



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2004

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 28.



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Sébastien MARTIN

Le 1^{er} Avril 2004

CO-INFECTION TUBERCULOSE MULTIRESISTANTE ET VIH : ETUDE A PARTIR D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

Examineurs de la thèse :

M. Thierry MAY	Professeur		Président
M. Philippe CANTON	Professeur	}	
M. Christian RABAUD	Professeur	}	Juges
Mme Thanh LECOMPTE	Docteur en Médecine	}	
Mlle Michèle DAILLOUX	Docteur en Médecine	}	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 229394 3

26 MAI 2004

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2004

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

26 MAI 2004

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Sébastien MARTIN

Le 1^{er} Avril 2004

**CO-INFECTION TUBERCULOSE MULTIRESISTANTE ET VIH :
ETUDE A PARTIR D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE**

Examineurs de la thèse :



M. Thierry MAY

Professeur

Président

M. Philippe CANTON

Professeur

}

M. Christian RABAUD

Professeur

}

Juges

Mme Thanh LECOMPTE

Docteur en Médecine

}

Mlle Michèle DAILLOUX

Docteur en Médecine

}

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER – Gérard FIEVE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur T. MAY

Professeur de Maladies Infectieuses

Nous avons bénéficié de sa haute compétence
en infectiologie.

Il nous fait le très grand honneur de présider
cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de
toute notre gratitude et de notre profond
respect.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

Monsieur le Professeur Ph. CANTON

Professeur de Maladies Infectieuses

Nous sommes très honorés de le compter
parmi nos juges.

Nous avons pu apprécier ses grandes qualités
pédagogiques, ainsi que l'étendue de son
savoir.

Il nous a fait bénéficier avec générosité de sa
grande expérience au cours de nos études.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
profonde considération.

Monsieur le Professeur C. RABAUD

Professeur de Maladies Infectieuses

Nous avons bénéficié de la très haute qualité
de son enseignement en pathologie infectieuse.

Nous sommes très sensibles à l'honneur qu'il
nous fait en acceptant de juger notre travail.

Madame le Docteur T. Lecompte

Grâce à son aide, à ses conseils, et à ses encouragements nous avons pu accomplir ce travail.

Nous avons été très sensibles à sa disponibilité, et à sa haute compétence.

Elle nous fait le très grand honneur de juger cette thèse. Qu'elle trouve ici l'expression de toute notre gratitude et de notre profond respect.

Mademoiselle le Docteur M. Dailloux

Nous sommes très honorés de la compter
parmi nos juges.

Qu'elle trouve ici l'expression de toute notre
reconnaissance.

A NOS PARENTS

Pour leur soutien sans faille depuis toujours,
pour leur patience, leurs encouragements et
plus encore pour leur amour.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre
gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE FAMILLE

Pour l'honneur qu'ils nous font en assistant à
cette thèse, qu'ils trouvent ici nos sincères
remerciements.

A NOS AMIS

Pour leur amitié fidèle, et leur soutien depuis si
longtemps ; qu'ils en soient ici remercié.

A STEPHANIE

Pour les précieux conseils prodigués depuis
quelques mois, ainsi que pour les
encouragements qu'elle nous a apporté.
Qu'elle trouve ici l'expression de toute notre
reconnaissance.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

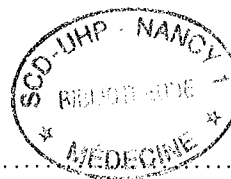
TABLE DES MATIERES



ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION	21
PREMIERE PARTIE : OBSERVATION CLINIQUE	23
DEUXIEME PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	28
<u>1. Résistance aux antituberculeux</u>	<u>29</u>
1.1 Définitions utiles.....	29
1.1.1 Résistance primaire.....	29
1.1.2 Résistance secondaire.....	29
1.1.3 Tuberculose multirésistante.....	29
1.2 Mécanisme d'acquisition d'une résistance et développement de multirésistance.....	29
1.3 Diagnostic biologique d'une résistance.....	33
<u>2. Physiopathologie de la coinfection tuberculeuse et VIH</u>	<u>35</u>
2.1 Perturbation de l'histoire naturelle.....	35
2.2 Mécanisme physioathologique.....	35
<u>3. Epidémiologie de la résistance aux antituberculeux.....</u>	<u>37</u>

3.1 Surveillance des résistances.....	37
3.2 Techniques microbiologiques utiles en épidémiologie.....	37
3.3 Epidémiologie mondiale.....	38
3.4 Epidemiologie en France.....	39
3.5 Les épidémies nosocomiales de tuberculose multirésistantes chez des sujets séropositifs.....	40
<u>4. Facteurs favorisant l'émergence de la multirésistance:.....</u>	<u>45</u>
4.1 Impact du VIH sur l'émergence et la diffusion de la tuberculose à germes multirésistants.....	45
4.2 Impact des autres facteurs sur la multirésistance:.....	48
4.2.1 Profil du patient.....	48
4.2.2 Notion de traitement antérieur.....	49
4.2.3 Impact de l'immigration.....	50
<u>5. Formes cliniques de la tuberculose chez le sujet VIH positif, et impact de la multirésistance :.....</u>	<u>52</u>
5.1 Modification de la présentation e la tuberculose.....	52
5.1.1 Signes cliniques généraux.....	52
5.1.2 Intradermoréaction.....	52
5.1.3 Examen cyto bactériologique des crachats.....	52
5.1.4 Radiographie pulmonaire.....	53

5.1.5 Impact de la multirésistance sur la présentation.....	54
5.2 Tuberculose pulmonaire.....	54
5.3 Tuberculose extrapulmonaire.....	55
 6. <u>Traitement de la tuberculose multirésistante</u>	 58
6.1 Principes généraux du traitement.....	58
6.2 Antituberculeux de seconde ligne.....	59
6.2.1 Les aminosides.....	60
6.2.2 Les fluoroquinolones.....	60
6.2.3 La rifabutine.....	61
6.2.4 Les thioamines.....	61
6.2.5 La cyclosérine.....	61
6.2.6 L'acide para-aminosalicylique.....	62
6.2.7 La thiacétazone.....	62
6.2.8 La clofazimine.....	62
6.2.9 Les autres antibiotiques.....	62
6.3 Associations recommandées.....	63
6.4 Espoirs thérapeutiques.....	63
6.4.1 Nouvelles drogues en développement.....	63
6.4.2 Vaccins à l'étude.....	63
6.5 Traitements alternatifs.....	65



6.5.1 Traitement non invasifs.....	65
6.5.2 Place de la chirurgie.....	65
<u>7. Prévention de l'émergence de la tuberculose multirésistante et de sa transmission.....</u>	<u>67</u>
7.1 Prévention de l'émergence de résistance.....	67
7.2 Prévention de la transmission au niveau local et communautaire.....	68
<u>8. Pronostic de la co-infection tuberculose multirésistante et VIH:.....</u>	<u>72</u>
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....	74
CONCLUSION.....	79
BIBLIOGRAPHIE.....	81
ANNEXES.....	100



ABREVIATIONS :

BCG : bacille de Calmette-Guérin

BAAR : bacille acido-alcool-résistant

BK : bacille de Koch

CDC : Center for Disease Control

CNR : Centre National de Référence

DOTS : directly observed treatment strategy

ECBC : examen cytobactériologique de crachats

IDR : intra-dermoréaction

INNRT : inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase

LCR : liquide céphalo-rachidien

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SIDA : syndrome d'immuno-déficience acquise

TEP : tuberculose extrapulmonaire

VIH : virus de l'immuno-déficience humaine

INTRODUCTION

Ces vingt dernières années ont été riches de changements au niveau des pathologies infectieuses. En effet la progression de la pandémie à VIH, récente à l'échelon de l'humanité, a bouleversé la donne et réactualisé certaines maladies anciennes que l'on croyait enfin contrôlées, tout au moins dans les pays développés, comme la tuberculose. La flambée épidémique que connaissent les deux fléaux dans les pays en voie de développement, associée aux difficultés logistiques d'approvisionnement en antibiotiques, au manque de moyens, à l'absence de programme de lutte efficace, ainsi que parfois aux aléas politiques et aux guerres ont permis l'émergence d'une nouvelle menace : la tuberculose multirésistante.

Au cours de ce travail, après avoir décrit le premier cas lorrain importé de co-infection tuberculose multirésistante / VIH, nous nous emploierons à faire le point sur ce thème par le biais d'une revue de la littérature internationale, et nous nous attacherons après avoir étudié les mécanismes physiopathologiques de cette co-infection et l'épidémiologie de la résistance aux antituberculeux de première ligne, à développer les facteurs favorisants, les différentes formes cliniques ainsi que la façon de les traiter. Ensuite nous essayerons de déterminer les moyens de prévenir ce type de double infection et ceux pour limiter sa diffusion, ainsi que les perspectives pronostiques dans différentes situations. Enfin dans une troisième partie, nous discuterons de l'originalité de notre dossier, et tenterons de dégager les points qui permettront d'améliorer davantage la prise en charge des futurs cas.

Première partie

Observation Clinique

Monsieur B. est un homme âgé de 28 ans, vivant au Cameroun où il dirige une agence de publicité.

En octobre 2001, est découverte une sérologie positive vis-à-vis des VIH 1 et 2 au décours d'une crise de paludisme. Le mode de contamination serait sexuel par le biais de partenaires occasionnels multiples, et remonterait à 1994 alors qu'il effectuait son service militaire au Gabon.

Le 20 Novembre après son retour en France, il est hospitalisé en raison d'une fièvre à 39°C associée à une abondante expectoration verdâtre, à des oedèmes des membres inférieurs apparus quelques jours plus tôt, ainsi qu'à une dyspnée, et une alternance diarrhée constipation.

L'examen clinique réalisé lors de son admission à l'hôpital confirme l'hyperthermie à 39.3°C, avec la présence de râles crépitants dans les deux champs. L'expectoration est effectivement muco-purulente, et fait suite à une toux sèche dont les débuts remontent à deux ans. Le patient rapporte des troubles fonctionnels urinaires à type de pollakiurie et dysurie, mais l'examen de l'abdomen et des organes génitaux est sans particularité.

La radiographie pulmonaire, réalisée à l'entrée, objective la présence d'un infiltrat du lobe inférieur gauche (annexe 1). Un prélèvement de crachats réalisé le jour même montre à l'examen direct la présence de nombreux bacilles acido-alcoolorésistants, mis en culture pour identification et antibiogramme. L'analyse d'urine retrouve également des BAAR à l'examen direct. Plusieurs trains d'hémocultures et un frottis goutte épaisse réalisés reviendront négatifs.

Le lavage broncho-alvéolaire met en évidence de nombreux BAAR à l'examen direct. De même la technique d'amplification génique par PCR est positive vis-à-vis des mycobactéries du complexe tuberculeux. La recherche de germes banals, de germes intracellulaires, ou de *Pneumocystis* s'avère négative. La première mesure de la charge virale retrouve 544000 copies/ml, et l'on dénombre 49 CD4/mm³. Compte tenu de la positivité de l'examen direct, le patient bacillifère est placé en isolement.

Dans l'hypothèse d'une infection à *Mycobacterium avium complex* ou à *M. tuberculosis*, un traitement est institué le 23 novembre associant rifabutine (ANSATIPINE®), isoniazide (RIMIFON®), ethambutol (MYAMBUTOL®), clarithromycine (ZECLAR®) et pyrazinamide (PIRILENE®).

Le fond d'œil est normal, et le premier scanner thoraco-abdominal effectué le même jour est en faveur d'un aspect de tuberculose primaire du lobe inférieur gauche, en raison de la présence de micronodules et d'un foyer de condensation alvéolaire avec bombement de la scissure, ainsi que d'adénopathies hilaires gauches (annexe 2).

Devant l'apparition de céphalées hyperalgiques aggravées par les changements de positions une ponction lombaire est pratiquée qui ramènera un liquide trouble avec 1130 cellules/mm³ dont 85% de neutrophiles et une hypoglycorachie à 0.28 g/l, sans aucun germe à l'examen direct. De même l'encre de chine est négative. Le neuro-scanner retrouve des prises de contraste multiples essentiellement corticales avec un faible œdème périlésionnel et presque aucun effet de masse (annexe 3).

L'uroscanner met en évidence des lésions multiples tantôt rondes, tantôt triangulaires hypodenses au niveau des deux reins en faveur d'une tuberculose rénale. Une splénomégalie est aussi retrouvée mesurant 17 x 14 x 7.5 cm (annexe 4).

Un traitement antirétroviral associant AZT + 3TC (COMBIVIR®) et lopinavir + ritonavir (KALETRA®) est débuté le 30 novembre. Malgré le double traitement antirétroviral et antituberculeux l'état général se dégrade, et l'on retrouve toujours à l'examen direct des crachats de rares BAAR ; mais le patient ne semble pas toujours observer son traitement. En raison de céphalées de plus en plus importantes, une corticothérapie est instaurée, et l'on a recours aux morphiniques pour le soulager.

Début janvier la charge virale est à 247 copies/ml et le nombre de CD4 à 49/mm³, mais l'examen des crachats montre que le patient est toujours bacillifère. L'état général continue de se dégrader et Monsieur B. ne peut à présent plus s'alimenter. Il existe un déficit moteur bilatéral incomplet des membres inférieurs associé à des troubles de la sensibilité profonde et à une vessie neurologique.

Le traitement antiviral est suspendu, et la chimiothérapie antituberculeuse administrée par voie intraveineuse comprend maintenant isoniazide, ethambutol, rifampicine et ofloxacine.

Ce n'est que le 24 janvier que l'antibiogramme parvient au service et montre une résistance pour la rifampicine et l'isoniazide, permettant de faire le diagnostic de multirésistance primaire. Le traitement est aussitôt modifié pour contenir maintenant pyrazinamide et rifabutine *per os*, ainsi que ethambutol, ofloxacine, et amikacine par voie intraveineuse, et le patient est transféré en chambre à pression négative trois jours plus tard.

Après neuf jours de ce traitement l'examen direct des crachats devient négatif, et l'isolement peut être levé. Le bilan biologique se normalise, et l'état général s'améliore.

Des douleurs lombaires basses avec irradiations dans les fesses, ainsi qu'une palpation douloureuse des épineuses de L4-L5-S1 incitent à réaliser un scanner, complété d'une IRM. Le diagnostic de spondylodiscite tuberculeuse de L3-L4 avec radiculite de L3 et L4 gauche foraminale et extra-foraminale est établi, mais il n'existe pas d'atteinte médullaire (annexe 5 et 6). A partir du 8 mars le traitement est réduit à une trithérapie efficace comportant ethionamide, ofloxacine, et ethambutol.

La souche de *Mycobacterium tuberculosis* isolée, transmise au Centre National de Référence pour analyse, présente une résistance de haut niveau à l'isoniazide, ainsi qu'une résistance à la rifampicine due à la mutation S531 leucine. Concernant le pyrazinamide, il y a discordance puisqu'il existe une importante délétion sur le gène *pnca* qui devrait rendre le germe résistant, alors qu'il apparaît sensible à l'antibiogramme.

Le scanner lombaire de contrôle montre le pincement de l'articulation L3-L4, avec présence de géodes dans le corps de L4 et érosion du plateau inférieur de L3. Le scanner encéphalique du 3 mai retrouve un aspect de lepto-méningite tuberculeuse, avec dilatation du système ventriculaire (annexe 7). Les anomalies parenchymateuses précédemment observées semblent avoir disparu. La ponction lombaire retrouve un liquide clair, avec une cytologie et une chimie normale.

Fin mai, l'apparition d'un œdème non inflammatoire de la cheville droite impose l'arrêt de l'ofloxacine le 10 juin, remplacée par le pyrazinamide. L'état général s'améliore progressivement, le patient peut être levé avec son corset le 19 juillet après six mois de traitement efficace. Une nouvelle fois la trithérapie antivirale qui avait été suspendue lors de la recrudescence thermique peut être reprise avec l'accord du patient.

Monsieur B. quitte le service le 19 Août pour le centre de rééducation de Lay-Saint-Christophe. L'IRM médullaire et encéphalique de contrôle réalisée en novembre 2002 retrouve toujours la persistance de la spondylodiscite L3-L4 avec épidurite antérieure et foraminale, ainsi qu'une arachnoïdite de la base du crâne.

Les antituberculeux sont arrêtés après 18 mois de traitement efficace, le patient remarche normalement et la charge virale est indétectable.

Deuxième Partie

Revue de la Littérature

1. Résistance aux antituberculeux :

1.1 Définitions utiles :

1.1.1 Résistance primaire :

Il s'agit de la résistance d'une souche de *Mycobacterium tuberculosis* provenant d'un malade n'ayant jamais reçu de traitement antituberculeux.

1.1.2 Résistance secondaire ou acquise :

Résistance d'une souche détectée chez un malade ayant reçu un traitement antituberculeux pendant plus d'un mois. La résistance acquise est un phénomène induit par un traitement inadéquat.

1.1.3 Tuberculose multirésistante :

Elle est définie par la résistance simultanée à l'isoniazide et à la rifampicine, qui sont les deux antituberculeux majeurs (74).

1.2. Mécanisme d'acquisition d'une résistance et développement de multirésistance :

L'émergence de la résistance aux antituberculeux a été observée dès l'utilisation de la streptomycine employée au départ en monothérapie.

Une souche sauvage de bacilles contient naturellement une majorité de bacilles sensibles aux antituberculeux ainsi qu'un petit nombre de bacilles ayant subi une mutation lors de la multiplication (1). Ces taux de mutation variables en fonction des drogues sont très faibles : 2.2×10^{-8} pour la rifampicine, 1.8×10^{-8} pour l'isoniazide; 2.9×10^{-8} pour la streptomycine; et 1×10^{-5} pour l'ethambutol; ce qui explique que la résistance spontanée d'une souche à deux antituberculeux est très peu probable (1×10^{-14} à 1×10^{-20}) (105,107). L'emploi d'une monothérapie a pour conséquence de détruire tous les bacilles sensibles, exceptés les mutants résistants à cet antibiotique qui multiplient. Le risque est maximal en cas de tuberculose caverneuse, les concentrations de bacilles à

l'intérieur d'une caverne étant largement supérieures au seuil de mutation spontanée (80). Au niveau d'une population, il faut grâce au cycle lent des mycobactéries au moins cinq années de mauvaise utilisation d'un antibiotique pour créer un réservoir de bacilles résistants assez important pour pouvoir entraîner une transmission suffisante. Les nouveaux cas résultant de cette transmission mettront environ dix ans avant d'être potentiellement infectants. Ainsi il faut plus de quinze ans pour que la résistance primaire apparaisse dans la communauté(1).

Lorsque des bacilles tuberculeux sensibles sont en présence d'un antibiotique actif il s'en suit leur mort cellulaire. L'arrêt de l'administration de cet antibiotique entraîne la repousse de ceux qui n'ont pas été éliminés. C'est donc la répétition de ces cycles : mort cellulaire/repousse qui est à l'origine de l'émergence de résistances (34). Selon Mitchison (70), il est possible de distinguer quatre principaux mécanismes théoriques :

- *L'effet bactéricide durant la phase initiale de mort cellulaire :*
La bactéricidie liée à l'isoniazide se manifeste plus rapidement que celle liée à la rifampicine au début du traitement ; ce qui signifie qu'à cette phase correspond un risque plus élevé de sélectionner les mutants résistants exclusivement à l'isoniazide. Ce mécanisme est sans aucun doute mis en cause dans les cas de très mauvaise observance; puisque après avoir suivi un traitement pendant deux ou trois jours, il faut une période de plusieurs jours sans prise pour permettre à la population bactérienne de reprendre sa taille initiale.
- *Situation de monothérapie effective durant la stérilisation de certaines populations :*
Cette situation suppose qu'il existe certaines populations bactériennes semi-dormantes préférentiellement atteintes par la rifampicine ou le pyrazinamide en milieu acide. Il s'agit donc d'une situation de monothérapie effective, car ni l'éthambutol ni l'isoniazide n'a une action sur ces mycobactéries. Le risque de sélectionner des mutants résistants dépend de leur prévalence dans la population initiale au niveau des

lésions du patient. Sachant que la fréquence de mutations spontanées concernant le pyrazinamide est plus élevée que pour la rifampicine, le risque de résistance secondaire à cette drogue n'est pas négligeable ; pour cette raison il n'est prescrit que pendant les deux premiers mois.

- *Concentration insuffisante d'antibiotique durant la phase de repousse :*
Il peut y avoir des périodes pendant lesquelles la concentration d'antibiotique est insuffisante pour empêcher la reprise d'une croissance bactérienne satisfaisante, mais suffisante pour ralentir la repousse. Ce ralentissement concerne donc uniquement des bacilles sensibles ; il peut alors se produire un phénomène de croissance différentielle au profit des souches résistantes. Ce mécanisme concerne surtout les substances ayant une marge thérapeutique large et une longue demi-vie, tel l'isoniazide.
- *Inhibition de la croissance après exposition à un antibiotique :*
Après exposition à un antibiotique donné, il existe une phase d'inhibition de croissance variable. Dans le cas d'un traitement par rifampicine et isoniazide, la durée d'inhibition de croissance est supérieure pour l'isoniazide. S'il existe une interruption dans l'administration du traitement, alors les bacilles sensibles à l'isoniazide ne repoussent pas pendant une période allant de 5 à 7 jours. Comme la rifampicine inhibe moins longtemps la repousse, les mutants résistant à l'isoniazide seront sélectionnés pendant cette phase, puisque alors aucune couverture antibiotique efficace n'existe.

Ridzon *et al.* (89) se sont intéressés à la mono-résistance à la rifampicine à travers une étude incluant 64 cas. Chez la plupart, il s'agit d'une mono-résistance primaire qui survient parmi 59 % de sujets séropositifs pour le VIH. Les cas ont présenté de façon significative des infections opportunistes, un taux de CD4 bas et de la diarrhée. Ils ont également été soumis plus fréquemment à des traitements, par rifabutine, antifongiques ou antirétroviraux. Le risque de mono-résistance à la rifampicine est associé de façon étroite à la notion d'un traitement antérieur par cet antibiotique chez 16 % des patients surtout si leur statut VIH est inconnu. L'analyse du

polymorphisme de longueur des fragments de restriction a révélé que ces cas sont liés à des souches différentes, et qu'il ne s'agit donc pas d'une souche épidémique. L'emploi d'antibiotiques de la famille des rifamycines pour traiter les infections bactériennes courantes est susceptible d'augmenter la survenue de tuberculose résistante à la rifampicine. De même, il semble que l'emploi de rifabutine dans le traitement d'infections opportunistes à *Mycobacterium avium complex* chez des sujets séropositifs, est susceptible d'induire une résistance croisée avec la rifampicine si le sujet est porteur de bacilles tuberculeux. Lorsque le risque de co-infection tuberculeuse ne peut être écarté, l'auteur recommande de traiter ce type d'infection en utilisant de l'azithromycine ou de la clarithromycine. La fréquence de la diarrhée témoigne de la malabsorption rencontrée chez ces patients susceptible de promouvoir l'émergence de résistance par insuffisance de taux sériques.

Kimerling *et al.* (55) ont remarqués que chez des patients présentant une résistance secondaire ou une rechute après un traitement bien conduit, les taux d'antibiotiques circulants étaient anormalement bas sans que rien ne puisse préjuger de tels résultats. Dans certains cas, il fut constaté que l'association en un comprimé de rifampicine/isoniazide semblait diminuer le taux sérique d'isoniazide et augmenter celui de rifampicine.

Il est donc classiquement admis que l'apparition d'une résistance est le fait d'une part de mutations spontanées, et d'autre part d'une pression de sélection exercée par l'antibiothérapie. Partant de ce principe fondamental, la tuberculose multirésistante naît de la répétition de ce phénomène se faisant étape par étape et non pas en un bloc (80, 102) ; de même il est peu probable de voir émerger des souches résistantes à des antibiotiques auxquels elles n'ont pas été exposées. Deivanayagam *et al.* (27) dans leur étude réalisée en Inde auprès de 1000 patients présentant après six mois de traitement des symptômes persistants, ont trouvé un taux de multirésistance de près de 40 %. L'intérêt de cette étude est d'avoir retrouvé des taux élevés de résistance primaire pour l'ethionamide (20.3%), la kanamycine (8.3%), et l'ofloxacine (3.3%), alors que ces molécules ne sont pas utilisées en pratique courante et qu'aucun patient de l'étude n'y avait été soumis ; ce qui laisse penser qu'il s'agirait de mutations spontanées sans pression de sélection due au traitement. Ce type de constatation a des conséquences

sérieuses : administrer un nouveau traitement en cas de suspicion de résistance en se basant sur l'ancien traitement sans étude de sensibilité préalable, risque de mener droit à l'échec. De plus la notion d'un traitement antérieur n'est plus suffisante pour faire suspecter une résistance.

1.3. Diagnostic biologique d'une résistance :

A côté des méthodes conventionnelles de culture sur milieu spécial (Löwenstein) avec réalisation d'un antibiogramme selon la méthode des proportions, demeurant indispensables mais ayant l'inconvénient d'être très longues (4 à 12 semaines de délai), il existe maintenant des tests de résistances génotypiques.

Le plus fiable de ces tests concerne l'étude de la résistance à la rifampicine. Les mutations touchant certaines régions du gène *rpoB* qui code pour la sous-unité *béta* de l'ARN polymérase, sont susceptibles d'entraîner un changement de conformation du site de liaison avec la rifampicine, entraînant une perte d'affinité. Le séquençage du gène a permis d'établir que la majorité des mutations se situe dans la région *69-bp*, et qu'elles sont au nombre de huit. Depuis que l'on sait que 94 % des cas de résistance à la rifampicine sont liés à des mutations non-sens de cette région confinée du gène, des techniques d'analyses moléculaires peuvent être employées pour le diagnostic. Signalons toutefois qu'un faible pourcentage de cas ne possédant pas de mutations sur ce segment échappe au test (112). Cette technique dont l'intérêt majeur est sa rapidité (104), ne doit pas se substituer au test conventionnel de sensibilité. Yuen *et al.* (112) ont, dans cette même étude, retrouvé que 81% des isolats montraient une résistance croisée entre la rifampicine et la rifabutine. Ce phénomène, déjà observé à plusieurs reprises est spécifique de mutations touchant les codons 526 et 531.

Concernant les autres drogues, des mutations touchant certains gènes peuvent aussi être retrouvées quoique moins fréquemment, la résistance étant multifactorielle. C'est le cas pour 62 à 90% des résistances à l'isoniazide dont l'origine peut être multigénique, pour 72 à 97% des résistances au pyrazinamide qui peuvent toucher plusieurs codons du même gène (*pncA*) ; pour 47 à 65 % des résistances à l'ethambutol par substitution du codon 306 du gène *embB* ; et pour environ 70 % des résistances à la

streptomycine. Des mutations sont aussi impliquées dans 75 à 94 % des cas de résistance aux fluoroquinolones (32, 102).

Le diagnostic génotypique de résistance à la rifampicine présente le double intérêt d'être également un marqueur de multirésistance, car dans 91 % des cas la souche est également résistante à l'isoniazide (100, 112).

À côté de cette technique de pointe, la méthode Bactec (détection de la croissance dans un milieu liquide par largage de dioxyde de carbone radiomarqué) utilisée pour l'identification de *Mycobacterium tuberculosis*, peut aussi être employée pour déterminer la sensibilité de la souche de façon assez rapide (10 jours), en ayant recours à une variante de la méthode des proportions (9).

La technique du phage peut être également employée pour diagnostiquer une résistance à un antibiotique donné. L'infection d'une souche résistante par le phage en présence d'antibiotique conduit à l'expression du gène *lux* (luciférase), se traduisant en pratique par la production de lumière tandis que la bactérie continue à pousser. Si la souche est sensible, aucune bactérie n'est vivante et ne sera infectée par le phage, et aucune production de lumière n'aura lieu. Cette méthode vise donc simplement à révéler l'existence de bactéries vivantes en présence d'antibiotiques (32).

Les autres méthodes restent encore peu utilisées (cytométrie de flux, technique d'oxydo-réduction, dosage de l'acide mycolique) (9).

2. Physiopathologie de la co-infection tuberculeuse et VIH :

2.1 Perturbation de l'histoire naturelle de la tuberculose :

L'infection par le VIH perturbe complètement l'histoire naturelle de la tuberculose en raison du risque accru d'être infecté après contact avec un sujet tuberculeux contagieux, de l'évolution beaucoup plus rapide de la maladie liée à l'affaiblissement des défenses immunitaires, ainsi que de la fréquence plus élevée de réactivation d'une tuberculose ancienne. Dans ce dernier cas, le risque standard est évalué entre 0.1 et 0.2% par an pour une personne séronégative pour le VIH, alors qu'il varie de 5 à 8% par an pour un sujet séropositif (1). Rapporté sur toute la vie le risque est dix fois plus important chez un sujet séropositif (45).

L'association dans un même organisme du VIH et du bacille tuberculeux est doublement délétère : le VIH favorise la progression de l'infection tuberculeuse, tandis que le bacille de Koch stimule la réplication du VIH et de ce fait augmente la charge virale. Il en résulte donc une progression accélérée des deux maladies (74).

2.2 Mécanisme physiopathologique :

Les deux agents infectieux sont intracellulaires. La première interaction entre les défenses immunitaires de l'hôte et *Mycobacterium tuberculosis* se produit au niveau des macrophages alvéolaires, qui après avoir phagocyté le bacille vont présenter des antigènes mycobactériens spécifiques aux lymphocytes T CD4+. Ces derniers libèrent des cytokines dont l'interféron gamma qui active les macrophages afin de contenir au mieux la progression de l'infection. Les macrophages sécrètent à leur tour des cytokines proinflammatoires comme le TNF ou l'interleukine 1 (IL-1), qui induisent malheureusement une accélération de la production virale au sein des monocytes. Les bacilles eux-mêmes ainsi que leurs produits agissent sur cette réplication en stimulant la production de facteur nucléaire kappa-B, qui intervient comme promoteur de la réplication du VIH au niveau cellulaire (20).

Yildiz *et al.* (113) ont étudié l'activité des cellules NK (Natural Killer), ainsi que celle des lymphocytes CD3+ et CD3+CD4+, dans les cas de tuberculoses multirésistantes et dans ceux de tuberculoses à germes sensibles. Ils concluent à

l'existence d'une baisse significative à la fois en valeur absolue et en pourcentage de ces lignées dans la première situation. De même, la sécrétion des cytokines régulatrices (IL 12 ; IL 18 ; IL 10) de l'IFN-gamma est augmentée tandis que la propre sécrétion d'IFN gamma baisse (62). La multirésistance peut donc intervenir comme facteur supplémentaire dans la baisse des fonctions immunitaires et précipiter davantage l'évolution des deux infections.

3. Epidémiologie de la résistance aux antituberculeux:

3.1 Surveillance des résistances :

La tuberculose est l'une des premières causes mondiales de morbidité et de mortalité, touchant principalement les pays en voie de développement tels que l'Afrique subsaharienne et l'Asie du Sud-Est. Considérant la menace que constitue l'émergence de résistances, l'OMS a préconisé la mise en place au niveau de chaque pays de structures nationales chargées de sa surveillance. Ainsi en France a été créé en 1992 le « Centre National de Référence pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux », basé à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Celui-ci coordonne la surveillance de la tuberculose multirésistante qui repose sur un réseau de laboratoires sentinelles, chargés de la veille épidémiologique, et transmettent au CNR chaque souche identifiée (90).

Au sein d'une région donnée, le taux de résistance primaire est un outil fiable permettant d'évaluer l'efficacité et la qualité à long terme de la prise en charge de la maladie tuberculeuse au niveau de la communauté, alors que le taux de résistance secondaire reflète l'efficacité du traitement au niveau individuel (107).

3.2 Techniques microbiologiques utiles en épidémiologie :

L'intérêt du typage génomique est de permettre le suivi, au niveau de leur répartition mondiale et de leur implication dans des épidémies, de certaines souches à pouvoir infectieux et à pathogénicité augmentés. C'est le cas de la souche Beijing ou de la souche W impliquées dans des épidémies hospitalières aux Etats-Unis.

Ce géotypage est permis par l'étude du polymorphisme de longueur des fragments de restriction, après extraction de l'ADN et action d'une endonucléase. La méthode repose sur le polymorphisme de distribution de la séquence d'insertion IS6110 dans le génome. Il s'agit de la technique la plus discriminante disponible aujourd'hui et qui constitue la méthode de typage de référence de *Mycobacterium tuberculosis*. Ce procédé est utile dans certains cas difficiles afin de différencier une authentique

résistance secondaire (rechute), d'une réinfection exogène avec une souche résistante (107).

Le spoligotyping, autre méthode employée, analyse une région unique du génome composée d'un nombre variable de petites séquences répétées, disposées en tandem et séparées par des fragments d'ADN de séquence variable (locus « direct repeat »).

La comparaison des profils génomiques permet de reconnaître les souches à profil identique pouvant avoir une origine commune et d'en déduire des groupes de patients épidémiologiquement liés (90).

Ces différentes techniques permettent de classer dans un même groupe les souches possédant un profil similaire au niveau de leur taille et du nombre de leurs fragments de restriction (112).

Classiquement, les patients porteurs d'une souche à profil unique sont considérés comme ayant une réactivation tuberculeuse ancienne, tandis que ceux portant une souche à profil commun avec d'autres patients sont censés avoir acquis l'infection récemment (36).

L'analyse des fragments de restriction, l'étude du profil de résistance, ainsi que les caractéristiques cliniques des différents patients, sont autant d'éléments permettant d'effectuer un traçage épidémiologique des souches (107).

3.3 Epidémiologie mondiale :

La répartition dans le monde de la tuberculose multirésistante est très variable (annexe 8), puisque environ 70 % des nouveaux cas sont repartis sur seulement dix pays. En 2001, le nombre total de patients atteints par une tuberculose multirésistante dans le monde est estimé à 273 000 soit environ 3,2% des 8 700 000 patients tuberculeux recensés. Les taux les plus élevés sont trouvés en Estonie (14 %), en Chine (province de Henan : 11 %), Lituanie (9 %), et certaines provinces de Russie (7 à 9 %). Malgré l'absence de données fiables, des taux de 10 % ou plus sont pressentis pour le

Yémen, le Soudan, le Pakistan, et l'Ukraine (31) ; l'Inde semble être dans le même cas (104).

En Afrique, selon les endroits, la résistance à une ou plusieurs drogues se situe entre 3 et 37 % (Afrique de l'Est : 7 à 10 %), alors que la multirésistance telle qu'elle a été définie reste basse dans ces régions, étant donné que la rifampicine ne faisait pas systématiquement partie des schémas thérapeutiques employés encore récemment (coût, difficultés d'approvisionnement). Les taux les plus élevés sont donc rencontrés dans les pays où les antibiotiques sont disponibles mais mal employés (9,28).

Dans la majorité des pays d'Europe de l'Ouest, le taux de prévalence de la tuberculose multirésistante est inférieur à 1 %, à l'exception de l'Allemagne (1,4%), de la Grèce (5,1%), et de l'Italie (6,3%) (90).

Sur l'initiative de l'OMS et de l'« union internationale contre la tuberculose et les maladies pulmonaires », une vaste étude a été menée dans 35 pays entre 1994 et 1997 : la prévalence moyenne de multirésistance primaire est de 1,4% (0 à 14,4%) ; tandis que la prévalence moyenne de multirésistance secondaire est de 13% (0 à 54,4%) (9).

3.4 Epidémiologie en France :

Le taux de prévalence de la multirésistance en France est stable depuis plusieurs années et s'élevait en 1998 à 0,7% (39 cas sur 5742 malades signalés) (90). Parmi ces patients, 21% avaient déjà fait l'objet d'un signalement au cours des années précédentes, tandis que 79% (31 patients) étaient signalés pour la première fois. En ce qui concerne ces derniers, 61% soit 19 patients, avaient auparavant déjà reçu un traitement antituberculeux.

Quatre-vingt-quatorze pour cent des sujets recensés pour la première fois avaient une tuberculose pulmonaire, et 13% parmi eux avaient une localisation extra pulmonaire associée. Seuls 6,5% avaient une localisation extra pulmonaire isolée.

La sérologie VIH était positive chez 29% des patients.

Deux tiers de ces malades (21 sur 31) étaient nés à l'étranger, dont 12 en Afrique subsaharienne ; les autres provenant de façon équivalente du Maghreb, d'Asie, d'Europe de l'Est, d'Europe du Sud et d'Amérique du Sud.

Seuls 10 % des patients nés en France sont séropositifs pour le VIH ; ce taux atteint 38 % pour les sujets nés à l'étranger.

Une étude menée par le Centre National de Référence entre 1995 et 2000 à l'aide de techniques de typage génomique (42), a permis de faire les constatations suivantes :

- 30 % des cas de tuberculose multirésistante sont inclus dans des groupes de transmission.
- la plupart de ces groupes sont composés de deux patients seulement.

La bonne prise en charge de ces cas en France et leur contrôle globalement efficace peuvent être déduits du petit effectif de ces groupes de transmissions, ainsi que de la faible incidence et de la diversité génétique des souches. Signalons de plus que si quelques cas de transmission nosocomiale ont eu lieu avant 1995, toutefois sans commune mesure avec les épidémies hospitalières rencontrées aux Etats-Unis, aucun n'a été rapporté depuis.

Concernant les souches Beijing, 20 patients porteurs ont pu être identifiés lors de cette étude, mais aucune de ces souches n'avait le profil de la souche épidémique W. Sur ces 20 patients, 13 étaient inclus dans un groupe de transmission. L'association préférentielle des souches Beijing à ces groupes de transmission est statistiquement significative, ce qui conforte l'hypothèse d'une plus grande transmissibilité. Ces patients étaient majoritairement d'origine étrangère et provenaient principalement de pays asiatiques (6 cas), mais cinq étaient nés et résidaient en France.

3.5 Les épidémies nosocomiales de tuberculose multirésistante chez des sujets séropositifs :

Une importance particulière doit être accordée à l'étude de ces épidémies intra-hospitalières fréquemment rapportées dans la littérature. Leurs conséquences en terme de santé publique peuvent être dramatiques si elles ne sont pas circonscrites à temps.

C'est en 1989 que pour la première fois au monde, Di Perri décrit en Italie l'atteinte de 8 patients parmi 18 séropositifs contaminés à partir d'un sujet tuberculeux (105).

Mais dès 1990 les Etats-Unis font l'amère expérience de cette nouvelle menace. C'est tout d'abord à Miami en Floride, dans un service de maladies infectieuses prenant en charge des patients sidéens, que 29 patients seront contaminés (80). Parmi eux 11 vont développer une tuberculose en moins de quatre mois après le contag. Le taux de mortalité alors observé est de 72 %, le décès survenant dans un délai médian de 7 semaines après le diagnostic de tuberculose multirésistante. De février 1990 à février 1991, 36 malades supplémentaires, dont 35 séropositifs pour le VIH, ont développé une tuberculose à bacilles multirésistants.

Par la suite trois autres épidémies ont frappé trois hôpitaux de New York entre 1989 et 1991 (80). Entre 17 et 23 malades ont été contaminés dans chaque hôpital lors de la première vague épidémique par une souche multirésistante. Ces malades contaminés étaient tous séropositifs, et la plupart étaient au stade de sida. Le délai d'incubation de la tuberculose était de 30 à 105 jours. Le décès est survenu chez 80 à 90% des malades contaminés, dans un délai médian de 4 à 16 semaines après le diagnostic de tuberculose multirésistante. A chaque fois le diagnostic tardif est à l'origine de l'ampleur de l'épidémie, soit en raison d'un tableau clinique et radiologique peu évocateur, soit en raison d'examen microscopique direct des crachats négatifs. À l'occasion d'une seconde vague épidémique, une même souche, résistante à sept antibiotiques a été retrouvée dans cinq hôpitaux différents et une prison, responsable à elle seule de 125 cas de tuberculose. L'ampleur de la dissémination des bacilles a été attestée par le virage de la réaction cutanée à la tuberculine chez 18 à 36 % du personnel soignant du service s'occupant des malades infectés.

Les services d'hospitalisation ne sont pas les seuls à être touchés, puisqu'une épidémie touchant 30 personnes, à la fois patients et membres de l'équipe, a été décrite au sein d'un programme méthadone aux Etats-Unis (23).

En Afrique du Sud, c'est devant des signes de rechute présents chez une patiente suivie pour une tuberculose sensible que fut découvert le premier cas de multirésistance en septembre 1997 (92). Dans les dix mois qui suivirent cinq autres cas furent identifiés comme présentant des symptômes de récurrence. Le cas source a pu être retrouvé, il s'agissait d'une femme VIH positive âgée de 37 ans, hospitalisée quelques mois auparavant en même temps que les cas secondaires ultérieurs dans une salle adjacente avec sanitaires communs. Elle ne fut jamais isolée. L'analyse moléculaire confirma qu'il s'agissait bien de la même souche, et la résistance touchait six antibiotiques. Tous les patients atteints décédèrent en moyenne dans les 43 jours après le diagnostic alors que les témoins (HIV+ et atteints de tuberculose multirésistante acquise non épidémique) décédèrent dans seulement 22% des cas, 136 jours en moyenne après le diagnostic ; ce qui laisse entrevoir la virulence exacerbée de certaines souches.

C'est en Italie qu'entre octobre 1991 et juillet 1995 fut décrite la plus importante épidémie nosocomiale d'Europe, en raison du nombre de patients atteints et de son extension (72, 73). Deux hôpitaux milanais furent touchés, atteignant ainsi 116 cas infectés par une souche résistante vis-à-vis de sept antibiotiques. La plupart des patients (97,6 %) étaient co-infectés par le VIH. Le délai entre l'exposition et les premiers signes était très court (délai d'incubation moyen de 100 jours), la mortalité très importante (>95%), le décès survenant entre 79 à 93 jours à compter du diagnostic. Les causes expliquant l'ampleur du phénomène sont multiples : peu de moyens disponibles pour l'isolement et le contrôle de l'infection, mauvais respect par les patients des mesures d'isolement et du traitement (toxicomanes), croissance très lente de la souche (antibiogramme établi au bout de cinq mois seulement), antibiothérapie mal adaptée en raison de l'ignorance de la sensibilité de la souche, taux moyen de CD4 bas. Il n'est pas exclu que certains patients aient été contaminés en dehors de l'hôpital (8 patients ont séjournés en même temps en prison).

Les autres pays européens ne sont pas restés en marge de ces phénomènes épidémiques. Entre 1995 et 1996, le Portugal a été touché par une épidémie de bacilles

tuberculeux résistants isolés chez 109 patients séropositifs (67% des cas) suivis à l'hôpital central de Lisbonne (44, 91, 72). Parmi les souches isolées 89% étaient multirésistantes. Les sujets atteints appartenaient au même groupe à risque ; il s'agissait presque toujours d'hommes âgés de 20 à 39 ans, toxicomanes par voie intraveineuse. L'origine nosocomiale avait alors été retenue car 80 % des cas sont entrés en contact avec des patients infectés de l'hôpital ; de même le délai d'incubation était compatible avec cette hypothèse. L'analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction a permis de confirmer ces suppositions et d'établir que les souches retrouvées appartenaient à trois mêmes groupes. De plus, il a été mis en évidence un lien épidémiologique avec l'hôpital carcéral. Dans cette étude rétrospective (patients décédés) le cas source n'a pas pu être identifié, d'autant que les patients partageaient des chambres multiples ce qui complique l'enquête épidémiologique. Le contrôle de l'épidémie a pu être obtenu avec des moyens usuels : polychimiothérapie comprenant six à sept drogues en attendant les résultats des tests de sensibilités et mise en isolement standard (la prévalence de multirésistance est passée de 42% en 1996 à 11% en 1999).

En 1995 dans un hôpital universitaire de Londres, une mini épidémie a touché 8 patients (17). Le cas index a été retrouvé aisément, il s'agissait d'une patiente âgée de 20 ans, séronégative pour le VIH, originaire d'Afrique de l'Ouest et atteinte par une tuberculose pulmonaire sensible. Un traitement initial standard a été instauré mais sans supervision de la prise du traitement. Quelques mois plus tard la patiente présentant toujours des signes de tuberculose active, une seule drogue (ethambutol) fut ajoutée. Un antibiogramme effectué sur les derniers prélèvements montrait l'apparition d'une multirésistance, qui s'est par la suite encore élargie. La patiente décéda en décembre 1997 d'une tuberculose incurable. Les sept autres sujets contact qui développèrent une tuberculose multirésistante étaient séropositifs. Le diagnostic fut retardé chez un second patient en raison de la présence de *Mycobacterium avium intracellulare* dans les crachats. Deux des sujets contact décédèrent malgré le traitement. Le typage moléculaire prouva qu'il s'agissait bien de la même souche impliquée. L'extension de cette mini épidémie a été favorisée par la mise en isolement tardive de la patiente et par son contact prolongé avec des patients fragilisés ; de plus la chambre qui servait à l'isolement avait une pression relative positive. Environ 1400 personnes, membres de

l'équipe de soins ou patients furent passées au crible pour dépister une éventuelle contamination ; un seul cas fut retrouvé.

L'Espagne a, entre décembre 1993 et février 1995, dénombré 19 cas de tuberculose multirésistante à *Mycobacterium bovis* (22). Là aussi c'est la présence de *Mycobacterium avium complex* chez le cas source qui a fait lever l'isolement d'autant plus que le patient était sous traitement antituberculeux. Tous les sujets qui développèrent l'infection étaient séropositifs et avaient un taux de CD4 bas (inférieur à 50/mm³).

Enfin la France ne fut pas épargnée, puisque trois épisodes de transmission nosocomiale ont été rapportés et confirmés par typage moléculaire. Le premier concerna l'hôpital Bichat à Paris entre août 1989 et septembre 1991 (80). Le cas index était celui d'un sidéen hospitalisé après un séjour de plusieurs mois au Brésil. La culture n'a été positive qu'après trois mois, et l'antibiogramme ne fut disponible qu'après le décès du patient (cinq mois). Le malade était traité initialement par une quadrithérapie classique, à laquelle on ajouta secondairement une fluoroquinolone ainsi que de la clofazimine en raison de l'échec clinique. Il ne bénéficia d'aucune mesure particulière d'isolement. Cinq patients sidéens du service avec des CD4 inférieurs à cent par millimètre cube, furent contaminés. Malgré un traitement adapté, trois des six malades décédèrent, et un rechuta sous forme de tuberculose médullaire deux mois après l'arrêt d'un traitement de 13 mois au total. Signalons qu'à l'issue de cette épidémie, un médecin immunocompétent développa une tuberculose active liée à cette même souche multirésistante deux ans plus tard. Le deuxième cas de transmission nosocomiale en France concerna deux patients sidéens entre 1993 et 1994, tandis que le troisième impliqua en 1995 deux patients fréquentant la même consultation hospitalière (80, 90,105).

Depuis cette période aucun autre cas semblable ne fut observé en France.

4. Facteurs favorisant l'émergence de la multirésistance :

4.1 Impact du VIH sur l'émergence et la diffusion de la tuberculose à germes multirésistants :

Faire le point sur le rôle du VIH dans la survenue de multirésistance semble être un exercice périlleux tant les études montrent des résultats contrastés. Pour la plupart des auteurs, dans les pays développés, l'association entre les deux infections est significative (75,93), et la prévalence de la multirésistance est de 4 à 12 fois plus élevée chez les sujets séropositifs que dans la population normale (29,83). En France aussi l'association est significative : une vaste étude menée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière par J. Robert (91) retrouve une prévalence de 0.06% chez les séronégatifs et de 0.8% chez les séropositifs, soit un rapport de 1 sur 13. Dans une région où la tuberculose est endémique, la proportion du nombre de cas transmis récemment est plus grande chez des sujets séropositifs que séronégatifs (attesté par l'analyse des fragments de restriction et l'appartenance à un même groupe) (36). Pour Dye *et al.* (31) et Moore *et al.* (71) il existe au moins cinq raisons pour expliquer ces liens étroits :

- Les souches multirésistantes, qui pour certaines ont une virulence diminuée, ne peuvent exprimer leur pathogénicité qu'au sein d'organismes affaiblis.
- La deuxième possibilité est expliquée par le fait que la tuberculose se manifeste de façon plus précoce chez ces patients en raison d'un développement plus rapide (28) ; si la prévalence de la multirésistance est augmentée dans la région, alors les patients séropositifs témoigneront en premier de l'augmentation de fréquence des cas (97).
- Il existe des facteurs de risque communs aux deux infections : toxicomanie par voie intraveineuse, hospitalisation, prison.
- Ces patients affaiblis au niveau immunitaire sont porteurs d'un plus grand nombre de bacilles, ce qui explique un plus grand risque de

voir apparaître une résistance, en raison du portage d'une grande variété de souches.

- Enfin, comme nous l'avons déjà vu, ces patients sont plus à même de se retrouver en situation de monothérapie (malabsorption, interactions médicamenteuses, moins bonne observance) et donc de sélectionner des mutants résistants.

Les liens entre les deux infections varient également en fonction des pays puisque les populations à risque ne sont pas les mêmes. Il a par ailleurs été démontré que le mode d'acquisition du VIH intervient sur le risque de voir apparaître une résistance aux agents antituberculeux ; les sujets toxicomanes présentant une moins bonne observance au traitement que les sujets homosexuels sont plus exposés à ce risque. En Europe du Nord (Angleterre, Pays-Bas, Danemark...) les populations atteintes par le VIH sont plus souvent homosexuelles et ne présentent pas de facteur de risque vis-à-vis de la tuberculose. En Europe du Sud (Italie, Espagne, France) la part de toxicomanes par voie intraveineuse est plus grande parmi les sujets séropositifs, et ces sujets sont aussi plus exposés à la tuberculose. C'est dans ce dernier contexte que le risque de diffusion d'une maladie multirésistante est maximal, car ces personnes fréquentent souvent les mêmes structures (prison, foyer, squat...) (72). Aux Etats-Unis, les mêmes constatations ont pu être faites entre différentes villes, comme par exemple à San Francisco où les sujets séropositifs sont plus souvent homosexuels, ou à New York où les toxicomanes prédominent ; c'est d'ailleurs dans le New Jersey que ce sont produites les plus importantes épidémies hospitalières parmi des patients VIH positifs (63). Nombreux sont les pays développés qui ont été confrontés à des épidémies nosocomiales de tuberculose multirésistante parmi des sujets séropositifs comme nous venons de le voir. Dans certains cas il a été remarqué que là où il n'y avait pas eu d'épidémie, la fréquence était la même quelque soit le statut sérologique (28). Pour Cobo *et al.* (22) l'infection à VIH est un promoteur de l'infection tuberculeuse multirésistante surtout si le taux de CD4 est bas ($< 50/\text{mm}^3$). Ceci serait expliqué, en partie, par un dysfonctionnement des macrophages alvéolaires dont le rôle premier est de faire barrage à l'infection et de présenter les antigènes aux lymphocytes.

Les facteurs « séropositivité » et « multirésistance » pris en association ou séparément augmentent le risque de rechute de la maladie tuberculeuse après traitement. Par contre les cas de réinfections exogènes qui ont pu être identifiés grâce aux techniques moléculaires dans des zones où la prévalence de la tuberculose est faible, ne semblent pas dépendre du statut sérologique (7).

Si le lien entre les deux infections est établi pour les pays développés, les résultats sont beaucoup plus discordants pour les pays en voie de développement. En ce qui concerne les pays africains, les résistances observées sont surtout secondaires, liées à l'emploi de drogues selon des schémas inadaptés et/ou à une mauvaise observance thérapeutique. Le plus souvent aucun lien avec le VIH n'est retrouvé. C'est le cas en Afrique du Sud dans les communautés très à risques des mineurs d'or (surpopulation, pauvreté, promiscuité, prostitution...) (21, 25, 40,50), en Côte d'Ivoire (30), au Malawi (109), à Djibouti ou au Cameroun (56). Cependant, dans certains pays en voie de développement comme le Mozambique, même si aucun lien direct n'a pu être mis en évidence entre la séropositivité et la multirésistance, il semble établi que les sujets atteints par le VIH présentent un risque plus élevé de rechute et une mortalité supérieure en cas de co-infection (65).

En Thaïlande, Punnotok *et al.* (83) ont retrouvé une association dans leur étude, tout comme Yoshiama *et al.* (114), ce qui fait craindre dans les années à venir, une augmentation des cas de résistance pour les pays où la prévalence des deux affections est grande si rien n'est fait pour endiguer la progression des deux fléaux. En Inde la multirésistance semble plus influencée par la notion de traitement antérieur plus fréquente chez les séropositifs, que par le VIH lui-même (27).

Il apparaît donc que le rôle du VIH est très variable en fonction des régions, dans la survenue et la diffusion de la tuberculose multirésistante. Plusieurs hypothèses peuvent aider à comprendre ces différences (114).

Dans le cas des pays Africains, la multirésistance aux antituberculeux était un phénomène rare avant l'ère du SIDA car les schémas thérapeutiques employés faisaient rarement appel à la rifampicine, au contraire de certains pays asiatiques comme la

Thaïlande où la multirésistance était déjà couramment rencontrée avant l'implantation du VIH.

Dans les pays développés, où bon nombre de cas se sont produits parmi des sujets VIH positifs hospitalisés, souvent avec des souches génétiquement apparentées (RFLP), c'est souvent la mauvaise observance et l'indiscipline des patients (non respect de l'isolement) qui a contribué à répandre l'infection.

Enfin la principale différence entre les pays développés et les pays en voie de développement concerne l'ancienneté de l'infection tuberculeuse. Dans le premier cas et dans un contexte épidémique il s'agit quasiment exclusivement d'infections acquises *de novo* chez des patients sans passé tuberculeux, tandis que dans le deuxième l'infection résulte plus souvent de la réactivation d'une tuberculose ancienne plus fréquemment sensible. C'est probablement pourquoi le lien entre le VIH et la multirésistance est moins fort dans ces pays.

Après avoir abordé les liens variables qui unissent les deux infections, nous apprécions mieux l'ampleur du risque que fait peser l'augmentation de la prévalence du VIH sur le contrôle de la tuberculose dans certains pays, comme en Russie par exemple où le nombre de séropositifs a augmenté 33 fois en quatre ans dans certaines régions (52).

4.2 Impact des autres facteurs sur la multirésistance :

4.2.1 Profil du patient :

Le patient type est plus souvent un homme jeune (âgé de 30 à 40 ans), fumeur, toxicomane et la notion d'un séjour en prison surtout dans les pays défavorisés n'est pas exceptionnelle (52,83).

La promiscuité, l'absence de domicile fixe, et la consommation abusive d'alcool sont également retrouvées et le sujet à risque habite plus volontiers une grande ville (29).

Il semble qu'indépendamment des autres facteurs de risque, les patients diabétiques soient plus exposés à la tuberculose multirésistante ; aucune explication formelle n'est envisagée mais il est probable que les troubles digestifs (gastroparésie) soient en cause, tout comme une dysfonction des macrophages alvéolaires ou une perturbation du métabolisme de certains médicaments en milieu hyperglycémique (8).

4.2.2 Notion de traitement antérieur :

Une vaste étude faite au Royaume Uni de 1993 à 1999 recensant plus de 7600 tuberculeux parmi lesquels 30% avaient déjà bénéficié d'un traitement antérieur, a retrouvé des souches multirésistantes dans 9,4% des cas contre 0,8% chez les patients jamais traités (29). En France l'association est également importante puisque les données de 1998 rapportées par le Centre National de Référence nous apprennent que 61% des 31 malades répertoriés pour la première fois avaient déjà fait l'objet d'un traitement antituberculeux antérieur (90).

Toutes les études s'accordent à dire qu'il s'agit là du facteur prédictif de multirésistance le plus important quelque soit le pays ou le continent (3, 16, 34, 65, 101, 103).

La tuberculose requiert une thérapeutique longue et contraignante, nécessitant la prise de plusieurs médicaments avec parfois des effets secondaires notables. La tentation est grande pour les patients d'interrompre momentanément ou définitivement leur traitement qui se fait en ambulatoire, et jusqu'à une période récente sans contrôle.

Dans les pays en voie de développement où la tuberculose flambe, il est souvent difficile d'obtenir les conditions optimales pour assurer un taux de guérison satisfaisant, en raison de l'absence ou de l'inefficacité des programmes nationaux de lutte antituberculeuse, des difficultés d'approvisionnement en antibiotiques, ou encore à cause de médicaments de médiocre qualité ayant une mauvaise biodisponibilité (34).

Dans les pays développés la diminution de l'incidence de la tuberculose depuis la fin des années cinquante a conduit à la disparition des sanatoriums et des unités spécialisées dans le traitement spécifique de cette maladie, si bien que dans certains cas la prise en charge est faite par des médecins peu habitués à cette pathologie. C'est ce

que révèle une étude réalisée à Baltimore où 15 % des patients hospitalisés pour tuberculose avaient un traitement inapproprié, soit à cause de drogues inadaptées qualitativement ou en nombre insuffisant, soit en raison de doses ou de durées insuffisantes, ou encore par la faute de combinaisons aberrantes (85).

4.2.3 Impact de l'immigration :

Les flux mondiaux de population jouent un rôle fondamental dans la diffusion de la tuberculose multirésistante. C'est surtout l'immigration depuis les pays où les taux de résistances sont élevés qui est en cause : Afrique sub-saharienne et Asie du Sud-est principalement (6,57).

Pour la France, en 1998, deux tiers des nouveaux sujets porteurs de bacilles multirésistants étaient nés à l'étranger, la moitié de ceux ci provenant d'Afrique sub-saharienne, les autres se répartissant de façon à peu près équitable entre le Maghreb, l'Asie, et l'Europe de l'Est (ainsi qu'un cas d'Amérique du sud et un cas d'Europe du sud) (90).

Aux Etats-Unis, l'impact de l'immigration est également reconnu. Au Texas, non loin de la frontière mexicaine, l'analyse des fragments de restriction a permis de montrer qu'il existait une similitude biochimique entre les souches retrouvées de part et d'autre de la frontière (84, 101). Toujours au Texas, Weis *et al.* (110) ont montré que ce sont surtout les personnes en résidence prolongée (étudiants, travailleurs temporaires, visiteurs..) qui présentent les plus forts taux de multirésistance, comparés aux immigrés en situation régulière qui bénéficient d'un bilan médical complet et de soins adaptés lors de leur entrée sur le territoire américain ; ce risque est aussi plus élevé vis-à-vis du VIH.

Si l'impact de l'immigration est indéniable, il doit être relativisé. En effet, dans le cas de sujets immigrés de longue date, bien intégrés dans la société, le risque de voir une tuberculose multirésistante se développer diminue avec le temps pour rejoindre celui de la population native. Dans le cas d'une immigration récente depuis des pays à forte prévalence, les sujets restent le plus souvent au sein de leur communauté, ce qui se traduit par une augmentation de l'incidence au sein de celle-ci mais n'a quasiment aucun impact sur la population générale. Telle est la conclusion d'une étude menée au

Canada, qui est passé depuis les années soixante d'une immigration essentiellement européenne à une immigration asiatique sans grande conséquence d'un point de vue épidémiologique (64).

Le risque concerne donc plus les immigrants eux-mêmes que la population générale. Il a ainsi été démontré que même dans les régions où l'incidence de la tuberculose est faible, les sujets nés à l'étranger ont un risque quatre fois supérieur de faire une réinfection exogène que les sujets natifs (7).

5. Formes cliniques de la tuberculose chez le sujet VIH positif, et impact de la multirésistance

5.1. Modification de la présentation de la tuberculose :

5.1.1 Signes cliniques généraux :

Les signes et symptômes sont peu spécifiques et ne permettent pas toujours de faire la différence avec une autre infection opportuniste : fièvre prolongée, perte de poids, sueurs nocturnes pour les signes généraux, toux, dyspnée et expectoration pour les signes respiratoires (75).

De plus la présentation clinique est proche du patient VIH négatif si l'infection virale est cliniquement peu évoluée ou si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³ (88).

5.1.2 Intradermoréaction :

Avec l'évolution de l'infection à VIH, et en raison de l'affaiblissement du système immunitaire, il est classique de voir s'installer peu à peu une anergie tuberculique. L'intérêt de réaliser une intradermoréaction à la tuberculine comme test diagnostique est donc moindre : La sensibilité du test qui est habituellement de l'ordre de 40 à 60% passe à 10 ou 30% chez un sujet au stade SIDA (75).

Cependant une étude menée chez de jeunes enfants co-infectés révèle que malgré la diminution de l'hypersensibilité à la tuberculine, près d'un tiers garde une réaction franchement positive (15).

Cabié *et al.* montrent dans une étude réalisée auprès d'africains séropositifs hospitalisés à Paris, que l>IDR conserve un intérêt important, même en cas d'immunodépression sévère (18).

5.1.3 Examen cyto bactériologique des crachats :

Il est souvent affirmé que l'examen direct des crachats est plus fréquemment négatif chez les sujets séropositifs. Karstaedt *et al.* (50) ont rapporté dans leur étude en

Afrique du Sud, que les frottis sont positifs chez seulement 68% des séropositifs contre 79% chez les sujets séronégatifs. Par contre avec l'aggravation de l'immunodépression, le nombre de frottis positifs augmente à nouveau si le compte de CD4 est inférieur ou égal à $50/\text{mm}^3$. On conçoit aisément que dans le cas des séropositifs, il peut être difficile d'affirmer le diagnostic de tuberculose. La conséquence de cette constatation est d'entraîner un diagnostic différé, nécessitant d'attendre les résultats de la culture pour traiter efficacement. Le fait que les patients très immunodéprimés aient un examen direct plus souvent positif peut s'expliquer par la charge bacillaire élevée dans tous les tissus (miliaire plus fréquente). La deuxième explication possible est liée à des micro-cavitations riches en bacilles qui peuvent passer inaperçues sur la radiographie pulmonaire, mais sont vues par tomodensitométrie (50). La même étude révèle que seulement 50% des patients porteurs d'une souche multirésistante ont un examen direct positif, ce que semblent confirmer Davies *et al.* (25) attirant l'attention sur le risque de méconnaître le diagnostic (de tuberculose et de multirésistance) dans la moitié des cas au moins lors de la phase initiale.

Il semble par contre que les patients co-infectés présentent plus souvent des cultures positives que les patients séronégatifs (71).

5.1.4 Radiographie pulmonaire :

Le degré d'immunodépression influence considérablement les manifestations radiologiques. Chez un sujet ayant un compte de CD4 élevé ($>200/\text{mm}^3$) la radiographie pulmonaire est en tout point comparable à celle d'un sujet séronégatif (excavation des lobes supérieurs). La baisse des défenses immunitaires entraîne souvent des images atypiques (infiltrats des lobes inférieurs, syndrome interstitio-nodulaire, macro-adénopathies médiastinales) pouvant aller, dans les cas évolués, jusqu'à l'absence totale de modification radiologique (71, 75, 83).

Pour certains auteurs, chez les sujets séropositifs, ces présentations atypiques sont plus souvent le fait des formes résistantes (9).

Au contraire Fishman *et al.* (37) ont trouvé, dans une cohorte comprenant 83% de sujets VIH positifs, qu'il n'existe pas de différence radiologique significative selon

que la tuberculose soit sensible ou multirésistante. Une radiographie pulmonaire normale a même été observée dans 8 % des cas de multirésistance ; les patients de ce groupe étaient tous séropositifs. Par contre, il existe une différence hautement significative selon le mode d'acquisition de la multirésistance. Les patients ayant contracté une tuberculose multirésistante au cours d'une épidémie, ne présentaient pas de caverne mais avaient plus volontiers une effusion pleurale, et une radiographie de type « complexe primaire ». Les sujets ayant acquis une multirésistance suite à une mauvaise observance thérapeutique avaient, dans 50 % des cas, des cavernes tuberculeuses et une radiographie pulmonaire de type « post-primaire », même en état d'immunodépression avancée.

5.1.5 Impact de la multirésistance sur la présentation clinique :

Il n'existe pas de preuve patente d'une modification de la présentation et des signes cliniques sous l'effet de la multirésistance. Cependant indépendamment du statut sérologique, la notion d'une fièvre prolongée pendant plus de deux semaines malgré un traitement standard comportant quatre antibiotiques, est un bon marqueur de multirésistance (9) ; par contre si le profil de sensibilité est disponible et que le traitement est adapté, alors la défervescence peut être obtenue en 1 à 2 semaines (pas de différence significative avec une tuberculose sensible et un schéma standard) (47).

Pour certains auteurs, l'acquisition de résistance par une souche se fait avec une perte de virulence, ce qui expliquerait que les souches multirésistantes se rencontrent plus fréquemment chez des sujets aux défenses immunitaires diminuées, les sujets sains étant capables de stopper le développement de la maladie (102).

Pour d'autres, les souches multirésistantes peuvent voir leur virulence accrue sous certaines conditions (immunodépression), ce qui permet de comprendre le caractère épidémique de certaines d'entre elles (Beijing, souche W, souche U) (31,94).

5.2 Tuberculose pulmonaire :

Cette forme reste la plus fréquente chez les sujets atteints par le VIH, qui dans 70 à 90 % présentent une forme respiratoire. Lorsque la tuberculose survient précocement dans l'histoire naturelle du VIH, il s'agit le plus souvent de la réactivation

d'une infection ancienne. Si elle survient plus tard, il s'agit plus volontiers d'une infection acquise récemment que les défenses de l'organisme ne sont pas parvenues à contenir (75).

5.3 Tuberculose extra-pulmonaire :

Les formes extra-pulmonaires de tuberculose, isolées ou associées à une forme pulmonaire, sont deux fois plus fréquentes chez les sujets co-infectés par le VIH (18, 71, 75, 88). La combinaison de ces deux localisations est retrouvée dans 5,5% des cas chez les séronégatifs (91).

- *Tuberculose ganglionnaire* : Il s'agit de la localisation extra-pulmonaire la plus fréquente. Les formes périphériques touchent préférentiellement la région cervicale, alors que les formes profondes peuvent être médiastinales ou abdominales, pouvant entraîner des signes de compression des organes de voisinage. Le diagnostic de certitude est permis par la ponction biopsie à l'aiguille qui retrouve des bacilles chez 70 à 90 % des sujets VIH positifs (30 % chez les séronégatifs). L'aspect histologique classique est celui d'une lymphadénite caséo-folliculaire chez l'immunodéprimé (75).

- *Tuberculose pleurale* : Cette forme intra-thoracique représente en terme de fréquence la deuxième localisation extra-pulmonaire chez les sujets séropositifs (88).

- *Tuberculose du système nerveux central* : La tuberculose méningée est au premier plan des localisations secondaires, plus en raison de la gravité potentielle que par sa fréquence (14% des TEP des sujets VIH positifs). Chez les patients séropositifs, la présentation clinique ne diffère pas des sujets non immunodéprimés, mais le pronostic diminue avec le taux de CD4 (98). Pour certains, les signes méningés sont moins fréquents, avec un risque de retard diagnostique, d'autant plus que des formules atypiques de LCR sont fréquemment rencontrées (hypo ou hypercellularité, neutrophilie, chimie normale ou perturbée) (51). Les tuberculomes cérébraux, localisation rare autrefois, sont revenus au-devant de la scène par le biais de l'infection à VIH. Ils

représentent un des diagnostics différentiels à évoquer devant une masse intracérébrale (toxoplasmose essentiellement). Ils sont associés à une méningite tuberculeuse dans seulement un tiers des cas ; le LCR est normal dans environ 70 % des cas ou montre une élévation isolée de la protéinorachie. L'image est celle d'une prise de contraste en anneau dense, épais, avec des lésions confluentes d'aspect multiloculé. La topographie est le plus souvent sustentoriale. Cette localisation ne semble pas plus difficile à traiter chez les malades infectés par le VIH, l'évolution est favorable dans 60 % des cas avec moins de 25 % de séquelles (61).

- *Miliaire tuberculeuse* : C'est une forme grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Parmi les sujets infectés par le VIH, la fréquence est particulièrement élevée, de l'ordre de 38% (98). Au stade de SIDA, les hémocultures à la recherche de *Mycobacterium tuberculosis* sont positives dans 20 à 40% des cas et sont corrélées à l'existence d'une miliaire (75). Les méthodes les plus sensibles pour établir le diagnostic sont la ponction biopsie hépatique et la biopsie ostéo-médullaire, qui semblent encore plus contributives chez le sujet immunodéprimé.

- *Tuberculose ostéoarticulaire* : L'incidence de cette localisation chez les sujets VIH positifs ne semble pas supérieure, mais l'atteinte des personnes immigrées, surtout d'origine africaine, semble prépondérante. Certaines études ont même démontré, de façon significative, une atteinte plus fréquente chez les séronégatifs (91) : 25,9% *versus* 6,3%. L'atteinte préférentielle se situe au niveau vertébral engendrant un mal de Pott dans 50 à 60% des cas, avec une localisation dorsale ou lombaire essentiellement (50 à 70%).

- *Tuberculose génito-urinaire* : Chez les patients infectés par le VIH et ayant une localisation extra-pulmonaire, l'incidence de la tuberculose génito-urinaire semble variable en fonction des séries (98) ; 22,7 à 83,5 % ont au moins une uroculture positive à mycobactéries . L'atteinte rénale est unilatérale dans 70 à 80 % des cas, mais est exceptionnellement isolée. L'évolution est

habituellement favorable. La tuberculose génitale est, chez l'homme, généralement secondaire à une infection rénale, mais peut aussi avoir pour origine une dissémination hématogène. Chez la femme, la tuberculose génitale est responsable de 10% des stérilités dans les pays en voie de développement et de 1% dans les pays industrialisés. L'atteinte se fait essentiellement au niveau des trompes (85 %), de l'endomètre (70 %), et des ovaires (30 %) (98).

- *Tuberculose abdominale* : C'est une localisation qui semble fréquente dans les cas de co-infections par le VIH puisque 13,5 % des patients ayant une TEP présentent une localisation abdominale (91,98). L'atteinte péritonéale qui est la forme la plus fréquente représente la première étiologie des ascites dans les pays en voie de développement. Elle fait suite généralement à la rupture d'un ganglion mésentérique infecté lors d'une dissémination hématogène. La fièvre présente dans moins de 25 % des cas, semble plus fréquente chez les sujets séropositifs. Une localisation intestinale n'est pas rare et peut se faire soit par ingestion directe de bacilles (crachats déglutis), soit par dissémination hématogène, soit plus rarement par contiguïté. L'atteinte pulmonaire est avérée dans 60 % des cas.

- *Autres localisations* : Les atteintes ORL peuvent se rencontrer occasionnellement, avec une fréquence plus élevée pour la localisation laryngée. Des localisations cutanées ont pu être décrites (24) survenant exclusivement chez les patients séropositifs avec un degré d'immunodépression sévère (moins de 100 CD4/mm³), et fréquemment associées à une résistance aux antibiotiques usuels. Ce type de manifestations se rencontrait chez les enfants avant l'avènement des antibiotiques. L'issue est souvent fatale (75 % des cas). Des formes rares de tuberculose oculaire et endocrinienne sont de nouveau décrites chez les patients infectés par le VIH.

6. Traitement de la tuberculose multirésistante :

6.1 Principes généraux du traitement :

Le traitement de la tuberculose multirésistante doit être adapté au profil de sensibilité de la souche soit isolée du malade, soit isolée des possibles sujets contact (79, 80). La mise en route d'une telle thérapeutique, nécessite une enquête historique précise des traitements antérieurement pris, ainsi qu'une étude bactériologique minutieuse. Le régime thérapeutique devra toujours inclure au moins quatre drogues, voire six ou sept, selon l'extension de la maladie, l'état du patient et l'efficacité des molécules employées. La mise en route du traitement se fera en milieu hospitalier afin de vérifier les possibles intolérances et d'effectuer si besoin des contrôles sanguins (pic et taux résiduel) en particulier chez les patients au stade de SIDA en raison des malabsorptions fréquentes (105). La durée du traitement est toujours supérieure ou égale à 18 mois après ECBC négatif (100). Enfin, il ne faut pas négliger certains antibiotiques de première ligne qui malgré une résistance établie, peuvent avoir leur utilité. C'est le cas par exemple de l'isoniazide et de l'ethambutol, qui en cas de résistance de bas niveau, gardent la propriété de désorganiser la membrane cellulaire, accroissant d'autant la susceptibilité aux drogues de seconde ligne (94,102).

Chez les sujets séropositifs qui présentent volontiers des effets indésirables plus fréquents, l'emploi d'antibiotiques ayant une toxicité accrue peut justifier une étroite surveillance des taux sériques. Cette surveillance est également nécessaire si une malabsorption est suspectée, afin d'éviter l'élargissement du spectre de résistance à cause de taux sériques trop bas. Enfin, chez ces patients, l'administration concomitante d'un traitement antirétroviral et d'une chimiothérapie antituberculeuse, peut s'avérer risquée en raison d'interactions médicamenteuses. Cependant il semble que le traitement antirétroviral apporte un bénéfice en terme de guérison et de survie, par le biais d'une restauration des fonctions immunitaires (26).

Les points fondamentaux à respecter pour la prise en charge des cas de tuberculoses multirésistantes sont les suivants (60) :

- Réaliser l'antibiogramme de façon systématique à chaque fois qu'est retrouvé *Mycobacterium tuberculosis* et répéter les prélèvements si une résistance est cliniquement suspectée.
- Choisir les drogues employées et la durée du traitement d'après les résultats des tests de sensibilité.
- Ne jamais ajouter un seul antibiotique actif à un schéma défaillant mais au moins deux ou trois.
- Isoler les patients à tuberculose suspectée ou prouvée, jusqu'aux résultats et si besoin jusqu'à ce qu'un traitement efficace soit instauré.
- Administrer le traitement sous surveillance (DOTS).
- Dépistage VIH chez tout nouveau cas de tuberculose.
- Surveiller les patients pour tout effet indésirable ou toute interaction médicamenteuse pouvant survenir.
- Traitement et surveillance en partenariat avec un spécialiste de la multirésistance (CNR).

6.2 Antituberculeux de seconde ligne :

Ces médicaments comprennent des antibiotiques employés couramment mais dont l'indication première n'est pas la lutte antituberculeuse, ainsi que des produits anciens qui ne sont plus commercialisés. Ces derniers ont l'inconvénient de présenter des effets indésirables pouvant être sérieux (48).

Des études réalisées chez des sujets séropositifs présentant une tuberculose sensible, ont pu mettre en évidence une fréquence plus élevée d'effets indésirables comparée aux séronégatifs. Il semblerait que cela soit aussi le cas avec des traitements de seconde ligne, bien qu'aucune étude spécifique n'ait été menée.

6.2.1 Les aminosides :

Ces molécules agissent en inhibant la synthèse protéique par l'intermédiaire d'une liaison irréversible avec la sous-unité ribosomale 30S. Des résistances croisées sont fréquentes entre la kanamycine et l'amikacine en raison de leur structure similaire. Par contre une résistance croisée entre ces drogues et la streptomycine est rare. Les antibiotiques de cette famille administrés uniquement par voie parentérale, sont de puissants agents bactéricides devenus incontournables dans les cas de tuberculose multirésistante (9,49).

- *La streptomycine* : Elle est répertoriée par l'OMS comme antituberculeux majeur. Dans la plupart des pays, elle n'est plus utilisée en première intention en raison de sa toxicité rénale et auditive dose dépendante. Elle reste utilisée en deuxième intention en cas de tuberculose résistante à la rifampicine, ou en cas d'atteinte de la fonction hépatique. La posologie usuelle est de 15 mg/kg/j (sans dépasser 1g/j), avec une dose cumulée maximale de 120g.
- *La kanamycine* : Comme la streptomycine elle est prescrite à la dose de 15mg/kg/j en une injection quotidienne. Elle est parfois utilisée en cas de résistance à la streptomycine et n'est plus commercialisée en France.
- *L'Amikacine* : La posologie et la toxicité sont identiques à la streptomycine, nécessitant une surveillance hebdomadaire de la créatininémie et un dosage sérique mensuel. Son emploi dans le cadre de la tuberculose multirésistante a fait l'objet de nombreuses publications. Un cas de traitement de méningite tuberculeuse rebelle a été traité avec succès aux Etats-Unis, grâce à l'administration intrathécale directe d'amikacine (13).
- *La viomycine, et la capréomycine* : ne sont plus disponibles en France.

6.2.2 Les fluoroquinolones :

Le besoin de médicaments actifs sur les souches multirésistantes pouvant être administrés *per os*, a naturellement conduit à l'introduction des quinolones de dernière génération (levofloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin) dans des schémas

thérapeutiques nouveaux (108), dont l'efficacité semble supérieure aux quinolones plus anciennes (ciprofloxacine, ofloxacine). Une administration directe par cathéter intrathécal dans un cas de méningite tuberculeuse multirésistante a même conduit à la guérison (13).

Des résistances ont fréquemment été rapportées avec ces molécules, ce qui conduit à penser que leur emploi ne doit pas être généralisé mais indiqué seulement en cas de résistance étendue aux autres drogues ; de même la prise doit se faire sous contrôle du personnel. L'effet anti-mycobactérien est lié à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par liaison à l'ADN gyrase. Leur distribution dans l'organisme correspond bien aux besoins imposés par l'infection tuberculeuse, puisque la diffusion est excellente dans les poumons et les macrophages, avec des concentrations pouvant être plusieurs fois supérieures aux taux sériques (9). De plus, en dehors d'une toxicité tendineuse relative, des doses allant jusqu'à 1000 mg/j de levofloxacine sur de longues périodes, semblent bien tolérées (103).

6.2.3 La rifabutine :

Cette molécule de la famille des ansamycines est apparentée à la rifampicine. Son intérêt, bien que limité par des résistances croisées fréquentes avec la rifampicine, ne peut être complètement ignoré car sa biodisponibilité est meilleure et sa demi-vie plus longue. De plus s'il existe une résistance croisée avec d'autres ansamycines, celle-ci peut se faire à des niveaux variables selon le type de mutation mis en cause (49).

6.2.4 Les thioamides :

Ethionamide et prothionamide sont des dérivés de l'acide isonicotinique, dotés d'une faible action bactéricide, mais surtout responsables de fréquents effets secondaires : intolérances digestives dans 50% des cas et dysgueusie sévère (49). Ces molécules ne sont pas disponibles en France.

6.2.5 La cyclosérine :

C'est un antimétabolite de la D-alanine qui est un composant essentiel de la paroi mycobactérienne. En raison de son mode d'action unique, il n'existe aucune

résistance croisée et les souches résistantes à la cyclosérine sont très rares. Le principal obstacle à son emploi est la gravité potentielle des effets secondaires, essentiellement neurologiques (neuropathie périphérique, céphalées, convulsions) et psychiatriques (dépression, psychose) qui sont favorisés par son utilisation chronique. Elle n'est plus utilisée en routine (9).

6.2.6 L'acide para-aminosalicylique :

Il fut le premier antibiotique oral employé dans le traitement de la tuberculose. Son activité bactériostatique a permis en association à la streptomycine d'éviter l'émergence de mutants résistants. Sa commercialisation a été arrêtée en France, en raison de la fréquence des effets secondaires notamment digestifs, hépatiques et allergiques (9).

6.2.7 La thiacétazone :

Il s'agit d'un antituberculeux bactériostatique encore employé en association avec l'isoniazide au début des années 90 en Afrique, à la posologie de 150 mg/j. Son utilisation a été suspendue en raison d'épidermolyses graves survenant chez des patients séropositifs (49).

6.2.8 La clofazimine :

Son activité *in vitro* sur le bacille tuberculeux est prouvée, mais son utilité réelle dans le traitement de la tuberculose n'est pas établie.

6.2.9 Les autres antibiotiques :

Malgré la présence de bêta-lactamases dans la paroi cellulaire des mycobactéries, certaines bétalactamines auraient un intérêt dans la tuberculose multirésistante, comme l'imipénème, ou l'association amoxicilline/acide clavulanique surtout actif durant la phase de croissance (9, 102).

6.3 Associations recommandées :

L'OMS recommande en cas de multirésistance simple (rifampicine, isoniazide) associée ou non à une résistance à la streptomycine, l'emploi d'un schéma thérapeutique incluant pyrazinamide, ethambutol, amikacine (pendant la première phase), ainsi qu'une fluoroquinolone pendant une durée allant de 18 à 24 mois.

Si la résistance touche également l'ethambutol ou le pyrazinamide, la substitution se fait alors avec deux des drogues suivantes pour une durée de traitement de 24 mois après négativation des crachats : amoxicilline/acide clavulanique ; ethionamide ; cycloserine ; capreomycine ; acide para-amino salicylique, ou clofazimine (9, 102).

Gardons cependant à l'esprit que le traitement est adapté à chaque cas, en fonction du profil de la souche responsable, des localisations, et de la tolérance du patient. La co-infection par le VIH, ne modifie ni les schémas ni la durée du traitement.

6.4 Espoirs thérapeutiques :

6.4.1 Nouvelles drogues en développement :

Des molécules encore au stade expérimental ont montré une certaine efficacité. C'est le cas des oxazolidinones, formant une nouvelle classe, qui agissent au début de la synthèse protéique. Au sein de cette classe, le linezolide semble se distinguer par un profil de sécurité acceptable (102). Les inhibiteurs de synthèse de l'acide mycolique, composant essentiel de la paroi cellulaire des mycobactéries, comme la thiolactomycine semblent également prometteurs (78).

6.4.2 Vaccins à l'étude :

L'extension de la pandémie tuberculeuse touchant essentiellement les pays du tiers monde ainsi que les populations défavorisées des pays occidentaux, n'a pas pu être contenue par les campagnes de vaccination par le BCG. La dissémination de l'infection à VIH accablant les mêmes régions, fait peser une menace supplémentaire sur les chances de voir un jour le fléau contrôlé. De plus, l'émergence de bacilles résistants aux

thérapeutiques disponibles, résultat du mauvais emploi de celles-ci, fait craindre, à terme, de ne plus pouvoir guérir les cas et endiguer l'extension. Ainsi le développement de nouvelles armes que sont les vaccins, utilisés seul ou en association, est une voie à ne pas négliger. (66)

- *Souches de BCG modifiées* : Afin d'augmenter l'efficacité du BCG, certains gènes codant pour des cytokines stimulantes ou des antigènes spécifiques, ont pu être insérés dans le génome du BCG. Des tests cliniques effectués chez la souris et le pic de Guinée, avec des souches exprimant les gènes de l'interleukine-2, de l'interféron gamma, et du TNF alpha, ont montré une efficacité probante. Une autre étude en cours teste une souche de BCG exprimant une molécule puissamment antigénique de *Listeria monocytogenes* (listeriolysine), capable d'induire une forte réponse de la part des lymphocytes CD 8+.
- *Souche de Mycobacterium tuberculosis vivante atténuée* : Le principe est de stabiliser une souche de BK à virulence atténuée après manipulations génétiques, dont le pouvoir antigénique serait équivalent à la souche pathogène.
- *Vaccins vivants non mycobactériens* : Il s'agit de souches de salmonelles, ou du virus de la vaccine qui ont été manipulés génétiquement afin d'exprimer des antigènes immunostimulants du BK.
- *Mycobactéries naturelles à virulence atténuée* : Certaines mycobactéries dont le pouvoir pathogène est faible ou nul et ne requérant aucune manipulation, peuvent être utilisées comme vaccins. Des tests réalisés à partir de mycobactéries tuées ont déjà eu lieu chez les humains, et ont apporté la preuve de leur utilité. Les types présentant un intérêt sont *M.vaccae*, *M.microti*, et *M.habana*.
- *Vaccins à partir d'éléments purifiés* : Ils comportent des protéines et des composants glucidiques ou lipidiques extraits de la paroi cellulaire. L'intérêt de ce type de vaccin est d'être facilement produit et de pouvoir être administré sans

risque. Leur emploi peut se faire à des doses variables, à titre préventif ou curatif, en association avec d'autres thérapeutiques.

- *Vaccins à ADN* : l'immunisation se fait par l'administration de plasmides comportant le codage génétique d'antigènes spécifiques. Ces vaccins présentent l'avantage d'être faciles à produire, peu onéreux, stables dans l'organisme de l'hôte et donc offrant une bonne sécurité d'emploi.

6.5 Traitements alternatifs :

6.5.1 Traitements non invasifs :

Ils regroupent tous les traitements employés en dernière ressource lorsque l'antibiothérapie seule ne suffit plus à juguler l'infection. Ainsi, des nébulisations d'interféron gamma en activant les macrophages alvéolaires peuvent s'avérer utiles et permettre de rendre négatif de façon temporaire l'ECBC (9, 32, 82). Certaines molécules n'appartenant pas à une famille antibiotique ont été suggérées dans le traitement de la tuberculose multirésistante en raison de leur pouvoir à inhiber la croissance *in vitro*, comme la chlorpromazine et la thioridazine, mais il n'existe aucune étude sérieuse pour documenter cette piste (82). Une autre voie dans les cas rebelles à tout traitement, semble être l'emploi d'immunomodulateur (IFN-alpha 2b recombinant) par voie sous-cutanée, permettant parfois d'obtenir une réponse temporaire sur les prélèvements biologiques (77).

6.5.2 Place de la chirurgie :

Le recours à la chirurgie thoracique dans les cas incurables de tuberculose nous ramène avant l'ère des antibiotiques. Son utilité est indéniable à condition de bien sélectionner les sujets qui peuvent en bénéficier (jusqu'à 80% des sujets opérés ont une expectoration négative après 36 mois) (32). Les critères habituels sont :

- échec de l'antibiothérapie en raison d'une résistance étendue
- maladie tuberculeuse localisée (contre-indication formelle si miliaire)
- fonction respiratoire suffisante

- Persistance d'une sensibilité antibiotique minimale, permettant de stériliser les microlésions résiduelles (9, 82).

Le bacille tuberculeux nécessite pour se développer un milieu riche en oxygène. Les techniques chirurgicales ont donc pour but d'appauvrir le milieu en oxygène et comportent des procédés comme la création de pneumothorax artificiel, le plombage de l'espace pleural par des matériaux inertes (billes de paraffine), ou encore la pneumoplastie qui vise à réaliser un collapsus des cavernes. Enfin, en dernière ressource une lobectomie ou pneumectomie peut être réalisée (60).

7. Prévention de l'émergence de la tuberculose multirésistante et de sa transmission :

Le contrôle du risque « multirésistance » passe par deux points fondamentaux. Il faut tout d'abord agir au niveau de l'individu pour éviter l'apparition d'une résistance. Ensuite, la mise en place de moyens de prévention va permettre d'éviter sa transmission, tout d'abord localement comme nous l'ont appris les trop nombreuses épidémies nosocomiales, mais aussi au sein de la population générale.

7.1 Prévention de l'émergence de résistance :

Prévenir l'apparition de résistances nécessite l'administration d'un traitement suffisamment puissant pour être actif, et requiert une observance sans faille afin d'éviter comme nous l'avons vu les cycles mort/repousse. Plusieurs principes fondamentaux peuvent être dégagés :

- *Recours à une polychimiothérapie* : afin de diminuer le risque de sélectionner des mutants résistant à une drogue.
- *Recours au traitement court standardisé (31)* : pour le traiter les tuberculoses à germes sensibles ; ce schéma a fait ses preuves en termes d'efficacité et de tolérance avec une durée acceptable, gage de meilleure observance : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide pendant deux mois (auxquels on peut ajouter l'ethambutol), suivi de quatre mois d'isoniazide et rifampicine.
- *Traitement administré sous contrôle* : c'est la fameuse stratégie DOTS préconisée par l'OMS et l'Union Internationale Contre les Maladies Pulmonaires et la Tuberculose, qui vise à obtenir l'observance du traitement (87). Si cette stratégie ne suffit pas toujours à faire baisser l'incidence de la tuberculose, elle a néanmoins le mérite de contenir le niveau de résistance secondaire et à plus long terme celui de résistance primaire (29, 54).
- *Meilleure formation des médecins pour la prise en charge des cas de tuberculose* : surtout dans les pays où la prévalence de la maladie est élevée et

où des erreurs sont fréquemment faites, comme l'adjonction d'une seule drogue à un traitement qui échoue, comme tarder à suspecter une multirésistance, ou comme instaurer un traitement insuffisamment efficace (59). C'est pour ces raisons que l'OMS et le CDC américain ont établi des guides pratiques de conduite à tenir et des programmes de formation (20).

- *Emploi d'associations fixes de médicaments* : le but est ici de simplifier le traitement en diminuant les prises et/ou la quantité de comprimés. Le coût de ces associations est encore supérieur à celui de chaque drogue prise séparément, mais elles ont l'avantage de simplifier la gestion des stocks dans les pays sévèrement touchés, et l'OMS a établi une charte de qualité visant à obtenir des molécules ayant une biodisponibilité constante et satisfaisante (14).
- *Dépistage VIH devant tout cas de tuberculose* : car cette dernière est une des principales maladies opportunistes compliquant l'infection à VIH surtout dans les pays en voie de développement. De plus nous savons que la séropositivité est associée à un risque accru de malabsorption qu'il est important de ne pas méconnaître.
- *Surveillance des taux sériques chez les sujets séropositifs* : Elle est recommandée en début de traitement, mais n'est pas obligatoire, en raison des risques de perturbation du métabolisme hépatique de certaines drogues par effet d'interaction enzymatique, variable en fonction des individus d'une part (interaction rifampicine avec antiprotéases, INNRT, imidazolés...) (20, 26, 105), et du risque de malabsorption d'autre part.

7.2 Prévention de la transmission au niveau local et communautaire :

A côté des mesures visant à éviter l'émergence de tuberculoses résistantes, viennent les mesures qui ont pour but d'empêcher ou de limiter leur transmission. Le meilleur moyen d'augmenter les chances de guérison du patient et de limiter une éventuelle diffusion, est d'augmenter la rapidité du diagnostic de tuberculose, d'obtenir

les résultats des tests de sensibilité rapidement et de débiter précocement un traitement efficace (6,9).

Il y a bénéfice à suspecter et isoler précocement tout cas de tuberculose potentielle parmi les patients HIV présentant une pneumopathie non étiquetée (36). Voici les principaux points qui peuvent conforter un haut degré de suspicion de multirésistance :

- *antécédent de traitement antituberculeux*
- *taux de résistance à l'isoniazide supérieur à 4% dans la communauté*
- *pays d'origine du patient, ou notion de voyage dans des régions à risque*
- *statut sérologique vis-à-vis du VIH et notion de contagé tuberculeux à risque*
- *hospitalisation dans un secteur, séjour dans une prison, ou dans une communauté où un à plusieurs cas de multirésistance ont été rapportés (81,83, 102).*
- *absence de défervescence thermique dans les deux semaines suivant l'instauration du traitement antituberculeux recommandé en première intention (68)*
- *persistance d'examen direct de crachat positif et/ou de culture positive après deux semaines de traitement correctement conduit*

Si un ou plusieurs de ces éléments sont présents, ou si la confirmation de tuberculose multirésistante est apportée par le laboratoire, alors des mesures d'urgence s'imposent afin de prévenir la diffusion de la maladie (4, 17, 72, 80, 102, 105) :

- *ces patients ne doivent pas être pris en charge à proximité de sujets VIH positifs (17,92)*

- *isolement respiratoire strict en chambre simple à pression négative* : avec un renouvellement de l'air de six fois par heure minimum, ainsi qu'un dispositif de filtration et d'évacuation de l'air recyclé vers l'extérieur.
- *lampes à ultraviolet pour leur effet bactéricide*
- *port de masque hautement adhérent au visage pour le personnel, les visiteurs, et le patient s'il est amené à sortir de sa chambre* : avec des flux de personnes limités au strict minimum
- *emploi de salles spécifiques décontaminées après chaque examen à risque de production d'aérosol potentiellement infectant* : expectoration induite par des solutions salines hypertoniques nébulisées, fibroscopie bronchique.

Toutes ces mesures doivent être adjointes au traitement antibiotique de seconde ligne administré soit par voie parentérale préférentiellement au début, soit *per os* mais sous contrôle du personnel hospitalier (stratégie DOTS plus).

Plusieurs études ont prouvé l'efficacité de ces recommandations. Aux Etats-Unis où la vaccination de masse par le BCG n'est pas pratiquée, une étude menée par Managan *et al.* (67) entre 1992 et 1996, a révélé que depuis l'application de ces mesures, le taux de virage de l'intradermoréaction à la tuberculine du personnel de santé dans les hôpitaux concernés, a diminué de façon hautement significative. A Milan, Moro *et al.* (72) ont observé que, dans les hôpitaux ayant connu des cas de transmission nosocomiale de tuberculose multirésistante parmi des sujets séropositifs, le taux de transmission était de 28.9% chez les patients exposés avant la mise en place de ces mesures, tandis qu'aucun nouveau cas n'a été rapporté après.

Dans les pays où la flambée tuberculeuse est liée en partie à la poussée épidémique du VIH, le DOTS même appliqué correctement ne permet pas toujours de stopper la progression de celle-ci. Toutefois son intérêt est de pouvoir contenir, et même parfois de faire baisser, la fréquence des souches multirésistantes (21,52, 83).

Dans les cas de tuberculoses à germes sensibles, il est admis que chez les sujets contact à risque (sidéens, enfants, immunodéprimés), un traitement préventif peut être

envisagé, reposant sur une monothérapie d'isoniazide pendant six mois. Dans le cadre complexe de la tuberculose multirésistante, aucune conduite à tenir précise n'est actuellement établie (83), bien que les associations fluoroquinolone/pyrazinamide ou pyrazinamide/ethambutol semblent intéressantes pour une durée comprise entre six et douze mois (9, 102, 105).

Jusqu'à présent les cas de tuberculoses multirésistantes touchent surtout des groupes à risques, séropositifs, immigrés, toxicomanes. Ceci explique que les cas répertoriés se trouvent souvent limités à un secteur géographique ou à une communauté donnée. Le passage dans la population générale de telles souches risque de créer un réservoir de germes quiescents pour plusieurs dizaines d'années qu'il serait alors difficile d'éradiquer. Les conséquences sont difficilement prévisibles à long terme (4, 81), et il a déjà été rapporté une épidémie dans une communauté sud-africaine sans facteur de risque particulier (taux de VIH bas, peu de SDF, peu de toxicomanes) (106).

C'est pour ces raisons qu'il est indispensable d'endiguer le phénomène à sa source. Si en France les taux sont stables et rassurants comme nous l'avons vu, il en va autrement dans les pays du tiers-monde.

Le contrôle de la tuberculose multirésistante ne pourra se faire sans améliorer la prise en charge des cas de tuberculose à germes sensibles, ni sans intervention contre la pandémie à VIH d'une part, et d'autre part sans lutter contre la pauvreté dans le monde (42).

8. Pronostic de la co-infection tuberculose multirésistante et VIH :

L'issue est souvent péjorative avec des taux de guérison variables, souvent assez bas. Les études prospectives étudiant la guérison à long terme (3 à 5 ans ou plus) sont rares, et il serait intéressant de connaître le taux de rechute 10 ou 15 ans après la fin du traitement.

Une étude publiée en 1999 par le Centre National de Référence fait état de seulement 41% de réponses favorables (38), avec un taux de perdus de vue de l'ordre de 20% concernant en très grande majorité des immigrés en situation irrégulière.

Aux Etats-Unis les épidémies hospitalières du début des années 90, où la souche W avait été mise en cause, avaient révélé des taux de mortalité supérieurs à 90% avec un délai moyen de survie de 4 semaines entre le diagnostic et le décès (9,103). Une étude cas/témoin réalisée dans le même contexte retrouvait une survie moyenne de 2.1 mois chez ces patients, contre 14.6 mois chez ceux qui avaient une tuberculose à germes sensibles ou une résistance simple et une sérologie VIH positive. Les taux de mortalité variaient de 67% dans le premier cas contre 26% dans le deuxième (68). Les sujets présentant une double infection ont une survie inférieure à ceux présentant soit une séropositivité, soit une tuberculose résistante seule (9).

Si l'on compare les cas épidémiques aux patients présentant une séropositivité vis-à-vis du VIH et une tuberculose multirésistante sporadique, la survie est significativement plus courte dans le premier cas plaidant en faveur d'une virulence accrue des souches impliquées dans les épidémies (2,1 mois contre 5,8) (68).

Les éléments reconnus comme étant prédictifs de mauvais pronostic sont :

- *un taux de lymphocytes CD4 $< 200/mm^3$ (9) ;*
- *la persistance d'une fièvre prolongée après instauration d'un traitement antibiotique (en moyenne la durée est doublée chez les patients présentant une absence d'évolution favorable) (68) ;*

- *contacts homo/bisexuels ;*
- *diagnostic de multirésistance tardif ;*
- *durée de traitement inférieure à 18 mois après l'obtention de cultures négatives (32).*

Certains éléments laissent présager une évolution favorable (9, 68, 103) :

- *suspicion diagnostique précoce avec mise en place rapide d'un traitement efficace dans les quatorze jours (82) ;*
- *augmentation du temps de détection du BK dans les cultures de crachats au fur et à mesure du traitement, corrélée à une bonne évolution clinique (33) ;*
- *nombre de drogues efficaces administrées supérieur à deux, alors que le nombre de drogues auxquelles la souche est résistante ne semble pas intervenir (38,82).*

En cas de récurrence (précoce) après un traitement de 6 mois bien conduit pour une tuberculose initialement sensible, il semble que la réinfection exogène par une souche résistante, ne soit pas une cause fréquente d'échec thérapeutique dans les pays à faible prévalence de multirésistance (96).

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

L'analyse comparative de notre observation clinique et de la littérature nous permet de dégager plusieurs points sur lesquels il semble opportun de revenir. Notons tout d'abord la rareté dans nos régions des cas de co-infection tuberculeuse multirésistante disséminée et VIH, puisqu'il s'agit du premier et seul cas observé en Lorraine jusqu'alors. De même sur l'année 1998, seulement neuf cas ont été rapportés sur l'ensemble du territoire français (90). Il en va autrement dans nombre de pays sous-développés notamment en Afrique sub-saharienne, où depuis les débuts de la pandémie à VIH, les cas se sont multipliés au point de constituer une menace sanitaire sérieuse.

Si l'on considère le Cameroun où le patient a vécu durant plusieurs années, le taux de tuberculose résistante à une ou plusieurs drogues, est en moyenne de 35% (11). Pour ce qui est de la multirésistance primaire, le taux avoisine 0.8% des cas jamais antérieurement traités, tandis qu'il est de 26.7% chez les sujets ayant bénéficié d'un traitement dans le passé. En terme de résistance primaire, c'est la streptomycine (20.5%) qui est plus souvent mise en cause, suivie de l'isoniazide (12.4%), de la thiacetazone (5.6%), de la rifampicine (0.8%) et enfin de l'ethambutol (0.4%). Au niveau des résistances secondaires, la répartition est un peu différente puisque l'on retrouve l'isoniazide préférentiellement (45.3%), ainsi que la streptomycine (40.7%). La résistance à la rifampicine arrive en troisième position (30.2%), suivie de la thiacetazone (10.5%) et de l'ethambutol (9.3%) (11). Pour des raisons techniques, les tests de résistance au pyrazinamide ne sont pas réalisés en pratique courante, dans les pays ne disposant pas de moyens suffisants. Ainsi en l'absence de programme de lutte national efficace, non seulement le pourcentage de résistance à chaque antibiotique (pris séparément) augmente au niveau des souches recueillies, mais le nombre de drogues auxquelles la souche devient résistante, augmente également.

L'analyse par les méthodes conventionnelles de la souche responsable chez notre patient montrait une résistance de haut niveau pour la rifampicine et l'isoniazide, ainsi qu'une discordance concernant le pyrazinamide. Un tel profil de résistance est courant dans les pays à forte prévalence de résistance et n'est absolument pas discriminant. Il est intéressant de préciser que le Centre National de Référence a permis de confirmer par l'analyse moléculaire de la souche son origine camerounaise. Les techniques mises en œuvre pour cette détermination sont celles décrites précédemment

(analyse des différents types de mutations rencontrées, et étude du polymorphisme de longueur des fragments de restrictions).

Il aura fallu attendre trois mois pour avoir le profil de sensibilité de la souche et avoir connaissance de la multirésistance, avant de pouvoir mettre en place un isolement en chambre à pression négative. En reprenant l'histoire clinique de notre patient, plusieurs éléments arguaient en faveur d'une multirésistance :

- *le patient vivait jusqu'au moment du diagnostic dans un pays considéré « à risque », où le taux de résistance à l'isoniazide dans la communauté est supérieur à 4% comme nous venons de le voir ;*
- *le patient était séropositif vis-à-vis du VIH ;*
- *il a présenté une fièvre durant plus de deux semaines après l'instauration du traitement antituberculeux recommandé en première intention, ainsi que des crachats positifs persistants à l'examen direct, empêchant toute levée d'isolement standard.*

Les recommandations de l'OMS pour un cas comme celui-ci, préconisent un traitement comprenant pyrazinamide, ethambutol, amikacine (pendant la première phase uniquement), ainsi qu'une fluoroquinolone pour une durée comprise entre 18 et 24 mois ; avec ce régime thérapeutique, la stérilisation des crachats a été obtenue en neuf jours. L'intérêt et la particularité de notre cas réside dans le fait qu'en raison de la survenue d'effets indésirables (arthralgies et œdème de cheville) imputés à la fluoroquinolone employée, le traitement a dû être modifié en s'écartant des recommandations officielles par l'arrêt de l'ofloxacine après quatre mois seulement. La guérison a été tout de même obtenue en utilisant l'association ethionamide, ethambutol et pyrazinamide jusqu'à la fin du traitement. Certains auteurs posent la question de savoir si dans certains cas de tuberculose multirésistante, un traitement allégé ne pourrait pas être maintenu à long terme afin d'éviter le réveil de germes quiescents, pas toujours accessibles au traitement antibiotique en raison de leur métabolisme ralenti (prévention secondaire) bien qu'aucune étude ne vienne étayer ces assertions (32).

En ce qui concerne le traitement de l'infection à VIH chez un sujet en cours de traitement pour la tuberculose, il est conseillé de différer la mise en place des antirétroviraux, afin d'éviter les interactions médicamenteuses qui peuvent se produire entre la rifampicine d'une part, et les inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase et les antiprotéases d'autre part. Dans le cas particulier des tuberculoses multirésistantes dont le pronostic est plus qu'incertain, aucune perte de chance ne peut être acceptée, et la mise en place d'un tel traitement, peut par le biais d'une restauration des fonctions immunitaires, améliorer le pronostic global. Des études réalisées dans ce sens (26) révèlent une diminution significative de la mortalité chez les sujets qui ont bénéficié d'un traitement antirétroviral (21% contre 59 à 72%).

S'il existe de nombreuses études qui ont mis en évidence la fréquence plus élevée des effets indésirables du traitement antituberculeux chez les sujets VIH+, aucune étude fiable n'a étudié les possibles effets secondaires des antituberculeux de seconde ligne chez les séropositifs, ni leur fréquence.

L'expérience apportée par les pays en voie de développement pour faire face au problème récurrent de l'inobservance des traitements prescrits, nous enseigne que le traitement doit être administré sous surveillance. Dans le cas de notre patient nous avons aussi été confrontés à des refus d'observance, ce qui a conduit à une administration systématique du traitement sous contrôle infirmier. L'OMS préconise en plus dans de tels cas de réaliser des contrôles des taux sériques réguliers pour s'assurer de l'observance d'une part, et de l'absence de malabsorption d'autre part.

Les séries disponibles pour des cas similaires laissaient présager une évolution fatale très probable, puisque les taux de mortalité vont de 26 à plus de 90%, avec des intervalles de 4 semaines à 5.8 mois entre le moment du diagnostic et la mort (32, 68, 82). Notre patient présentait par ailleurs plusieurs facteurs de mauvais pronostic :

- *un taux de lymphocyte CD4+ < 200/mm³;*
- *la persistance d'une fièvre prolongée après instauration du premier traitement antibiotique ;*
- *une multirésistance diagnostiquée tardivement.*

La connaissance tardive de la multirésistance avec pour corollaire, la mise en isolement dans une chambre à pression négative différée, et le traitement efficace débuté lui aussi tardivement, auraient pu avoir de fâcheuses conséquences sur le plan nosocomial comme nous l'ont appris les épidémies de ces dernières années. Fort heureusement, la guérison du patient a pu être obtenue, et aucun cas secondaire n'a été observé, grâce à la mise en place rapide d'un isolement standard avant la connaissance de la multirésistance.



CONCLUSION

Comme nous venons de le voir au cours de ce travail, si en France et dans les pays développés d'une manière générale l'association tuberculose multirésistante et VIH reste exceptionnelle, il en va autrement dans de nombreux pays du tiers monde. Nous avons décrit comment intervenait le rôle des flux migratoires depuis les pays considérés comme « à risque », ainsi que la notion de traitement antituberculeux antérieur.

L'infection par le VIH complique et retarde encore plus le diagnostic de tuberculose multirésistante, en raison de la plus grande fréquence d'examen direct de crachats négatifs, et de signes cliniques abâtardis voire atypiques, avec des formes extrapulmonaires plus nombreuses.

Les épidémies nosocomiales survenues aux Etats-Unis, et dans d'autres pays Européens dans des services prenant en charge des sujets séropositifs, nous ont fait prendre conscience des risques et de la contagiosité extrême de certaines souches. Des mesures d'isolement spécifiques ont prouvé leur efficacité dans la prévention de la transmission. L'intérêt de maintenir un degré de suspicion élevé chez tout sujet VIH positif présentant une infection respiratoire, aide à reconnaître et isoler précocement les cas.

Enfin lorsque l'infection est attestée, l'OMS recommande certaines associations antibiotiques préférentielles faisant appel à des drogues de seconde ligne au premier rang desquelles figurent les fluoroquinolones et les aminosides. Ce traitement sera conduit en concertation avec le Centre National de Référence, et adapté au cas du patient et à la souche rencontrée pour une durée allant de 18 à 24 mois. Gardons présent à l'esprit que le pronostic reste extrêmement sombre, le décès survenant dans 50 à 92 % des cas.

Ainsi le contrôle de la tuberculose multirésistante ne pourra se faire sans améliorer la prise en charge des cas de tuberculose à germes sensibles. De même, il est nécessaire d'intervenir contre la pandémie à VIH et de lutter contre la paupérisation des pays du tiers-monde, les deux principales sources de multi-résistance.

BIBLIOGRAPHIE

1. AIT KHALED N. , ENARSON D. , BILLO N.
Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux.
Rev. Mal. Respir. , 1997 , 14 , 5S8-5S18
2. ALMEIDA DA SILVA P.E. , OSORIO M. , REINHARDT M.C. et al.
Drug resistance of strains of Mycobacterium tuberculosis isolated in Brazil.
Microbes Infect. , 2001 Nov. , 3(13) , 1111-13
3. ANASTASIS D. , PILLAI G. , RAMBIRITCH V. et al.
A retrospective study of human immunodeficiency virus infection and drug
resistant tuberculosis in Durban, South Africa.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 1997 Jun. , 1(3) , 220-24
4. ANGARANO G. , CARBONARA S. , COSTA D. et al.
Drug-resistant tuberculosis in human immunodeficiency virus infected persons
in Italy.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 1998 Apr. , 2(4) , 303-11
5. ANTUNES M.L. , ALEIXO-DIAS J. , ANTUNES A.F. et al.
Anti-tuberculous drug resistance in Portugal.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2000 Mar. , 4(3) , 223-31
6. AVENDANO M. , GOLDSTEIN R.S.
Multidrug-resistant tuberculosis: long term follow-up of 40 non-HIV infected
patients.
Can. Respir. J. , 2000 Sep-Oct , 7(5) , 383-89
7. BANDERA A. , GORI A. , CATOZZI L. et al.
Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low

- incidence of tuberculosis.
J. Clin. Microbiol. , 2001 Jun. , 39(6) ,2213-18
8. BASHAR M. , ALCABES P. , ROM W.N. et al.
Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997
Chest , 2001 Nov , 120(5) ; 1514-1519
9. BASTIAN I. , COLEBUNDERS R.
Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis.
Drugs , 1999 Oct. , 58(4) , 633-61
10. BENNETT C.L. , SCHWARTZ D.N. , PARADA J.P. et al.
Delays in tuberculosis isolation and suspicion among persons hospitalized with HIV-related pneumonia.
Chest , 2000 Jan. , 117(1) , 110-16
11. BERCION R. , KUABAN C.
Resistance of mycobacterial tuberculosis complex to the main antibacillary agent in Yaoude, Cameroon.
Bull. Soc. Pathol Exot. , 1998 , 91(3) , 199-202
12. BERCION R. , KUABAN C.
Initial resistance to antituberculosis drugs in Yaoude, Cameroon in 1995.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 1997 Apr. , 1(2) , 110-14
13. BERNING S.E. , CHERRY T.A. , ISEMAN M.D. et al.
Novel treatment of meningitis caused by multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis with intrathecal levofloxacin and amikacin: case report.
Clin. Infect. Dis. , 2001 Feb. 15 , 32(4) ,643-646

14. BLOMBERG B. , SPINACI S. , FOURIE B. et al.
The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis.
Bull. World Health Organ. , 2001 , 79(1) , 61-68
15. BLUSSE VAN OUD-ALBLAS H.J , VAN VLIET M.E. , KIMPEN J.L et al
Human immunodeficiency virus infection in children hospitalised with tuberculosis.
Ann Trop Paediatr. , 2002 Jun. , 22(2) , 115-123
16. BOUDVILLE I.C. , WONG S.Y. , SNODGRASS I. et al.
Drug-resistant tuberculosis in Singapore, 1995 to 1996.
Ann. Acad. Med. Singapore , 1997 Sep. , 26(5) , 549-56
17. BREATHNACH A.S. , DE RUITER A. , HOLDSWORTH G.M. et al.
An outbreak of multi-drug resistant tuberculosis in a London teaching hospital.
J. Hosp. Infect. , 1998 Jun. , 39(2) , 111-17
18. CABIE A. , MATHERON S. , VALLEE E. , COULAUD J.P.
Tuberculose chez des africains hospitalisés à Paris. Impact de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.
La Presse Médicale , 1995 , 24(13) , 601-605
19. CASAL M. , RUIZ P. , HERRERAS A.
Study of the in-vitro susceptibility of M. tuberculosis to ofloxacin in Spain.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2000 Jun , 4(6) , 588-91
20. CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION
Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations.
MMWR Recomm. Rep. , 1998 Oct. 3 , 47(RR-20) , 1-58

21. CHURCHYARD G.J. , CORBETT E.L. , KLEINSCHMIDT I. et al.
Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners: incidence and associated factors.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2000 May , 4(5) , 433-440
22. COBO J , ASENSIO A. , MORENO S. et al.
Risk factors for nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* among HIV-infected patients.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2001 May , 5(5) , 413-18
23. CONOVER C. , RIDZON R. , VALWAY S. et al.
Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis at a methadone treatment program.
Int. J. Lung Dis. , 2001 Jan , 5(1) , 59-64
24. DAIKOS G.L. , UTTAMCHANDANI R.B. , TUDA C. et al.
Disseminated miliary tuberculosis of the skin in patients with AIDS: report of four cases.
Clin. Infect. Dis. , 1998 Jul. , 27(1) , 181-92
25. DAVIES G.R. , PILLAY M. , STURM A.W. et al.
Emergence of multidrug-resistant tuberculosis in a community based directly observed treatment programme in rural South Africa.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 1999 Sep. , 3(9) , 799-804
26. DEAN G.L. , EDWARDS S.G. , IVES N.J. et al
Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy
AIDS , 2002 Jan 4 , 16(1) , 75-83

27. DEIVANAYAGAM C.N. , RAJASEKARAN S. , VENKATESAN R. et al.
Prevalence of acquired multidrug resistant tuberculosis and HIV co-infection.
Indian J. Chest Dis. Allied Sci. , 2002 , Oct-Dec , 44(4) , 237-44
28. DEMISSIE M. , LEMMA E. , GEBEYEHU M. et al.
Sensitivity to anti-tuberculosis drugs in HIV-positive and –negative patients in
Addis Abada.
Scand. J. Infect. Dis. , 2001 , 33(12) , 914-919
29. DJURETIC T. , HERBERT J. , DROBNIEWSKI F et al
Antibiotic resistant tuberculosis in the United Kingdom : 1993-1999
Thorax , 2002 Jun. , 57(6) , 477-482
30. DOSSO M. , BONARD D. , MSELLATI P. et al.
Primary resistance to antituberculosis drugs: a national survey conducted in Côte
d'Ivoire in 1995-1996.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 1999 Sep , 3(9) , 805-09
31. DYE C. , WILLIAMS B.G. , ESPINAL M.A et al.
Erasing the world's slow stain: strategies to beat multidrug-resistant
tuberculosis.
Science , 2002 Mar. 15 , 295(5562) , 2042-46
32. ELTRINGHAM I.J. , DROBNIEWSKI F.
Multiple drug resistant tuberculosis: aetiology, diagnosis and outcome.
Br. Med. Bull. , 1998 , 54(3) , 569-78
33. EPSTEIN M.D. , SCHLUGER N.W. , DAVIDOW A.L. et al.
Time to detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum culture correlates
with outcome in patients receiving treatment for pulmonary tuberculosis.
Chest. , 1998 Feb. , 113(2) , 379-86

34. ESPINAL M.A. , LASERSON K. , CAMACHO M. et al.
Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2001 Oct. , 5(10) , 887- 93
35. FARMER P. , LEANDRE F. , MUKHERJEE J. et al.
Community based treatment of advanced HIV disease: introducing DOT-HAART
Bull. World Health Organ. , 2001 , 79(12) , 1145-51
36. FERRAZOLI L. , PALACI M. , MARQUES L.R. et al.
Transmission of tuberculosis in an endemic urban setting in Brazil.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2000 Jan. , 4(1) , 18-25
37. FISHMAN J.E. , SAIS G.C. , SCHWARTZ D.S. et al.
Radiographic finding and patterns in multidrug-resistant tuberculosis.
J. Thorac. Imaging , 1998 Jan. , 13(1) , 65-71
38. FLAMENT-SAILLOUR M. , ROBERT J. , JARLIER V. et al.
Outcome of multidrug –resistant tuberculosis in France: a nationwide case control study.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. , 1999 Aug. , 160(2) , 587-93
39. GARCIA-GARCIA M.L. , JIMENEZ-CORONA M.E. , PONCE-DE-LEON A. et al.
Mycobacterium tuberculosis drug-resistance in a suburban community in southern Mexico.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2000 Dec. , 12(suppl. 2) , 168-70
40. GODFREY-FAUSSETT P. , SONNENBERG P. , SHEARER S.C. et al.
Tuberculosis control and molecular epidemiology in a South African gold-mining

community.

Lancet , 2000 Sep. , 356(9235) ,1066-71

41. GRANGE J.M , ZUMLA A.

The global emergency of tuberculosis: what is the cause?

J. R. Soc. Health. , 2002 Jun. , 122(2) , 78-81

42. GUTIERREZ M.C. , VINCENT V.

Contribution du typage moléculaire à la surveillance de la tuberculose multirésistante en France, 1995-2000.

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, Avril 2002 ,16/17 , 73-75

43. HANNAN M.M. , AZADIAN B.S , GAZARD B.G. et al.

Hospital infection control in an era of HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis.

J. Hosp. Infect. , 2000 Jan. , 44(1) , 5-11

44. HANNAN M.M. , PERES H. , MALTEZ F. et al.

Investigation and control of a large outbreak of multidrug resistant tuberculosis at a central Lisbon hospital.

J. Hosp. Infect. , 2001 Feb. , 47(2) , 91-97

45. HARRIES A. , MAHER D.

TB/HIV – Tuberculose et VIH: manuel clinique.

Genève: OMS, 1996. , 149 p

46. HERSI A. , ELWOOD K. , COWIE R. et al.

Multidrug-resistant tuberculosis in Alberta and British Columbia, 1989 to 1998.

Can. Respir. J. , 1999 Mar-Apr. , 6(2) , 155-60

47. HSIEH S.M. , SHENG W.H. , CHEN M.Y. et al.
Pattern of defervescence in response to anti-tuberculosis therapy in patients with
extrapulmonary tuberculosis and advanced human immunodeficiency virus
infection.
J. Formos Med. Assoc. , 1999 Aug. , 98(8) , 550-55
48. ISEMAN M.D.
Management of multidrug-resistant tuberculosis.
Chemotherapy , 1999 , 45(suppl. 2) , 3-11
49. JOUVESHOMME S. , DAUTZENBERG B.
La chimiothérapie antituberculeuse.
Rev. Mal. Respir. , 1997 , 14 , 5S88-5S104
50. KARSTAEDT A.S. , JONES N. , KHOOSAL M. , CREWE-BROWN H.H.
The bacteriology of pulmonary tuberculosis in a population with high human
immunodeficiency virus seroprevalence.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 1998 Apr. , 2(4) , 312-16
51. KARSTAEDT A.S. , VALTCHANOVA S. , BARRIERE R.
Tuberculous meningitis in South African urban adults.
QJM , 1998 Nov. , 91(11) , 743-47
52. KAZIONNY B. , WELLS C.D. , KLUGE H. et al.
Implications of the growing HIV-1 epidemic for tuberculosis control in Russia
Lancet , 2001 Nov. 3 , 358(9292) , 1513-14
53. KELLY P.M.
Local problems, local solutions: improving tuberculosis control at the district
level in Malawi.
Bull. World Health Organ. , 2001 , 79(2) , 111-17

54. KENYON T.A. , MWASEKAGA M.J. , HUEBNER R. et al.
Low levels of drug resistance admist rapidly increasing tuberculosis and human immunodeficiency virus co-epidemics in Botswana.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 1999 Jan , 3(1) , 207-13
55. KIMERLING M.E. , PHILLIPS P. , PATTERSON P. et al.
Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV infected tuberculosis patients.
Chest , 1998 May , 113(5) , 1178-83
56. KUABAN C. , BERCION R. , JIFON G. et al.
Acquired anti-tuberculosis drug resistance in Yaounde, Cameroon.
Int. J. Tuberc. Lung Dis., 2000 May , 4(5) , 427-432rc.
57. LAMBREGTS VAN WEEZENBEEK C.S. , JANSEN H.M. , NAGELKERKE N.J. et al.
Nationwide surveillance of drug-resistant tuberculosis in the Netherlands: rates, risk factors, and treatment outcome.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 1998 Apr. , 2(4) , 288-95
58. LA RAJA M. , SCREM C. , TALMASSON G. et al.
Antituberculosis drug-resistance surveillance as a tool for tuberculosis control programmes: a retrospective study.
Monaldi Arch. Chest Dis. , 1997 Oct. , 450-54
59. LASERSON K.F. , OSORIO L. , SHEPPARD J.D et al.
Clinical and programmatic mismanagement rather than community outbreak as the cause of chronic, drug-resistant tuberculosis in an epidemic area.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2000 Jul. , 4(7) , 673-683

60. LAZARUS A. , SANDERS J.
Management of tuberculosis. Choosing an effective regimen and ensuring compliance.
Postgrad. Med. , 2000 Aug , 108(2) , 71-74 , 77-79 , 83-84
61. LECUIT M. , ROGEAUX O. , BRICAIRE F. , GENTILINI M.
Tuberculomes intracérébraux au cours du vih. Epidémiologie et apport de l'imagerie par résonance magnétique.
La Presse Médicale , 1994 , 23(19) , 891-895
62. LEE J.S. , SONG C.H. , KIM C.H. et al.
Profiles of IFN-gamma and its regulatory cytokines (IL-12, IL-18 , and IL-10) in peripheral blood mononuclear cells from patients with multidrug-resistant tuberculosis.
Clin. Exp. Immunol. , 2002 Jun. , 128(3) , 516-24
63. LIU Z. , SHILKRET K.L , FINELLI L. et al.
Epidemiology of drug resistant tuberculosis in New Jersey from 1991 to 1995.
Int. J. Epidemiol. , 1998 Feb , 27(1) , 121-6
64. LONG R. , CHUI L. , KAKULPHIMP J. et al.
Postsanatorium pattern of antituberculous drug resistance in the Canadian-born population of western Canada: effect of outpatient care and immigration.
Am. J. Epidemiol. , 2001 May 1 , 153(9) , 903- 11
65. MAC-ARTHUR A. , GLOYD S. , PERDIGAO P. et al.
Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2001 Oct , 5(10) , 894-902

66. McMURRAY D.N.
Recent advances in improved tuberculosis vaccines.
Indian J. Pediatr. , 2000 Feb. , 67(suppl. 2) , 58-62
67. MANAGAN L.P. , BENNETT C.L. , TABLAN N. et al.
Nosocomial tuberculosis prevention measures among two groups of US hospitals, 1992 to 1996.
Chest , 2000 Feb. , 117(2), 380-84
68. MANNHEIMER S.B. , SEPKOWITZ K.A. , STOECKELE M. et al.
Risk factors and outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with sporadic multidrug-resistant tuberculosis in New York city.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 1997 Aug , 1(4) , 319-25
69. MIGLIORI G.B. , FATTORINI L. , VACCARINO P. et al.
Prevalence of resistance to anti-tuberculosis drugs: results of the 1998/1999 national survey in Italy.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2002 Jan. , 6(1) , 32-38
70. MITCHISON D.A.
How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 1998 Jan. , 2(1) , 10-15
71. MOORE M. , McCRAY E. , ONORATO I.M. et al.
Cross-matching tuberculosis and AIDS registries: tuberculosis patients with HIV co-infection.
Public Health Rep. , 1999 May-Jun. , 114(3) ,269-77
72. MORO M.L. , ERRANTE I. , INFUSO A. et al.
Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak

- of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2000 Jan. , 4(1) , 61-68
73. MORO M.L. , GORI A. , ERRANTE I. et al.
An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis involving HIV-infected patients
of two hospitals in Milan, Italy.
AIDS , 1998 Jun.18 , 12(9) , 1095-102
74. MURRAY J.F
Où en est la tuberculose dans le monde?
Bull. Acad. Natle Méd. , 1999 , 183(7) , 1307-1315
75. ORTONA L. , ANTINORI A.
Tuberculosis in patients with HIV infection.
Rays , 1998 Jan-Mar. , 23(1) , 78-86
76. OUEDRAOGO M. , OUEDRAOGO S.M. , DIAGBOUGA S. et al.
Résistance simultanée à la rifampicine et à l'isoniazide chez des malades atteints
de tuberculose pulmonaire.
Rev. Mal. Respir. , 2000 , 17 , 477-480
77. PALMERO D. , EIGUCHI K. , RENDO P. et al.
Phase II trial of recombinant interferon-alpha2b in patients with advanced
intractable multidrug-resistant tuberculosis: long term follow-up.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 1999 Mar. , 3(3) , 214-18
78. PASQUALOTO K.F. , FERREIRA E.I.
An approach for the rational design of new antituberculosis agents.
Curr. Drug Targets , 2001 Dec , 2(4) , 427-437

79. PERRONE C.
Le couple tuberculose et infection à VIH.
La Presse Médicale , 1994 , 23(16) , 731-33
80. PERRONE C. , DE TRUCHIS P.
Tuberculose multirésistante. Epidémiologie, traitement, prévention et recherches diagnostiques.
Rev. Méd. Interne , 1995 , 16 , 547-552
81. PORTUGAL I. , COVAS M.J. , BRUM L. et al.
Outbreak of multiple drug-resistant tuberculosis in Lisbon: detection by restriction fragment length polymorphism analysis.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 1999 Mar. , 3(3) , 207-13
82. POZNIAK A.
Multidrug-resistant tuberculosis and HIV infection
Ann. N.Y. Acad. sci. , 2001 Dec , 953 , 192-198
83. PUNNOTOK J. , SHAFFER N , NAIWATANAKUL T. et al.
Human immunodeficiency virus related tuberculosis and primary drug resistance in bangkok, Thailand.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2000 Jun. , 4(6) , 537-43
84. QUITUGUA T.N. , SEAWORTH B.J , WEIS S.E et al.
Transmission of drug-resistant tuberculosis in Texas and Mexico
J. Clin. Microbiol. , 2002 Aug , 40(8) , 2716-2724
85. RAO S.N. , MOOKERJEE A.L. , OBASANJO O.O. et al.
Errors in the treatment of tuberculosis in Baltimore.
Chest , 2000 Mar. , 117(3) , 734-37

86. RAO V.K. , IADEMARCO E.P. , FRASER V.J. , KOLLEF M.H.
The impact of comorbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis.
Chest , 1998 Nov. , 114(5) , 1244-52
87. RAVIGLIONE M.C. , PIO A.
Evolution of WHO policies for tuberculosis control 1948-2001
Lancet , 2002 Mar. , 359(9308) , 775-806
88. RENOUX E. , BARREH-MATAN A. , SEVRE J.P. et al.
Tuberculose et infection vih. L'expérience du programme national de lutte antituberculeuse de Djibouti: 1990-1996.
Médecine Tropicale , 2002 , 62(2) , 171-76
89. RIDZON R. , WHITNEY C.G. , McKENNA M.T. et al.
Risk factors for rifampicin mono-resistant tuberculosis.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. , 1998 Jun. , 157(6 Pt 1) , 1881-84
90. ROBERT J. , TRYSTAM D. , TRUFFOT-PERNOT C. , JARLIER V.
Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1998.
Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire, 2002 , 16/17 , 71-72
91. ROBERT J. , TRYSTAM D. , TRUFFOT-PERNOT C. et al.
Twenty-five years of tuberculosis in a french university hospital: a laboratory perspective.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2000 Jun. , 4(6) , 504-12
92. SACKS L.V., PENDLE S. , ORLOVIC D. et al.
A comparison of outbreak and non-outbreak related multidrug-resistant tuberculosis among human immunodeficiency virus infected patients in a South

African hospital.

Clin. Infect. Dis. , 1999 Jul. , 29(1) , 96-101

93. SALAMINA G. , SODANO L. , MEZZETI F.

The treat of multidrug-resistant tuberculosis: results of 1 year of surveillance in the Lombardy region of Italy.

Monaldi Arch. Chest Dis. , 1999 Aug. , 54(4) , 332-36

94. SCHAAF H.S. , VERMEULEN H.A. , GIE R.P. et al.

Evaluation of young children in household contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis cases.

Pediatr. Infect. Dis. J. , 1999 Jun. , 18(6) , 494-500

95. SCHLUGER N.W.

Issues in the treatment of active tuberculosis in human immunodeficiency virus infected patients.

Clin. Infect. Dis. , 1999 Jan. , 28(1) , 130-35

96. SONNENBERG P. , MURRAY J. , SHEARER S. et al.

Tuberculosis treatment failure and drug resistance: same strain or reinfection?

Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. , 2000 Nov-Dec , 94(6) , 603-07

97. SPELLMAN C.W. , MATTY K.J. , WEIS S.E. et al.

A survey of drug-resistant mycobacterium tuberculosis and its relationship to HIV infection.

AIDS , 1998 Jan. 22 , 12(2) , 191-95

98. STELIANIDES S. , BELMATOUG N. , FANTIN B.

Manifestations et diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire.

Rev. Mal. Respir. , 1997 , 14 , 5S72-5S87

99. STERN V.
Problems in prisons worldwide, with a particular focus on Russia.
Ann. N. Y. Acad. Sci. , 2001 Dec. , 953 , 113-19
100. TATTEVIN P. , CREMIEUX A.C. , BOUVET E. , CARBON C.
La tuberculose. Actualités thérapeutiques.
La Presse Médicale , 1996 , 25(39) , 1909-15
101. TAYLOR J.P. , BERGMIRE-SWEAT D. , SUAREZ L.
Epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Texas.
Am. J. Epidemiol. , 1999 Feb.15 , 149(4) , 359-65
102. TELENTI A. , ISEMAN M.
Drug-resistant tuberculosis: what do we now?
Drugs , 2000 Feb. , 59(2) , 171- 79
103. TELZAK E.E. , CHIRGWIN K.D. , NELSON E.T. et al.
Predictors for multidrug-resistant tuberculosis among HIV infected patients and response to specific drug regimens.
Int. J. Tuberc. Lung dis. , 1999 Apr. , 3(4) , 337-43
104. UDWADIA Z.F.
India's multidrug-resistant tuberculosis crisis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. , 2001 Dec. , 953 , 98-105
105. VAYLET F. , ALLARD P. , NATALI C. et al.
Epidémiologie actuelle de la tuberculose
Rev. Pneumol. Clin. , 1994 , 50 , 106-115
106. VAN RIE A. , WARREN R.M. , BEYERS N. et al.
Transmission of a multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis strain

- resembling “strain W” among noninstitutionalized, human immunodeficiency virus-seronegative patients.
J. Infect. Dis. , 1999 Nov. , 180(5) , 1608-1615
- 107.VAN RIE A. , WARREN R. , RICHARDSON M. et al.
Classification of drug-resistant tuberculosis in an epidemic area.
Lancet , 2000 Jul. 1 , 356(9223) , 22-25
- 108.VEZIRIS N.
Traitement de la tuberculose multirésistante: évaluation à 6 mois de nouvelles associations d’antibiotiques dans le modèle murin.-49p
Th : Méd. : Paris VI : 2001 ; 1059
- 109.WARDORFF D.K. , YATES M. , NGWIRA B. et al.
Trends in antituberculosis drug resistance in Karonga District, Malawi.
Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 2000 Aug ; 4(8) , 752-57
- 110.WEIS S.E. , MOONAN P.K. , POGODA J.M. et al.
Tuberculosis in the foreign-born population of Tarrant county, Texas by immigration status.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. , 2001 Sep 15 , 164(6) , 953-57
- 111.WHITE V.L. , MOORE-GILLON J.
Resource implications of patients with multidrug-resistant tuberculosis.
Thorax , 2000 Nov. , 55(11) , 962-63
- 112.YUEN L.K. , LESLIE D. , COLOE P.J. et al.
Bacteriological and molecular analysis of rifampicin-resistant mycobacterium tuberculosis strains isolated in Australia.
J. Clin. Microbiol. , 1999 Dec. , 37(12) , 3844-50

113.YILDIZ P. , KADAKAL F. , TUTUNCU Y. et al.

Natural killer cell activity in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis
Respiration , 2001 , 68(6) , 590-594

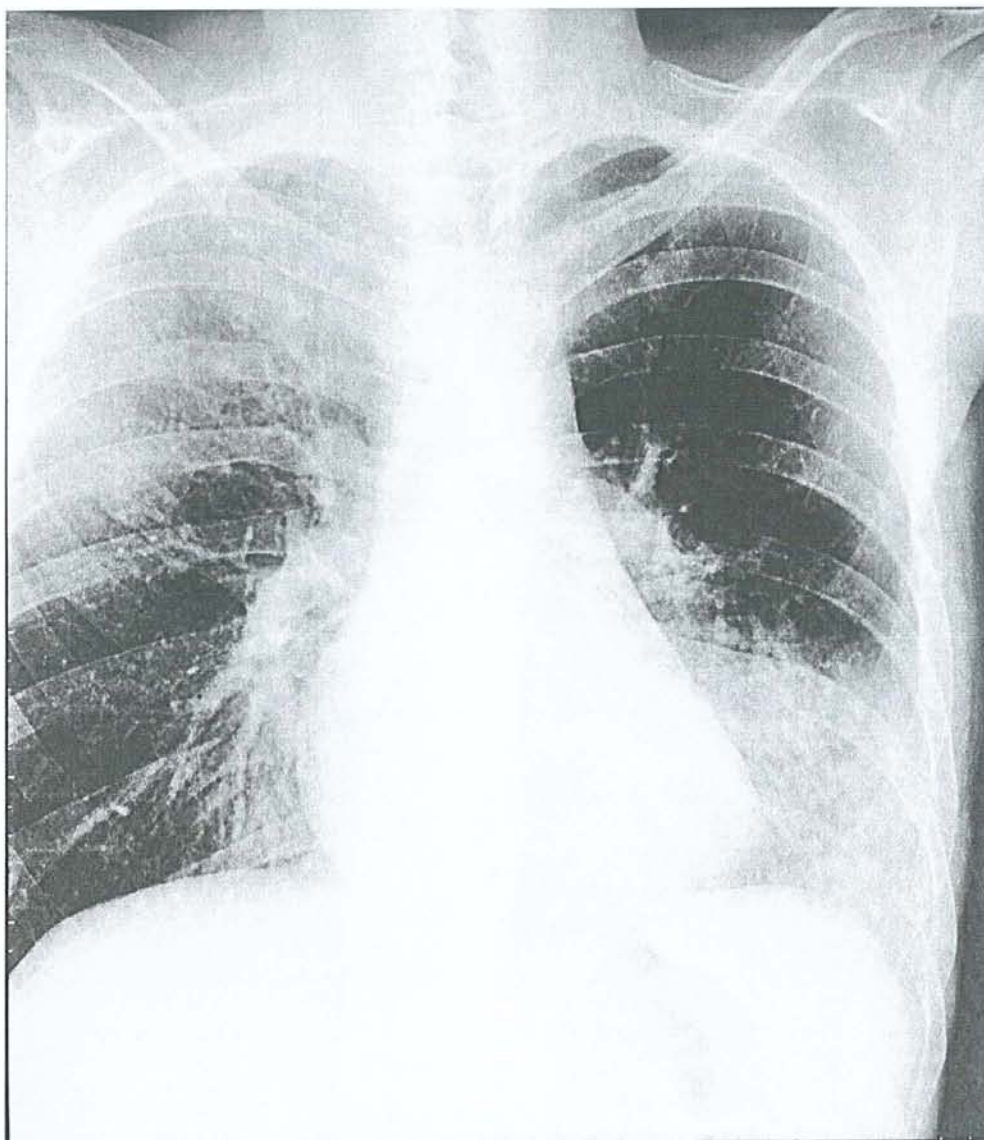
114.YOSHIYAMA T. , SUPAWITKUL S. , KUNYANONE N. et al.

Prevalence of drug-resistant tuberculosis in an HIV endemic area in northern
Thailand.

Int. J. Lung Dis. , 2001 Jan , 5(1) , 32-39



ANNEXES

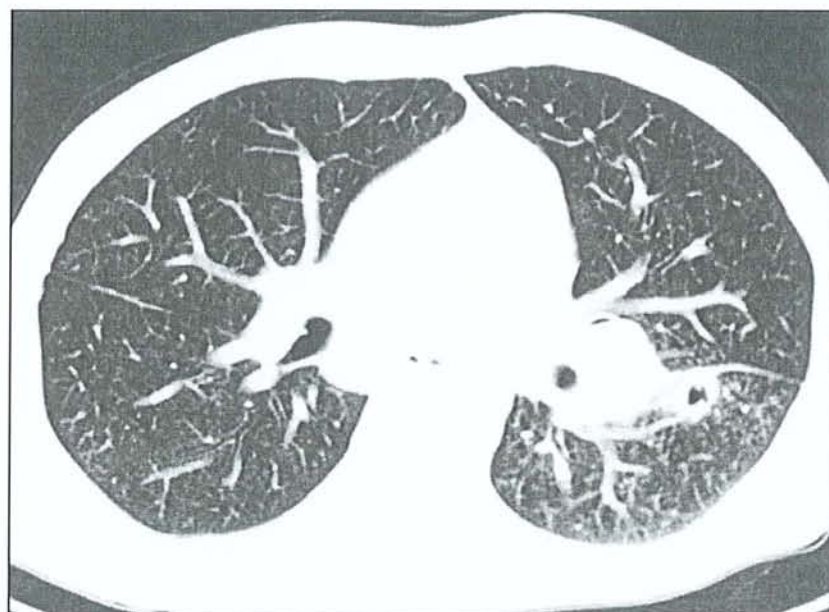


Infiltrat du lobe inférieur gauche

ANNEXE 1 : Radiographie pulmonaire à l'admission



micronodules et foyer de condensation du lobe inférieur gauche

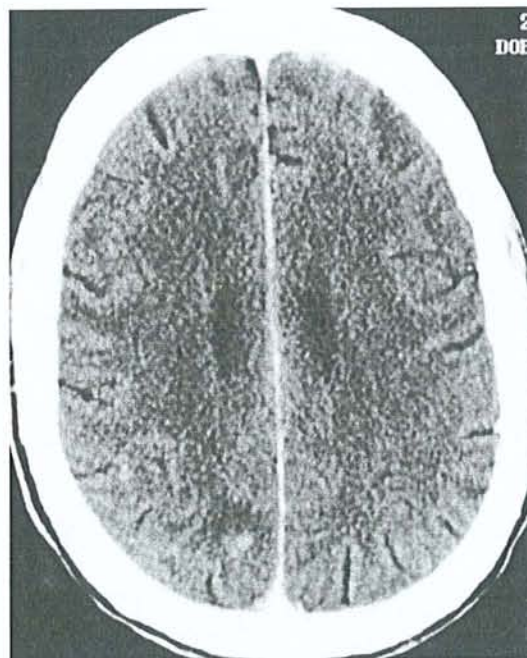


Adénopathie hilare gauche

ANNEXE 2 : Scanner thoracique du 23.11.01



Prise de contraste temporale interne gauche

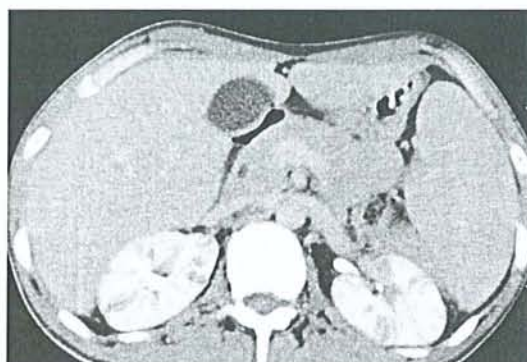


Prise de contraste corticale pariéto-postérieure et paramédiane droite

ANNEXE 3 : Scanner cérébral du 4 décembre 2001



Splénomégalie



Tuberculose rénale bilatérale

ANNEXE 4 : Scanner abdominal du 5 décembre 2001



Infiltration épidurale en regard des vertèbres L3-L4 et L4-L5

ANNEXE 5 : IRM lombaire du 27 février 2002

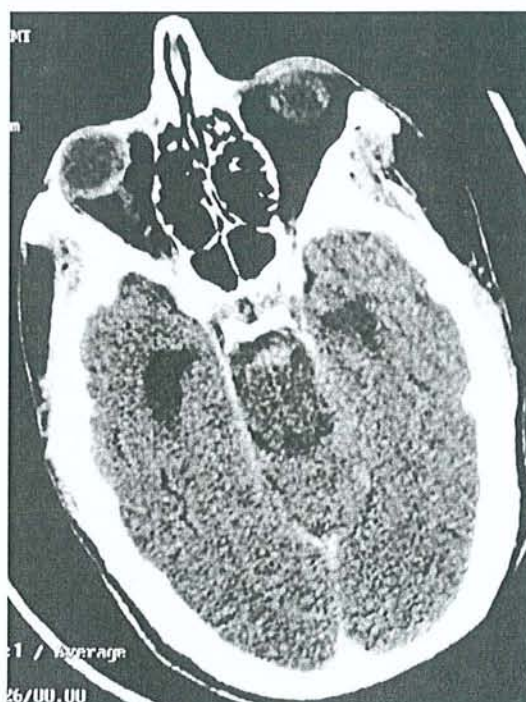


Prise de contraste du disque L3-L4, du coin postéro-inférieur de L3 et du coin postéro-supérieur de L4

ANNEXE 6 : IRM lombaire du 27 février 2002



Dilatation du système ventriculaire



Epaississement leptoméningé et prise de contraste à la face antérieure du tronc cérébral

ANNEXE 7 : Scanner cervico-encéphalique du 3 mai 2002



PAYS	ETUDE	EFFECTIF	MULTIRESISTANCE	TYPE
ANGLETERRE	Djuretic (29)	25217	1,2%	primaire
BRESIL	Almeida da Silva (2)	170	10% 44% 27%	primaire secondaire primaire
CAMEROUN	Kuaban (56)	98	27,6%	secondaire
CANADA (Colombie Britannique)	Hersi (46)	3553	2,2% 4,4%	primaire secondaire
CÔTE D'IVOIRE	Dosso (30)	320	5,3%	primaire
ETATS-UNIS (Texas)	Taylor (101)	22000	1,3%	primaire
ETHIOPIE (Addis Ababa)	Demissie (28)	236	0,6%	primaire
FRANCE	Robert (90)	5742	0,7%	primaire
MEXIQUE	Garcia-Garcia (39)	326	7,7%	primaire
MOZAMBIQUE	Mc Arthur (65)	709	3,4%	primaire
PAYS-BAS	Lambregts van Weezenbeek (57)	1836	0,7% 5,7%	primaire secondaire
PORTUGAL	Antunes (5)	1105	1,8% 20,9%	primaire secondaire
THAILANDE	Yoshiyama (114) Punnotok (83)	1077 2587	6,5% 27,6%	primaire secondaire

ANNEXE 7 : Fréquence de la tuberculose multirésistante dans quelques pays

VU

NANCY, le **16 février 2004**

Le Président de Thèse

Professeur **Th. MAY**

NANCY, **26 février 2004**

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

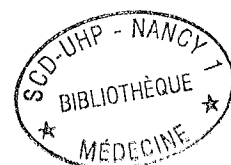
Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **02 mars 2004**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**



RESUME DE LA THESE :

L'augmentation du nombre de cas de tuberculose à travers le monde aggravé par la récente pandémie à VIH, et le manque de moyens des pays principalement concernés sont à l'origine d'une nouvelle menace : la tuberculose multirésistante. A partir de l'étude du premier cas lorrain de coinfection tuberculose multirésistante et VIH, l'auteur tente de faire le point par le biais d'une revue de la littérature internationale, et aborde les facteurs à l'origine de l'émergence de la multirésistance ainsi que le rôle du VIH. La fréquence des formes extra-pulmonaires, les atypies radiographiques, ainsi que la fréquence des examens directs de crachats négatifs, sont autant de facteurs pouvant retarder le diagnostic et la mise en isolement, exposant ainsi au risque de transmission nosocomiale comme l'attestent les nombreuses épidémies intrahospitalières décrites ici. La prise en charge thérapeutique de tels cas se fait par l'administration d'antituberculeux de seconde ligne au premier rang desquels figurent les fluoroquinolones, et les aminosides. La rapidité de mise en route d'un traitement efficace conditionne les chances de survie, mais le pronostic demeure extrêmement péjoratif. Enfin après avoir étudié les mesures préventives, l'auteur termine par une discussion analysant les particularités du cas étudié.

TITRE EN ANGLAIS :

Multidrug resistant tuberculosis and HIV coinfection : a study about a case and literature review

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2004

MOTS CLEFS :

Tuberculose multirésistante – VIH

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
