736(15)00151-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8.
8. Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunol* 2010 Jul 1;185(1):15-22.
9. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ et al. Latent tuberculosis infection—Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015 Jul;95(4):373-84
10. Van Zwanenberg. The influence of the number of bacilli on the development of tuberculous disease in children. *Am Rev Respir Dis* 1960 Jul;82:31-44.
11. Borgdorff MW, Sebek M, Geskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D et al. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol* 2011 Aug;40(4):964-70.
12. Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007 May;11(5):485-95.
13. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jan 21;1:CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub3.
14. Maynard-Smith L, Larke N, Peters JA, Lawn SD. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014 Dec 31;14:709. doi: 10.1186/s12879-014-0709-7.
15. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. World Health organisation 2013.
16. Stoffels K, Allix-Béguec C, Groenen G, Wanlin M, Berkvens D, Mathys V, et al. From multidrug- to extensively drug-resistant tuberculosis: upward trends as seen from a 15-year nationwide study. *PLoS One* 2013 May 9;8(5):e63128.doi:10.1371/journal.pone.0063128
17. Van Heurck R, Payen MC, De Wit S, Clumeck N. Epidemiology of MDR-TB in a Belgian infectious diseases unit: a 15 years review. *Acta Clin Belg* 2013 Sep-Oct;68(5):321-4.
18. Ma Z, Lienhardt C, McIlleron H, Nunn AJ, Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2100-9.
19. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000 Sep;4(9):796-806.
20. Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, Muzanye G, Padayatchi N, Bozeman L, et al.; Tuberculosis Trials Consortium. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Aug 1;180(3):273-80.
21. Conde MB, Efron A, Loreda C, De Souza GR, Graça NP, Cezar MC, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet* 2009 Apr 4;373(9670):1183-9.
22. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Ginafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al.; OFLOTUB/Gatifloxacin for Tuberculosis Project. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med* 2014 Oct 23;371(17):1588-98.
23. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al.; REMoxTB Consortium. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med* 2014 Oct 23;371(17):1577-87.
24. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PP, Churchyard GJ, Charalambous S, et al.; RIFAQUIN Trial Team. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2014 Oct 23;371(17):1599-608.
25. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 2127–2135.
26. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015 Sep 24. pii: ERJ-01245-2015. doi: 10.1183/13993003.01245-2015.

## AFFILIATIONS

- (1) Service de médecine interne et pathologies infectieuses, Cliniques universitaires saint-Luc, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles, Belgique
- (2) Service de médecine interne, Hôpital Jamot, Mballa II BP 786 Yaoundé

## Correspondance

Pr. JEAN-CYR YOMBI

Université catholique de Louvain  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Médecine interne, pathologies infectieuses et tropicales  
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles  
[Jean.yombi@uclouvain.be](mailto:Jean.yombi@uclouvain.be)