

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 111

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Médecine Interne

par

GABORIT Benjamin

Né le 13 Octobre 1984 à La roche sur yon

Présentée et soutenue publiquement le 27 Octobre 2015

Tuberculose MDR et XDR du grand Ouest :

Enquête multicentrique rétrospective sur les tuberculoses

MDR et XDR du grand Ouest de 2002 à 2013 :

Comment identifier plus précocement les patients à risques, pour quelle prise en charge ?

Président : Monsieur le Professeur François RAFFI

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

Remerciements

A Monsieur le Professeur François Raffi

Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.
Merci également de m'avoir accueilli dans votre service et permis de découvrir l'infectiologie, un univers qui fédère des personnes passionnantes d'un côté et de l'autre du stéthoscope. C'est un honneur pour moi de travailler avec vous et votre équipe pour qui j'ai beaucoup d'amitié et d'admiration.

A Monsieur le Professeur David Bouteille :

Merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail.
Merci également pour tout le reste ; notre rencontre a été décisive dans mon orientation professionnelle, j'ai beaucoup de respect et d'estime pour tes qualités cliniques, scientifiques et humaines.

A Monsieur le Professeur Mohamed Hamidou :

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury.
C'est un honneur et un plaisir d'avoir pu apprendre dans votre service et travailler avec vous, j'espère que nous aurons l'occasion de continuer sur de nouveaux projets.

A Monsieur le Professeur François Xavier Blanc :

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Dr Pascale Bemer:

Merci pour votre gentillesse, votre aide et votre contribution à ce travail.

A Monsieur le Dr Matthieu Revest:

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury.
C'est un vrai plaisir et un honneur d'avoir fait ta connaissance, je te remercie pour ta contribution essentielle à ce travail.

A l'ensemble des membres du GERICCO ayant permis la réalisation de ce travail.

A mes collègues :

Merci à toute l'équipe d'infectiologie Charlotte, Maeva, Nathalie, Raphael, Paul...

Merci également à l'ensemble de l'équipe de médecine interne qui constitue pour moi une famille admirable pour ses expertises fines et passionnantes...Parfois bavardes, son accueil a toujours été bienveillant.

Merci à toute l'équipe de réanimation médicale avec laquelle j'ai beaucoup de plaisir à travailler et apprendre. Merci Christophe, Mr Villers, Cédric, Noel, Olivier, Laurent, Julien, Paul.

Merci à toute l'équipe d'infirmières et aides soignantes du 7^{ième} qui ont suivi et formé tant d'internes à la médecine et à la vie d'équipe, vous avez tout mon respect et mon amitié.

Merci également à toute l'équipe de l'EA 3826 composée de personnes passionnées et passionnantes avec laquelle c'est un plaisir de travailler dans la bonne humeur.

A l'ensemble des collègues que j'ai eu la chance de rencontrer durant ces 10 années à Nantes, pleines de rencontres marquantes et de co-internes qui restent pour moi plus que des collègues.

A mes proches :

A mes parents, pour leur patience bienveillante et leur intelligence essentielle ...

A toute ma famille et mes amis de si longue date qu'ils font partie de ma famille, Pauline, Jérémie, Julie, Marie. A vos familles respectives qui nous ont portés au cours de toutes ces années riches et rayonnantes.

A mes proches qui constituent des repères de ma vie, tant dans le quotidien qu'à travers nos voyages et aventures lointaines, tropicales sans cartes ni frontières ... Eloïse, David, Elodie, Florent, Justine, Anne, Benoit, François, Emilien, Amélie, Benoit, Lucie et Nicolas

A mes collègues et surtout amis qui me supportent et que j'estime beaucoup Lydie, Amandine, Julia, Vincent.

Merci à Mr Lien et Md Guilloux pour leur gentillesse.

Aux amis du Vietnam, Hai, Thao, Minh, Bach ainsi que vos familles, au plaisir de se revoir.

A la mémoire de mes grands parents, ainsi que celle de Catherine et Yannick.

Sommaire :

Liste des Abréviations

1. Introduction	2
2. Aspect épidémiologique.....	3
2.1. <i>Epidémiologie : état des lieux en 2014.....</i>	3
2.2. <i>Epidémiologie des tuberculoses MDR et XDR</i>	5
2.3. <i>Les facteurs de risque identifiés de multirésistance.....</i>	9
3. Aspects physiopathologiques : Mécanismes d'émergence de résistance.	17
3.1. <i>Caractéristiques structurales impliquées dans les résistances naturelles.</i>	17
3.2. <i>Interactions hôte pathogène</i>	20
3.3. <i>Les mécanismes de résistance acquise de M. tuberculosis aux antituberculeux.....</i>	23
4. Aspects cliniques et diagnostics des tuberculoses MDR.....	31
4.1. <i>Les présentations cliniques des formes de tuberculoses MDR.</i>	31
4.2. <i>Le diagnostic de résistance.....</i>	31
5. Aspects thérapeutiques	33
4.1. <i>Historique : des premiers traitements aux premières résistances.....</i>	33
5.2. <i>Le rationnel des schémas actuels de traitement.....</i>	35
5.3. <i>Prise en charge thérapeutique des tuberculoses MDR.....</i>	41
5.4. <i>Les avancées thérapeutiques.</i>	44
6. Etude clinique : Enquête multicentrique rétrospective sur les tuberculoses MDR et XDR du grand Ouest de 2002 à 2013 : Comment identifier précocement les patients à risques, pour quelle prise en charge ?.....	46
7. Conclusion.....	77

Annexes

Bibliographie

Résumé

Liste des abréviations

BAAR : Bacille acido-alcool-résistant

BK : Bacille de Koch

BHE : Bulletin épidémiologique hebdomadaire

CNR : Centre national de référence

DOT : Directly observed treatment

EMB : Ethambutol

INFY : Interféron gamma

INH : Isoniazide

MDR : Multidrug-resistant

OMS : organisation mondiale de la santé

PZA : Pyrazinamide

RMP : Rifampicine

SM : Streptomycine

TNF α : Tumor necrosis factor

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

XDR : Extensively drug-resistant

1. Introduction

Comme en témoignent les cas de tuberculoses humaines datant du néolithique(1)(2)(3), *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent principal de la tuberculose a semble-t-il toujours accompagné l'évolution de l'humanité et s'y est adapté(4).

A travers les grandes phases migratoires et de développement industriel de l'humanité, elle est devenue un problème majeur de santé public.

Sa capacité d'échappement, de résistance aux antibiotiques et au système immunitaire en font aujourd'hui, la seconde cause de mortalité par maladie infectieuse dans le monde après le VIH (5).

La diffusion de souches MDR (multidrug-resistant) et XDR (extensively drug-resistant) par les difficultés, la durée, la toxicité de leurs traitements(6)(7), complexifient davantage la gestion de cette pandémie.

Les formes de tuberculose dites MDR sont définies(5) par une infection secondaire à des souches résistantes à la fois à l'Isoniazide et la Rifampicine. Les formes XDR sont causées par des souches MDR également résistantes à la classe des fluoroquinolones et l'un des agents antituberculeux de seconde ligne injectables apparentés aux aminosides (Capréomycine, Amikacine, Kanamycine).

Les formes pré-XDR sont secondaires à des souches MDR résistantes soit à la classe des fluoroquinolones, soit à l'un des agents antituberculeux injectables (Capréomycine, Amikacine, Kanamycine).

L'émergence des résistances résulte de traitements inappropriés de patients porteurs de tuberculose. Ils favorisent l'acquisition, la sélection des résistances de *M.tuberculosis*, avant leur transmission.

La méconnaissance des patients porteurs de souches MDR expose à son tour à un traitement inadapté et à l'acquisition de nouvelles résistances. Ce phénomène aboutit à l'émergence des souches les plus résistantes (XDR).

Les tuberculoses maladies MDR et XDR sont associées à un plus mauvais pronostic clinique, une surmortalité, une augmentation des effets indésirables et un surcoût en soins(8).

L'identification rapide des patients à risque de résistance et l'étude de nos prises en charge actuelles sont donc nécessaires.

2. Aspect épidémiologique.

2.1. Epidémiologie : état des lieux en 2014.

2.1.1. Prévalence de la tuberculose dans le monde.

L'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS) estime à 2 milliards d'individus le nombre de personnes infectées ou porteuses asymptomatiques de la tuberculose dans le monde, soit un tiers de la population.

La prévalence des formes actives est estimée à 9 millions de personnes avec 1,5 million de morts, dont 360 000 patients séropositifs pour le VIH en 2013.

Face à ce fléau, l'OMS réaffirme, par la mise en place de différents plans d'action (Dots Strategy, Stop TB strategy initiés en 1993 et 2006) dans le cadre des objectifs du millénaire, son objectif d'ici 2015 d'obtenir une réduction de 50% de la prévalence et de la mortalité entre 1990 et 2015.

En réponse à ces actions, l'incidence de la tuberculose continue sa décroissance.

Le taux de mortalité a ainsi diminué de 45% entre 1990 et 2012 (diminution de 100 000 cas/an).

La tuberculose reste malgré cela une des pathologies infectieuses les plus meurtrières au monde après le VIH.

2.1.2. Mortalité évitable

Depuis 2007, le taux de succès de traitement des tuberculoses est estimé dans le monde à plus de 86% (en 2013).

La part de mortalité globale évitable est évaluée à 90% par l'OMS avec seulement 56 millions de personnes traitées entre 1995 et 2002 selon l'OMS.

Le contraste existant entre l'efficacité des traitements antituberculeux actuels et la mortalité recensée est en partie expliqué par les difficultés d'accès aux soins dans les zones géographiques les plus pauvres.

Cette mortalité se concentre dans 95% des cas, dans les pays à revenus faibles et intermédiaires.

Les pays aux taux de prévalence de tuberculose les plus élevés concentrent en Asie (58% des cas à l'échelle mondiale), en Afrique (27%) et en Europe de l'Est (8%).

L'Europe et l'Amérique ne représentent que 9% des cas en 2008, avec respectivement 5 et 4%.

L'Asie du Sud Est, l'Afrique et le Pacifique Occidental totalisent 84% des malades.

Elle constitue dans ces régions une cause majeure de décès chez les femmes avant 44 ans, ainsi que chez les patients vivant avec le VIH. La diffusion dans ces zones les plus touchées, de méthodes de diagnostic et de traitement efficaces, ont permis des avancées encourageantes depuis ces dix dernières années (fig.1).

Cependant, en 2014 l'OMS (Rapport 2014 et Drug Résistant TB) collectant les données de 202 pays conclut à une augmentation du nombre total de nouveaux cas et de décès. Cette tendance peut refléter l'augmentation du nombre de données nationales et leur meilleure qualité.

Le nombre de décès reste cependant inacceptable, la grande majorité étant évitable au vu des avancées médicales actuelles.

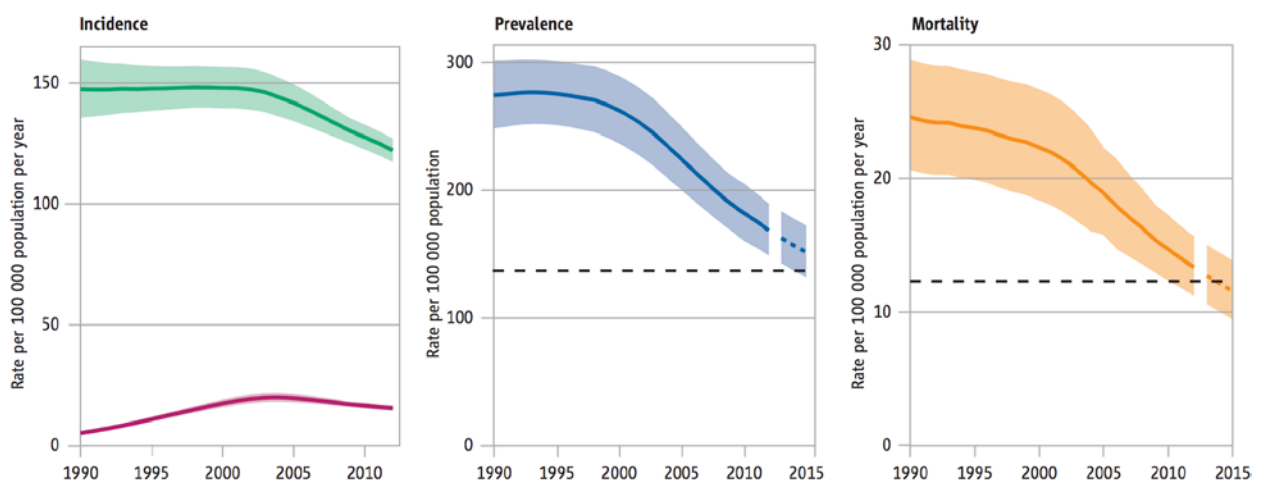


Figure 1 : Evaluation par l'OMS de l'incidence (courbe verte pour la population globale et violette chez les séropositifs pour le VIH), la prévalence (bleu) et la mortalité (jaune) de la tuberculose entre 1990 et 2013, auprès de la population mondiale.

La diffusion et la généralisation des traitements antituberculeux se sont accompagnées d'une diffusion de souches multirésistantes aux niveaux mondial (OMS 2013), européen et national(7).

On observe une forte augmentation des niveaux de résistance dans certaines régions du monde, responsable d'une augmentation des échecs thérapeutiques.

2.2. Épidémiologie des tuberculoses MDR et XDR

2.2.1. Aspect historique : les premières définitions et système de veille sanitaire.

Les premières descriptions de souches multirésistantes de type MDR (9), datent des années 80 aux USA.

Pendant cette période, l'épidémie de VIH, l'augmentation de la pauvreté et l'intensification des flux migratoires de zones à forte endémie de tuberculoses (10), semblent avoir favorisé l'augmentation d'incidence des cas de tuberculoses et de leurs niveaux de résistances.

Au sein de la population New Yorkaise pendant cette période, les résistances à la fois à l'isoniazide et la rifampicine sont alors estimées à près de 19%.

Les antécédents de traitement antituberculeux, de co-infection par le VIH ou de toxicomanie sont alors associés aux résistances. Ces souches multirésistantes sont rapidement identifiées comme à risque majeur d'échec de traitement et de décès.

La caractérisation de souches MDR (multidrug-resistant) et XDR (extensively drug-resistant) est officialisée en 2006 par l'OMS (11) (12).

Depuis l'OMS, parmi ses objectifs, collige les données internationales de multirésistance.

En France, la surveillance épidémiologique des tuberculoses est assurée depuis 1962 par l'institut de veille sanitaire (InVS) en coordination avec les agences régionales de santé (ARS), par la transmission des déclarations obligatoires (DO depuis 1964).

Le suivi du niveau de résistance des souches est centralisé par le centre national de référence (CNR hôpital Pitié-Salpêtrière) via le réseau CNR-MyRMA. Depuis 1992, l'objectif est une évaluation exhaustive du nombre de nouveaux cas MDR et d'assurer le suivi de leurs niveaux de résistances.

En parallèle, depuis 1995 le réseau sentinelle AZAY-mycobactérie coordonné par le CNR-MyRMA, associant 35 laboratoires de centres hospitalo-universitaires en France sur 22 régions, complète cette surveillance épidémiologique. Il recueille l'ensemble des résistances des souches MDR (estimé à un tiers des tuberculoses à culture positive en France) (13), et permet l'analyse de données démographiques et cliniques.

2.2.2. Les tuberculoses multi résistantes : une problématique mondiale.

La surveillance de 136 pays par l'OMS (surveillance continue des résistances dans 70% des pays), permet d'estimer les cas de MDR à 3,5% (95%IC : 2,1-5,1%) des nouvelles tuberculoses, dont 20,5% (95%IC : 13,3-27,2%) chez des patients déjà traités (taux stable depuis 2011).

Ces estimations sont variables d'un pays à l'autre, les zones de fortes incidences sont l'Europe de l'EST et l'Asie centrale (Azerbaïdjan (22.3% en 2007), Biélorussie (34.8% en 2012), Estonie (19.7% des nouvelles tuberculoses en 2012)) (fig. 2).

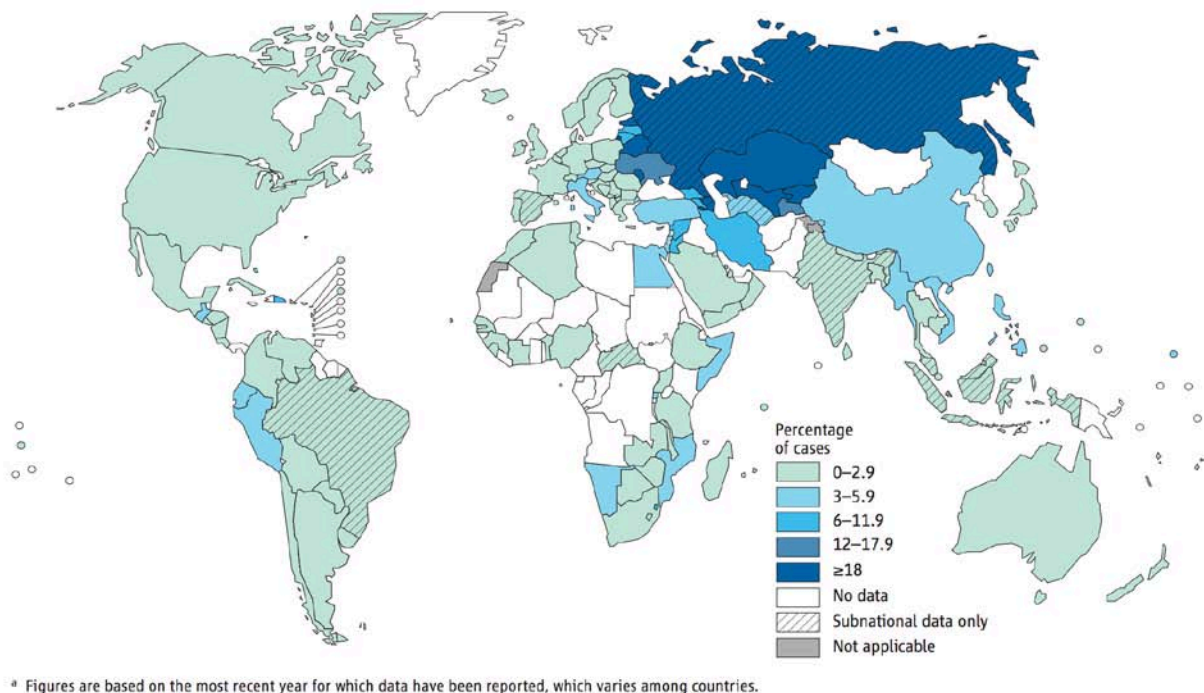
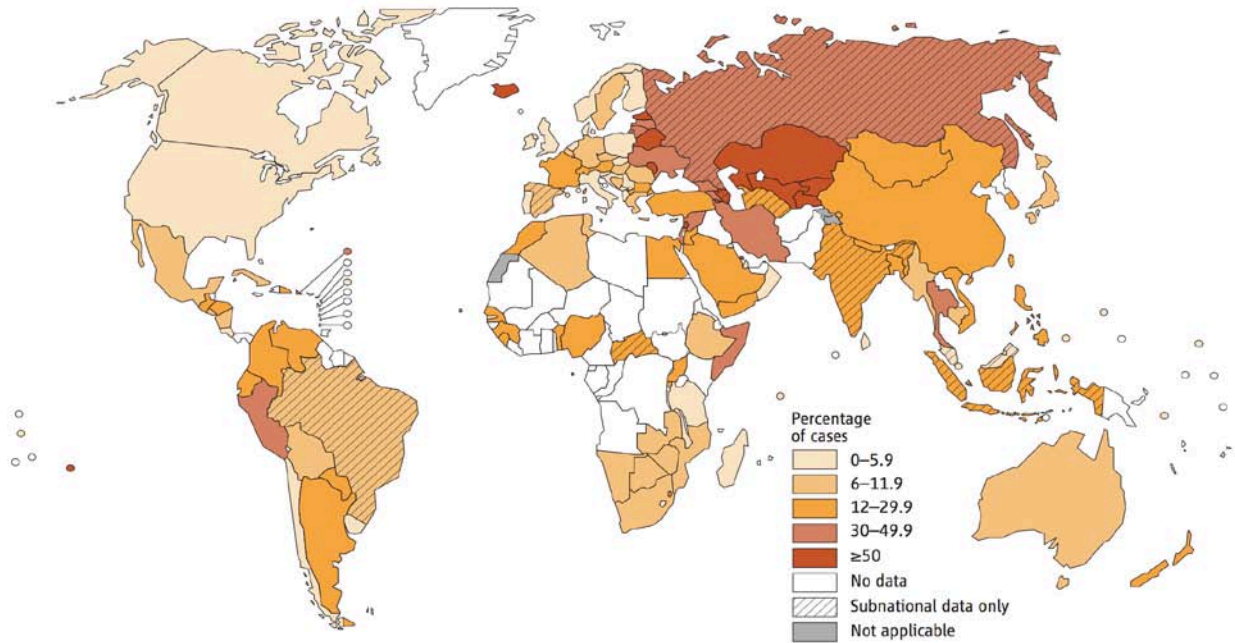


Figure 2 : Pourcentage de cas MDR parmi les cas de tuberculoses nouvellement diagnostiquées dans le monde (rapport OMS, 2013).

L'incidence et la répartition géographique des nouveaux cas de MDR chez les patients ayant déjà été traités pour une tuberculose restent proches de celle des résistances primaires (Azerbaïdjan (Baku : 55.8% en 2007), Biélorussie (68.6% en 2012), Estonie (50.0% en 2012), Kazakhstan (55.0% en 2012), Kyrgyzstan (68.4% en 2012), République de Moldavie (62.3% en 2012), Tadjikistan (56.0% en 2012) et Ouzbékistan (62.0% en 2011)) (fig. 3).



* Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries. The high percentages of previously treated TB cases with MDR-TB in Bahrain, Bonaire – Saint Eustatius and Saba, Cook Islands, Iceland, Sao Tome and Principe, and Lebanon refer to only a small number of notified cases (< 10).

Figure 3 : Pourcentage de cas MDR parmi les cas de tuberculoses déjà traitées dans le monde (rapport OMS, 2013)

Parmi ces tuberculoses MDR, le taux de résistance associée aux fluoroquinolones est estimé à 16,5%, et la résistance aux antituberculeux de seconde ligne à 22,7%.

Ainsi 32% des MDR sont considérés comme ayant une résistance associée aux fluoroquinolones ou à un agent de seconde ligne.

Des cas de tuberculose XDR sont aujourd’hui rapportés dans 92 pays, représentant 9,2% des MDR (8,1-11%) (fig. 4).



Figure 4 : Pays où ont été rapporté au moins un cas de tuberculose XDR en 2012, (rapport OMS, 2013)

Il est à craindre que l'on sous-estime nettement l'incidence des résistances réelles. Les recherches de résistances à l'échelle mondiale ne sont effectuées que chez 5% des découvertes de tuberculoses (tuberculose de novo) et 9% chez les patients ayant déjà été traités. En Europe, la résistance est recherchée plus systématiquement.

En 2013, 136 000 cas de tuberculoses MDR ont été diagnostiqués sur les 300 000 cas estimés au total.

Pour améliorer le dépistage, le plan global STOP TB 2011-2015 préconise une recherche de résistances chez l'ensemble des patients ayant déjà été traités, à l'ensemble des cas MDR (pour rechercher la présence d'une XDR), ainsi que dans toutes les régions à haut risque de MDR (20%).

L'identification rapide des patients à risque de résistance pour leur proposer ce dépistage est ainsi un enjeu majeur.

2.3. Les facteurs de risque identifiés de multirésistance.

2.3.1. Les facteurs de risque dans les zones de forte prévalence.

Des facteurs de risque associés au diagnostic de formes MDR dans les pays de fortes prévalences sont identifiés à travers des études prospectives et rétrospectives.

Ainsi, en Géorgie en 2008 (14), l'équipe de Nino Mdivani *et al.* a étudié de manière prospective 931 cas de tuberculoses MDR. En analyse univariée les antécédents d'incarcération, de toxicomanie, l'absence d'emploi sont associés aux résistances. En analyse multivariée les facteurs restant statistiquement significatifs sont un antécédent de traitement antituberculeux (RR=5,28), une toxicomanie par voie intraveineuse (PR : 1,59) et le sexe féminin (PR : 1,36). Il retrouve qu'une résistance à la rifampicine est un élément prédictif d'une résistance à l'Isoniazide (91%) et à la Streptomycine (58,9%). La séropositivité VIH, l'alcool-tabagisme ne semblent quant à eux pas associés.

En Ouzbékistan, l'équipe de Ulmasova *et al.* (15) se basant sur l'expérience du réseau de surveillance national, retrouve auprès de 1037 patients testés, 23% de MDR. Il détermine comme facteurs de risque en analyse multivariée : un âge inférieur à 45 ans, le statut de SDF, l'antécédent de toxicomanie ou de traitement antituberculeux. En analyse univariée les antécédents d'incarcération et d'hospitalisation dans l'année sont également soulignés.

La forte prévalence des résistances en Géorgie et dans les pays d'Europe de l'Est semble secondaire à un traitement sub-optimal (molécules ou durée de traitement inadaptées) et à la mauvaise observance des patients pris en charge pour une tuberculose. La dissolution de l'union soviétique en 1991 et les périodes de guerre civile, n'ayant pas permis le maintien du programme de contrôle de la tuberculose.

L'exposition à un traitement antituberculeux constitue un facteur de risque majeur, dans ces études. L'antécédent de toxicomanie est possiblement associé à la proximité des usagers et le risque important d'inobservance. L'association au sexe féminin semble spécifique à des facteurs sociaux en Géorgie non retrouvée sur d'autres études notamment en Russie (23) (32).

2.3.2. Les facteurs de risque identifiés en Europe.

L'étude récente de G.Günther *et al.* analyse de manière prospective 380 patients MDR dans 23 centres sur 16 pays européens entre 2010 et 2011. Les facteurs de risque retrouvés en analyse multivariée restent l'exposition à un traitement et un âge inférieur à 45 ans(16). Par ailleurs, cette étude retrouve 52% de formes primaires, reflétant la part importante de transmission directe des souches.

En 2006, la méta-analyse de Faustini *et al.* (10), reprenant 29 publications européennes entre 1993 et 2003, conclue à l'impact de l'antécédent de traitements antituberculeux (RR 10), l'âge inférieur à 65 ans, le sexe masculin et le statut VIH.

Ainsi les facteurs de risque restent l'échec d'un traitement antérieur, qui augmente de 10 fois le risque de diagnostiquer une souche MDR dans son travail, pouvant être favorisé par la mise en place d'un traitement inadapté ou une inobservance thérapeutique.

L'émigration d'une zone de forte endémie reste quant à elle un facteur de risque discuté. Dans son travail, les patients présentant une tuberculose MDR sont plus fréquemment nés à l'étranger. Cette association avec les résistances reste moins nette que l'antécédent de traitement antituberculeux. Le risque de transmission de souches MDR auprès de cette population est difficile à différencier de l'exposition à un traitement inadéquat.

Le statut de séropositivité pour le VIH initialement reconnu comme facteur de risque est également discuté. Seule une de ces études (17)(18), retrouve une augmentation de cas MDR chez des patients séropositifs en cas de nouveau diagnostic de tuberculose. L'existence de biais de sélection ne pouvant être exclu, comme en témoigne la surreprésentation des patients atteints par le VIH (32-52%).

En Europe les patients MDR sont plus fréquemment des hommes qui ont déjà bénéficié d'un traitement.

2.3.3. Les facteurs de risque en France

Le suivi des cas de tuberculoses sur l'année 2010 par l'InVS, paru dans le BHE en Juin 2012, permet l'analyse de 5 187 cas déclarés de tuberculoses sensibles et résistantes.

L'incidence des cas de tuberculoses, dont les formes sensibles, connaît une diminution de 1,7% par rapport à 2009. La France est ainsi devenue un pays de faible incidence de tuberculose.

Les facteurs de risque associés à une tuberculose sensible sont le statut SDF et le fait d'être natif d'un pays à forte prévalence. Ces dernières touchent principalement les hommes pour 60 % des cas, l'âge médian est de 44 ans, la majorité des cas survient entre 15 et 49 ans (53% des cas).

Le pays de naissance dans une zone à forte prévalence constitue un facteur de risque de tuberculose. Parmi ces patients déclarés en 2010, 52 % sont nés à l'étranger, 64 % en Afrique. Au sein des patients nés à l'étranger 27 % sont en France depuis moins de 2 ans, et 39 % depuis plus de 10 ans et globalement 10 % des patients présentent un antécédent de tuberculose.

Les présentations des tuberculoses sensibles et résistantes sont pulmonaires dans 73% des cas, pleurales (15%), extra pulmonaires (12%). Les formes graves restent minoritaires (4,5% des cas, dont 107 méningites tuberculeuses).

Dans le cadre du diagnostic, 52% des examens mycobactériologiques sont positifs à l'examen direct, 74% des patients ont recours spontanément au système de santé (majoritairement pour les moins de 20 ans), 6% dans le cadre d'une enquête autour d'un cas, 5% dans le cadre d'un dépistage.

Ainsi sur le plan de l'analyse des résistances en France, celle de l'INH passe de 5 à 18 % dans la population déjà traitée par antituberculeux. De même, la multirésistance passe de 1% à 9% selon que la population ait ou non reçu des antituberculeux.

De 2009 à 2010, le réseau Azay-Mycobactérie dans le cadre de la surveillance sentinelle de la résistance primaire et secondaire à au moins un antituberculeux de 1^{er} ligne, a recueilli 1 473 cas de tuberculoses diagnostiquées dans 20 régions (195).

Le taux de résistance primaire à au moins un antituberculeux de 1 ère ligne est de 9,7% (6% à SM, 5.4% à l'INH, 1.3% à RMP). Chez les patients nés en France cette proportion est de 7,5%, alors qu'il est de 12% chez les patients nés à l'étranger.

Dans le cadre de la surveillance des tuberculoses MDR en 2009, le réseau CNR-MyRMA a permis l'analyse de 51 cas de tuberculoses MDR. Parmi ces patients, 47 sont identifiés pour la première fois, 9% sont séropositifs pour le VIH, 47% présentent une résistance primaire, 87% sont nés hors de France (Europe de l'Est, Afrique subsaharienne et Asie). Les formes de tuberculose XDR concernent 4 patients (nés en Algérie, Géorgie, Arménie) représentant 8% des cas MDR.

Pour les tuberculoses résistantes, les facteurs de risque principaux en France sont l'antécédent de traitement antituberculeux ainsi que le pays de naissance (patients nés à l'étranger).

2.3.4. Evolution du nombre de cas MDR en France.

Entre 1992 et 2010 le nombre de cas annuel de MDR reste compris entre 30 et 80 cas par an représentant 0,4 à 1,4% des cas de tuberculoses globales (fig. 5).

Chez ces patients porteurs de tuberculoses résistantes, la proportion de malades de sexe masculin connaît une légère diminution passant de 74% à 60%.

Les antécédents de traitements antituberculeux passent de 72 à 31%, le taux de séropositivité VIH de 19 à 11% et le taux de patients nés en France de 48 à 15%.

Une augmentation marquée du nombre de cas est observée depuis 2010, avec 83 souches MDR en 2013, dont 22 XDR (19).

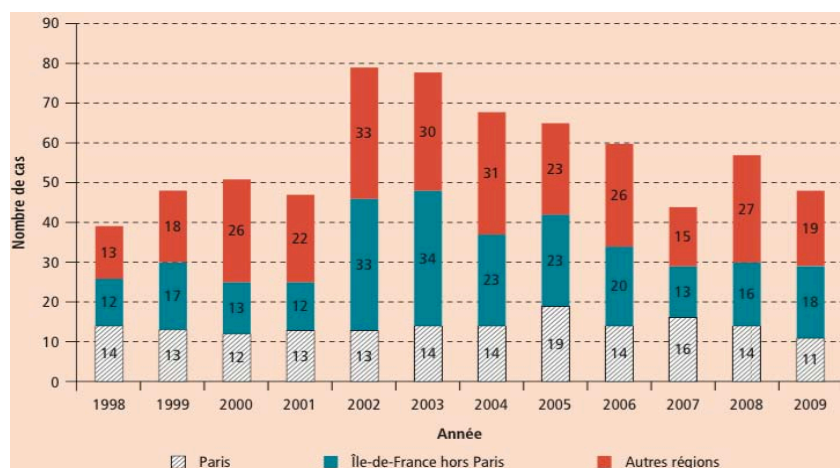


Figure 5 : évolution de la distribution régionale des cas de tuberculose MDR selon les régions en France de 1998 à 2009 (BHE Juin 2012).

2.3.5. Les profils de résistances associées des souches MDR en France

Le profil de résistance associé, outre la résistance à rifampicine et isoniazide a été étudié pour 96 souches MDR par le CNR entre 2009 et 2010. Les résistances associées sont pour la streptomycine 77%, l'éthambutol 56%, l'éthionamide 58%, la cyclosérine 15%, le PAS 11%, à au moins un aminoside de réserve (kanamycine, Amikacine, Capréomycine) 10 à 18% et les fluoroquinolones 20%.

Le nombre de souches pré-XDR, souches MDR, non XDR avec résistances associées soit aux fluoroquinolones ou à un des trois aminosides de réserve reste stable ces dernières années soit 1/5 des souches MDR.

En cas de résistance à la rifampicine, le risque de multirésistance est fort et nécessite donc un antibiogramme phénotypique complet afin de guider le traitement.

2.3.6. L'impact du retour d'une région endémique.

Pour mieux comprendre l'impact de la notion de séjour à l'étranger ou de naissance à l'étranger sur le risque de survenue de tuberculoses (sensibles et MDR sans distinction), le CLAT du Bas-Rhin a réalisé entre 2008 et 2010 une analyse rétrospective de 304 cas déclarés de tuberculoses (publié dans le BHE Juin 2012).

Parmi les cas exploitables, 47% rapportent un séjour dans un pays à forte incidence de tuberculose (fig. 6).

Chez des patients atteints de tuberculose nés à l'étranger, le délai moyen de survenue de la maladie depuis le séjour le plus récent à l'étranger est en moyenne inférieur à 4 ans, alors que le délai depuis la première arrivée en France est de 10 ans. Chez les malades nés en France 30% ont séjourné dans une zone à risque.

L'antécédent de séjour dans un pays à forte prévalence de tuberculose est à considérer comme à risque pendant au moins 2 à 4 ans.

	Nés à l'étranger (n=136)	Nés en France (n=91)	Total (n=227)	p
Séjour dans un pays à forte prévalence	79 (58%)	27 (30%)	106 (47%)	<0,01
Délai moyen, en années, depuis le dernier séjour (médiane)	3,2 (1,0)	6,9 (1,0)	4,1 (1,0)	p=026

Figure 6 : Séjour à l'étranger des cas de tuberculoses sensible et MDR (hors pays de naissance pour les sujets nés à l'étrangers) et délai entre le dernier séjour et la survenue d'une tuberculose, dans le Bas-Rhin entre 2008 et 2010.(BHE Juin 2012)

2.3.7. Le pronostic des tuberculoses MDR.

2.3.7.1. Pronostic des tuberculoses MDR dans le monde.

Sans traitement la tuberculose maladie (sensible) évolue soit vers le décès (estimé à 50%), soit vers la guérison spontanée 25 %, soit vers la chronicité.

Le traitement bien conduit des formes sensibles est associé à un taux de guérison proche des 100%.

Dans le travail prospectif d'Escudero *et al.* 84% des patients traités pour une tuberculose MDR en Espagne, présentent des critères de guérisons après 24 mois de suivi. Son travail porte sur 25 patients porteurs de tuberculoses MDR, non séropositifs pour le VIH entre 1998 et 2000(12% des cas sont des formes primaires, l'ensemble des patients présente une atteinte pulmonaire dont 64% une caverne).La stratégie de traitement consiste à la mise en place d'un traitement probabiliste individualisé puis adapté en fonction des données de l'antibiogramme. Lors de la période d'étude les patients sont traités en moyenne par 4 agents actifs (un injectable pour 6 mois et 3 en prise orale) pour une médiane de 18 mois (l'ofloxacine et la cyclosérine sont utilisés dans 68 % des cas, l'éthionamide ou prothiamide dans 72% et le PAS dans 48% des cas)(20).

Au travers des études, les taux de succès thérapeutique rapportés sont très variables : 82% en Corée (21), 64% à New York (22). L'inhomogénéité de ces résultats reflète la diversité des stratégies thérapeutiques choisies et de possibles biais méthodologiques.

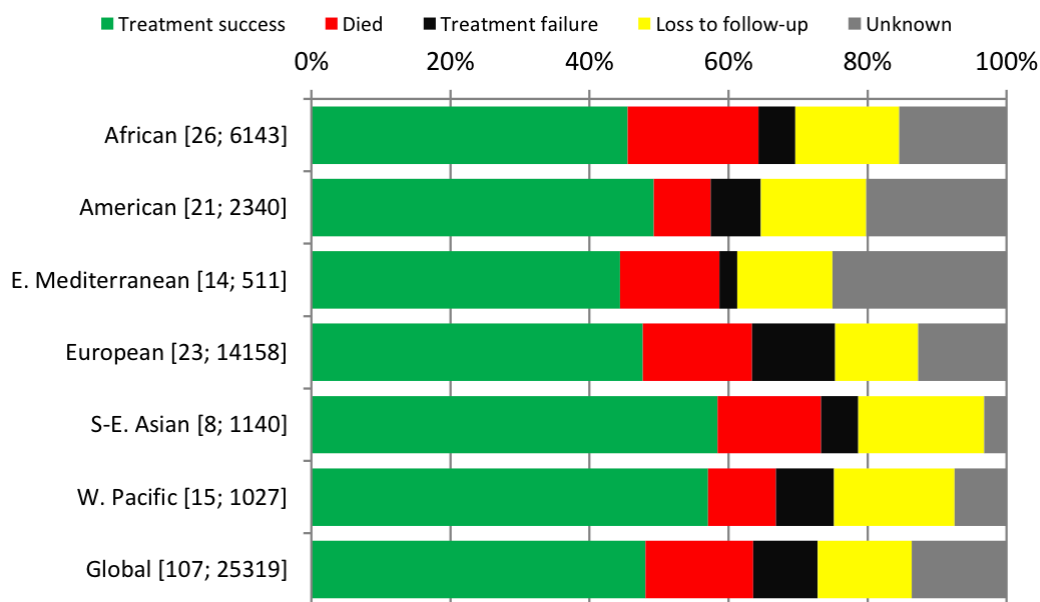
Les souches XDR sont associées à un moins bon pronostic que les souches pré-XDR, MDR résistantes à Streptomycine et MDR sensibles aux Fluoroquinolones (8).

Le taux d'échec au traitement augmente en cas de résistance additionnelle aux fluoroquinolones (23), la Kanamycine (24), la Capréomycine (25), la Streptomycine (26).

Les patients porteurs de tuberculose XDRprésentent le moins bon taux de succès au traitement (29,3% versus 45% pour l'ensemble des patients MDR). Le taux de survie est en moyenne de 61 mois contre 89 mois pour les MDR non XDR.

L'OMS dans son rapport 2014, conclut à un taux de guérison de 48%, alors que dans cinq pays à fort taux de formes MDR sur 27, les taux sont supérieurs à 70% (Ethiopie, Kazakhstan, le Myanmar, Le Pakistan et le Viêtnam).

Les chances de succès semblent directement dépendantes de la robustesse du système de santé, des schémas thérapeutiques et du financement de ces projets (fig. 7)



The number of countries reporting outcomes for at least one MDR-TB case, followed by the total cases with outcome results, shown beside each bar.

Figure 7 : estimation par l'OMS de l'issue clinique après traitement des patients porteurs de tuberculoses MDR traité à partir de 2009 en fonction des régions du monde

2.3.7.2. Pronostic des tuberculoses MDR en France.

En France, la première enquête rétrospective sur le pronostic à deux ans des cas de tuberculoses MDR (découvertes en 1994), montre un taux d'échec de 58 % (27).

Depuis la mise en place par le CNR-MyRMA d'un programme d'amélioration du diagnostic et des conseils thérapeutiques, le taux de succès à 3 ans semble progresser (70 % pour les patients diagnostiqués en 1998 et 1999 (28).

La faible incidence des cas XDR rend difficile en France l'évaluation du taux de succès ou de décès en lien avec des tuberculoses XDR.

2.3.7.3. Les facteurs pronostic de succès.

L'analyse des pratiques permet d'identifier des facteurs pronostiques.

En France en 2000, Gosset *et al.* (27), retrouve que l'échec thérapeutique est associé en analyse multivariée à : la séropositivité pour le VIH, un traitement associant moins de trois molécules actives, l'interruption de traitement de plus d'un mois, une durée de traitement insuffisante, ainsi qu'un statut de tuberculose MDR méconnu. Dans cette étude le taux d'échec est de 59 %.

L'analyse rétrospective par L.Guglielmetti *et al.* en France, de 35 cas de tuberculoses MDR toutes traitées par Bedaquiline, permet d'identifier comme facteurs de succès l'utilisation de Fluoroquinolones, l'absence de cavernes radiologiques à la prise en charge et le statut séronégatif pour le VHC (29).

Galvani *et al.* (30) dans une méta analyse portant sur 34 études et 250 patients retrouve comme facteurs significatif de succès : une durée de traitement d'au moins 18 mois, l'administration du traitement par DOT (directly observed treatment)(69 versus 58% de succès avec présence de ces deux critères), l'intérêt d'un traitement individualisé en comparaison d'un traitement standardisé.

Concernant la stratégie de traitement, le type et le nombre de molécules actives à associer, l'étude de Ahuja *et al.* (31) met en évidence dans sa méta-analyse, l'utilité des Fluoroquinolones de nouvelle génération (Moxifloxacin, Gatifloxacin ou Lévofoxacin) ou de l'éthionamide. L'association d'au moins 4 molécules actives lors de la phase d'attaque (pendant 7 à 8 mois) et 3 molécules actives lors de la phase d'entretien pour une durée de traitement globale d'au moins 18 mois devient ainsi recommandée.

En Arménie, l'étude rétrospective de 393 patients MDR de M. Bastard *et al.* permet de souligner comme facteur majeur d'échec l'interruption thérapeutique de plus de trois jours ou répétée à moins de dix jours et ce d'autant plus qu'elle survient dans les trois premiers mois (32).

3. Aspects physiopathologiques : Mécanismes d'émergence de résistance.

La compréhension des mécanismes d'émergence de résistance de *M.tuberculosis* nécessite de détailler les particularités de ce bacille sur trois points :

- Ses caractéristiques structurelles, lui permettant une résistance naturelle à de nombreux agents antibiotiques.
- Son interaction avec l'hôte, ses mécanismes d'échappement au système immunitaire sont essentiels au développement de la maladie et des résistances.
- Ses caractéristiques intrinsèques lui permettant le gain de résistances acquises aux antibiotiques par mutation de son génome.

3.1. Caractéristiques structurelles impliquées dans les résistances naturelles.

3.1.1. L'agent pathogène.

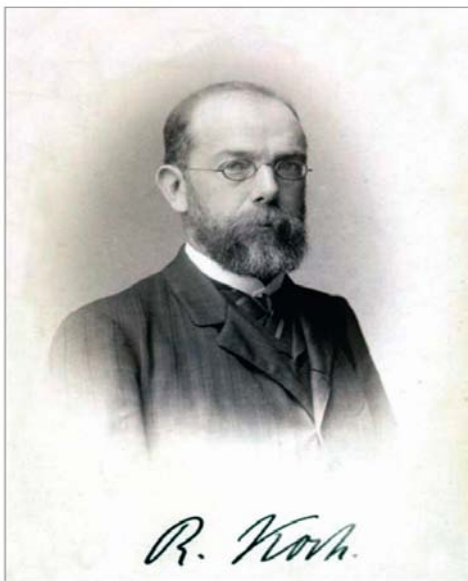


Figure 8 : Robert Koch (1843-1910)
(S.Kauffman)

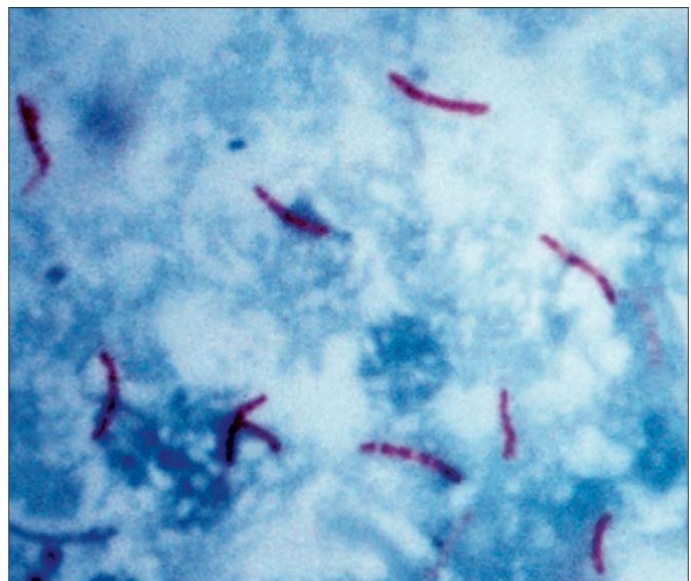


Figure 9 : mise en évidence de *M.tuberculosis* par coloration de Ziehl—Neelsen (X1000) sur un prélèvement respiratoire de patient.

L'agent causal de la tuberculose humaine, *Mycobacterium tuberculosis*, est mis en évidence par Robert Koch en 1882 (fig. 8), dénommé aussi comme « bacille de Koch ou BK ».

Il s'agit d'un bacille de 4 µm de long sur 0,4 µm de large, rectiligne, aérobic ou microaérophile, non sporulant, dépourvu de capsule, à croissance lente avec un temps de doublement de 12 à 24h (33).

Les caractères communs singuliers des mycobactéries regroupent trois spécificités, leur alcool-acido résistance, d'où leur dénomination usuelle comme « BAAR » (bacille acido-alcool-résistant), leur contenu ADN riche en bases GC à 61-71% et la synthèse d'acides mycoliques au sein de leur paroi (34).

Celle-ci a la particularité d'être particulièrement riche en lipides, dont 60% d'acides mycoliques (acide gras à longues chaînes), responsable du caractère imperméable du bacille aux colorants basiques de la coloration de Gram.

Une coloration spécifique de Ziehl – Neelsen est nécessaire pour mettre en évidence ce pathogène. Il s'agit d'une coloration par arylméthone « fuchsine de Ziehl)(35), résistant en un second temps à la décoloration par acide et alcool (figure 9).

La résistance naturelle de ces bacilles à l'environnement et à de nombreux antibiotiques est permise par leur paroi.

Parmi les mycobactéries, d'autres espèces plus marginales sont incriminées dans la tuberculose :

- *M. africanum*, en Afrique de l'Ouest(36).
- *M. bovis*, agent de la tuberculose bovine et responsable de pathologie humaine(37).
- *M. microti, capraeetpinnipediimis* en évidence chez les rongeurs, les chèvres et certains mammifères (38).
- *M. canettiresponsable* de forme de tuberculoses humaines à Djibouti(39)-(40)

Ces mycobactéries du complexe *M. tuberculosis*, présentent une homologie génétique élevée (41), mais un rôle très marginal dans l'épidémiologie mondiale en comparaison de *Mycobacterium tuberculosis*.

3.1.2. L'enveloppe des mycobactéries.

L'enveloppe des mycobactéries participe en grande partie à son potentiel de résistance. Elle est constituée de l'intérieur vers l'extérieur, d'une membrane plasmique, d'une paroi et d'une capsule (fig. 10).

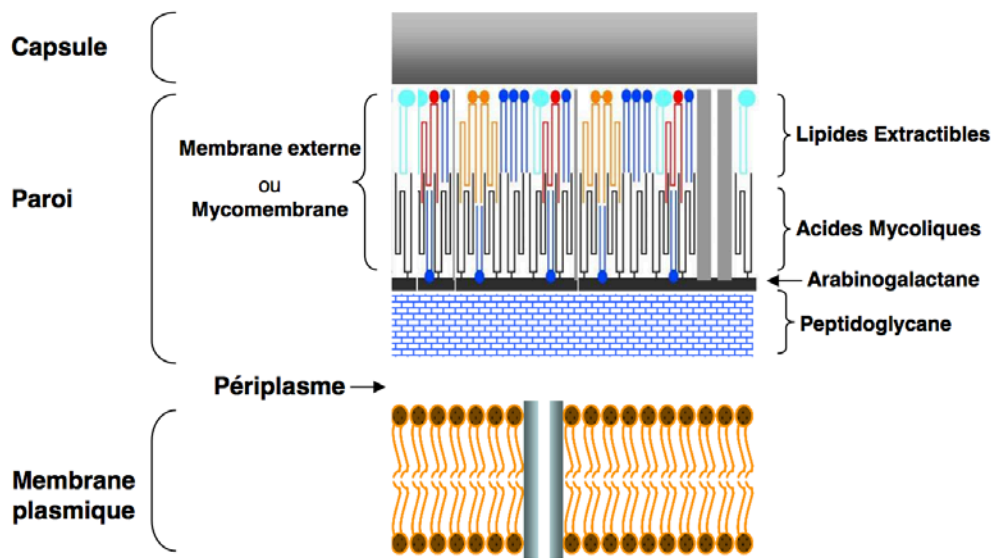


Figure 10 : représentation de l'enveloppe des mycobactéries (Zuber *et al.*)

La membrane est une bicouche lipidique, la mycomembrane (42), estimée à 7-8 nm d'épaisseur. La membrane plasmique est sans différence majeure avec d'autres espèces bactériennes (43).

La paroi, séparée de la membrane plasmique par un espace périplasmique, est constituée du squelette pariétal qui permet le maintien de la forme et de la taille de la mycobactérie. Le squelette pariétal est composé du peptidoglycane lié à l'arabinogalactane ainsi qu'à l'acide mycolique.

Au delà du squelette pariétal, repose une seconde couche lipidique formant avec les acides mycoliques cette pseudo-bicouche constituant la mycomembrane.

La couche externe ou capsule est composée de polysaccharides de protéines et lipides.

Cette particularité des mycobactéries est impliquée dans le pouvoir de résistance du pathogène à l'hôte et assure également un rôle majeur de barrière passive à la diffusion des antibiotiques.

Cette barrière physique permet à *M.tuberculosis* une résistance naturelle aux β - lactamines, macrolides, cyclines, sulfamides et aux glycopeptides(44)

3.2. Interactions hôte pathogène : l'échappement au système immunitaire et aux antibiotiques.

3.2.1. Histoire naturelle de l'infection.

Après l'exposition d'un sujet au bacille de Koch, transmissible uniquement par voie aérienne, le risque d'infection est variable (estimé en moyenne à 30%). Il dépend de facteurs extrinsèques (la richesse en bacilles émis par le malade contagieux, la proximité et la durée d'exposition) et de facteurs intrinsèques (statut immunitaire du patient).

Les patients infectés peuvent évoluer soit vers une progression rapide de la maladie en une tuberculose maladie (5% des cas), soit vers le portage chronique latent asymptomatique (95% des cas) avec de risque de réactivation (5%) ou guérison spontanée.

Chez les patients asymptomatiques, la probabilité d'évolution vers une tuberculose maladie par réactivation est maximale pendant les 2 premières années (5% la première année et 7,5% à deux ans) (45).

Le risque de passage à une tuberculose maladie se majore nettement dans certaines conditions. Parmi les facteurs de risques connus : l'immunodépression induite par le diabète, la séropositivité VIH, l'alcoolisme, les âges extrêmes, l'insuffisance rénale, la dénutrition, les cancers et les traitement immunomodulateurs (anti-TNF alpha, corticothérapie) sont aujourd'hui bien connus. D'autres facteurs sont reconnus comme le tabagisme, la dénutrition et les carences vitaminiques (vitamine D), le sexe masculin, l'exposition à la silice et la pollution. Des susceptibilités génétiques touchant les voies de signalisation de l'interféron gamma, des Tolllike récepteurs sont également décrites.

Cette grande variabilité interindividuelle de présentation des tuberculoses, latentes, actives pulmonaires ou viscérales, relève de la complexité des rapports entre *M.tuberculosis* et l'hôte.

La tuberculose peut ainsi évoluer vers des atteintes viscérales multiples chroniques.

Les atteintes à forte charge en bacille (cavernes pulmonaires) avec une évolution prolongée, lorsqu'elles s'associent à une pression antibiotique inadaptée, constituent les déterminants majeurs de l'émergence de la multirésistance.

3.2.2. Mécanismes d'échappement de *M.tuberculosis* au système immunitaire.

3.2.2.1. Rôle des macrophages et cellules dendritiques.

Lors de l'infection, les bacilles sont détectés par les macrophages pulmonaires et leurs TLR (Toll-Like Receptors) 2 et 4. Leur activation aboutit à la production locale d'INF γ , TNF α , IL-12, indispensable au recrutement monocyttaire et de cellules dendritiques. Ces derniers constituant un élément majeur de la bactéricidie précoce.

M.tuberculosis a développé des systèmes d'échappement lui permettant de mettre en échec la réponse de l'hôte.

Ces mécanismes sont multiples : par l'inhibition de la phagocytose, de la réponse inflammatoire, de la réponse de type Th1, des effets de l'INF γ (46).

Dans les suites de cette phagocytose de *M.tuberculosis*, d'*Arcy Hart* a mis en évidence sa capacité de survie et de multiplication par l'absence de fusion entre les vacuoles contenant les mycobactéries et les lysosomes. L'inhibition de la pompe à protons vacuolaires ATPase-dépendant et l'absence d'acidification du phagosome lui permettent son développement dans les endosomes tardifs.

Les dérivés toxiques du NO (RNI), induit par l'action combinée de l'INF γ , de l'IL12, du TNF α induisent chez le bacille cet état de mise en veille.

Les bacilles ainsi internalisés peuvent présenter un état de « dormance » au métabolisme ralenti.

Par ce mécanisme, l'intégration des bacilles dans les cellules dendritiques immatures permet la dissémination secondaire de la maladie par la diffusion dans les différents tissus lymphoïdes.

3.2.2.2. Le rôle du granulome et des cavernes.

A un temps plus tardif, la genèse des granulomes et des cavernes permet à *M.tuberculosis* de poursuivre son développement et sa dissémination à l'abri du système immunitaire et de la plupart des antibiotiques.

Le granulome répond à une architecture pluricellulaire complexe induite par le pathogène. Il est composé d'une accumulation en son centre de macrophages activés contenant des bacilles, entourés de cellules épithélioïdes, de cellules géantes multinuclées dites de Langerhans dérivées de la fusion de macrophages. La couche adjacente est constituée de fibroblastes globuleux et de cellules mononuclées.

Le granulome évolue naturellement vers la formation de nécrose caséuse en son sein. Les bacilles s'y multiplient à l'abri des cellules immunitaires. Cette nécrose tissulaire progresse et aboutit à la formation de cavernes au sein desquelles la charge bactérienne augmente.

Les cavernes constituées d'une capsule externe collagénique permettent la multiplication des mycobactéries dans un tapis caséux nutritif à PH neutre. C'est au sein de ces foyers septiques que s'effectue la sélection de mutants résistants sous une pression antibiotique inefficace.

La progression en taille des cavernes puis leur communication avec les voies aériennes permettent la libération des bacilles dans l'air expiré par le malade lors des efforts de toux. La diffusion dans l'air de gouttelettes infectées expose au risque de contamination d'un nouvel individu.

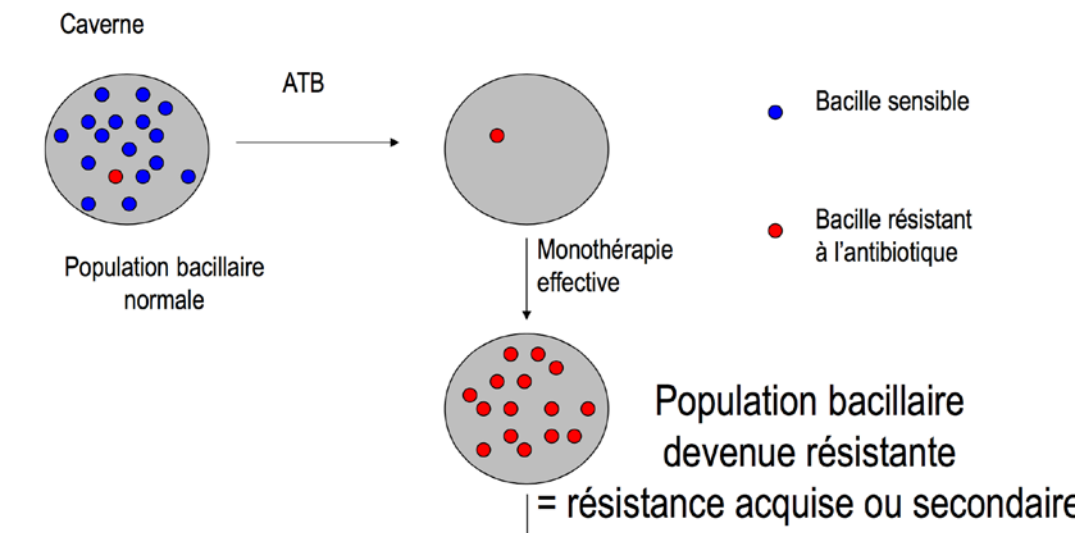


Figure 11 : de la sélection des mutants résistants au sein des foyers infectieux à la transmission secondaire (N.Veziris).

3.3. Les mécanismes de résistance acquise de *M.tuberculosis* aux antituberculeux.

3.3.1. Résistances naturelles.

Les résistances naturelles des mycobactéries sont nombreuses(47).Elles sont expliquées par le bas niveau de perméabilité de la paroi mycobactérienne (48).

Cette barrière physique permet à *M.tuberculosis* une résistance naturelle aux β -lactamines, macrolides, cyclines, sulfamides et aux glycopeptides(44).

La production de β -lactamase(49), ou d'aminoglycoside 2'-N-acetyltransferase (50) ont également été décrites comme mécanismes de résistance primaire aux β -lactamines et aminoglycosides.

3.3.2. Résistances acquises primaires et secondaires.

C'est l'acquisition de mutations ponctuelles chromosomiques de gènes spécifiques (51) qui constitue le mécanisme majeur d'émergence de résistances aux antibiotiques.

A la différence de beaucoup d'autres bactéries, il n'existe pas chez *M.tuberculosis* de transferts horizontaux de plasmides ou transposons. Cette résistance est donc de transmission verticale à l'ensemble de la descendance bactérienne.

Les sites de mutations peuvent correspondre à des gènes codant pour des enzymes activant la forme pro-drogue en agent actif (INH, PZA)(52), pour des protéines cibles d'antibiotiques (RIF, EMB, FQ...), ou encore pour des gènes surexprimant un mécanisme d'efflux .L'étude en biologie moléculaire des souches de *M.tuberculosis* permet ainsi en partie de déterminer le profil de résistance acquise du bacille (fig. 12).

Anti-tuberculosis agent	Gene	Product	Mutation frequency among drug-resistant clinical isolates (%)
Streptomycin	<i>rpsL</i>	Ribosomal protein S12	~60
	<i>rrs</i>	16S rRNA	<10
Rifampin	<i>rpoB</i>	β subunit of RNA polymerase	>95
Isoniazid	<i>katG</i>	Catalase-peroxidase	60-70
	<i>oxyR-ahpC</i>	Alkylhydroreductase	~20
	<i>inhA</i>	Enoyl-ACP reductase	<10
	<i>kasA</i>	β -Ketoacyl-ACP synthase	<10
	<i>ndh</i>	NADH dehydrogenase	Non disponible
Ethambutol	<i>embCAB</i>	Arabinosyltransferases	~70
Pyrazinamide	<i>pncA</i>	Amidase	70-100
Ethionamide	<i>inhA</i>	Enoyl-ACP reductase	<10
	<i>ethA</i>	Flavoprotein monooxygenase	42*
Kanamycin	<i>rrs</i>	16S rRNA	~65
Fluoroquinolone	<i>gyrA</i>	DNA gyrase α subunit	>90
	<i>gyrB</i>	DNA gyrase β subunit	Non disponible
Capreomycin	<i>tlyA</i>	rRNA methyltransferase	Non disponible
	<i>rrs</i>	16S rRNA	Non disponible
Para-aminosalicylic acid	<i>thyA</i>	Thymidylate synthase	37*

Figure 12 : mutations associées aux phénotypes de résistances aux antituberculeux de *M.tuberculosis*.

La résistance primaire est définie par le diagnostic d'une résistance acquise du bacille chez un patient n'ayant jamais été exposé à un traitement antituberculeux. Il traduit l'infection par une population de bacilles déjà porteurs de la résistance.

La résistance secondaire est quant à elle, définie par une acquisition de résistance chez un patient ayant été traité pendant au moins un mois par antituberculeux.

Le traitement sub-optimal, en termes de posologie, d'observance ou d'inadéquation avec le niveau de résistance du bacille permet la multiplication des bacilles et la génération de populations devenant résistantes. Il explique également la sélection de populations porteuses de résistances.

La sélection de cette population de bacille échappant au traitement pouvant aboutir à une transmission à un nouveau patient.

La fréquence des mutations responsables de l'apparition de résistances aux différentes classes d'antibiotiques est variable (53) (fig. 13).

Antibiotiques	Mutations par bactérie par génération	
	selon David, 1970	Selon Tsukamura, 1972
Isoniazide (INH)	$2,56.10^{-8}$	10^{-5}
Streptomycine (SM)	$2,95.10^{-8}$	-
Ethambutol (EMB)	10^{-7}	-
Rifampicine (RIF)	$2,25.10^{-10}$	10^{-8}

Figure 13 : fréquence des mutations associées aux résistances par génération.

Ces mutations ponctuelles sont des événements indépendants. La probabilité d'émergence de souches multirésistantes dépend donc de la probabilité cumulée de mutations pour chaque gène. Elle dépend de la charge bactérienne globale chez un patient et du phénotype du bacille (phase répllicative ou de dormance).

Les bacilles dits MDR résultent de l'accumulation séquentielle au sein d'une souche de mutations indépendantes responsables de résistance à la Rifampicine et l'Isoniazide (54).

3.3.3. Impact de l'émergence de résistances sur le fitness.

L'impact de ces mutations sur le « fitness » ou la capacité de la bactérie à survivre, se reproduire et se transmettre est débattu chez *M.tuberculosis*(55)(56)(57).

Les mutations chromosomiques génératrices d'acquisition de résistances peuvent s'accompagner d'une perte de fonctions métaboliques au sein des espèces bactériennes(58).

Chez *M.tuberculosis*, certains mutants résistants ont démontré avoir une réduction de leur fitness en comparaison avec des souches sauvages (59).

En l'absence de traitement et de pression de sélection, les souches résistantes pourraient être moins compétitives que les populations sensibles (56)(60)(61).

Comme en témoigne la fréquence variable des mutations chez les bacilles, le coût physiologique des différentes mutations est variable.

Les mutations les mieux tolérées en terme de coût énergétique et physiologique sont favorisées.

Certaines mutations « no-cost » (62), ne semblent pas s'accompagner d'altération du fitness.

Les mutations les plus coûteuses pouvant être responsables de l'extinction d'une souche ou être compensées par des mutations additionnelles (58).

3.3.4. Mécanismes spécifiques de résistance aux antituberculeux.

3.3.4.1. Mécanismes de résistances aux antituberculeux de première ligne.

3.3.4.1.1. L'isoniazide (INH).

La première mise en évidence de l'activité antituberculeuse de l'acide isonicotinique ou INH date de 1952 (63)(64).

Son mécanisme d'action n'a été que plus tardivement rapporté à son pouvoir d'inhibition de la synthèse des acides mycoliques de la paroi des mycobactéries (65)(66).

L'analyse de souches résistantes a permis d'identifier les mutations au sein du gène *katG*.

Ce gène code pour la catalase-péroxydase KatG, responsable de la transformation de l'INH (pro-drogue) en forme active(67).

Le second gène impliqué dans les mécanismes de résistance est *inhA*. Il code pour une énoyl-ACP (acyl carrier protein) réductase du système FAS II (Fatty Acid Synthase) (68) impliquée dans l'élongation des chaînes d'acides gras nécessaires à la synthèse des acides mycoliques.

En pratique clinique, la majorité des cas de résistances est secondaire à la mutation du gène *katG* (42 à 58 %)(69)(70) . La mutation SER 315 Thr étant la plus fréquente dans 40 à 50 % des cas.

Elle s'accompagne de la production d'une enzyme à capacité réduite d'activation de l'INH, mais reste suffisante pour le métabolisme du bacille lui conférant un avantage sélectif (71).

Les atteintes du gène *inhA* (et de sa région promotrice) surviennent de manière moins fréquente (20 à 35%) (70)(54).

L'ensemble des mécanismes de résistances à l'INH n'est pas expliqué par l'atteinte des gènes *katG* et *inhA*. Chez 25% des souches INH résistantes les gènes *katG* et *inhA* sont sauvages. Le rôle d'autres gènes candidats est discuté notamment le gène *ndhII*(72).

3.3.4.1.2. La rifampicine (RMP).

Dérivé de la rifamycine, la rifampicine est un antibiotique dont les mécanismes d'action sont bien décrits chez *E. coli*(73)(74).

Comme chez *E. coli*, la cible de la Rifampicine est la sous unité bêta de l'ARN polymérase ADN-dépendante. Son action sur les régions promotrices conduit à l'initiation de la transcription génique (75).

Les mutations du gène *rpoB* conduisant à une variation de conformation permettent donc la résistance du bacille. Elles s'accompagnent d'une altération de fonction modérée. En clinique, 96 % des souches de tuberculoses résistantes à la Rifampicine sont porteuses de mutation du gène *rpoB*(54).

Pour les 4 % non porteuses de mutation le mécanisme reste inconnu.

Les souches mono-résistantes à la RMP sont rares, l'acquisition de résistance étant le plus souvent retrouvée chez des souches déjà résistantes à l'INH (76).

3.3.4.1.3. Le pyrazinamide (PZA).

Il s'agit d'un analogue structurel du nicotinamide et constitue une pro-drogue pénétrant dans les mycobactéries par diffusion passive.

Une fois converti en acide pyrazinoïque (POA) par la pyrazinamidase des bacilles (77), il exerce son effet bactéricide.

Son mécanisme d'action reste mystérieux. Il n'agit pas sur les bacilles en phase de croissance rapide.

L'acide pyrazinoïque (POA après sa conversion à partir du PZA par les pyrazinamidases) diffuse des bacilles dans le milieu extérieur acide. Il s'y transforme en forme protonée (HPOA). Cette dernière est alors de nouveau réabsorbée par les cellules.

Les mécanismes d'efflux des bacilles à croissance lente étant déficients pour POA, l'accumulation de ce dernier dans leur cytoplasme semble expliquer son activité sélective.

Le gène *pncA* codant pour la pyrazinamidase est impliqué dans 70 à 90 % des cas de résistance de *M.tuberculosis*, par mutation, insertion, délétion, substitution du gène ou de sa région promotrice (78).

Pour les 10 à 30 % des souches résistantes sans mutations retrouvées, les mécanismes restent inconnus.

M.bovis, qui présente une résistance naturelle au PZA présente des mutations du gène *pncA*.

3.3.4.1.4. L'éthambutol (EMB).

L'EMB ((S,S')-2,2'-(éthylènediimino)-di-1-butanol), est principalement bactériostatique sur les bacilles en phase de division. Il exerce une possible activité bactéricide à posologie plus élevée (> 25 mg/kg)(79).

Sa cible principale est une arabinosyl transférase permettant la polymérisation des arabinans de la paroi (80).

Son inhibition par l'EMB bloque la synthèse de l'arabinogalactane et du lipoarabinomannane de la paroi mycobactérienne.

La résistance de *M.tuberculosis*, est liée à la mutation du gène *embB*, codant pour l'arabinosyl transférase chez près de 70 % des souches cliniques (81).

La plus fréquente est l'atteinte du codon 306 par remplacement de la méthionine par une isoleucine, une leucine ou une valine (82).

3.3.4.2. Les antituberculeux de seconde ligne.

3.3.4.2.1. Les Aminoglycosides (Streptomycine, Kanamycine, Amikacine, Capréomycine).

La Streptomycine est active contre *M. tuberculosis* en phase de multiplication, par inhibition de la synthèse protéique bactérienne.

Ces sites de fixation sont la sous-unité 30S du ribosome bactérien au niveau des protéines S12 et 16S rARN (83)(84).

Les mécanismes de résistance à la Streptomycine sont principalement liés aux mutations de ces deux protéines.

Dans 50% des cas les mutations touchent le gène *rpsL* encodant la protéine S12 et dans 20% des cas par des mutations du gène *rrs* encodant pour la protéine 16S rARN.

Dans près de 20 à 30% des cas, les souches résistantes ne présentent pas d'atteintes de ces deux gènes, suggérant l'existence d'autres mécanismes (mutation dans *gidB*, ou mécanisme d'efflux)

La Kanamycine et l'Amikacine sont également des inhibiteurs de synthèse protéique par modification de structure du ribosome au niveau de la 16S rARN.

Les mutations du gène *rrs* sont donc responsables d'une résistance de haut niveau à ces deux molécules (85)(86).

La Capréomycine est un polypeptide dont le mécanisme de résistance implique la mutation du gène *tlyA* touchant les structures des protéines 16SrARN et 23S rARN.

Ainsi les souches résistantes à la Streptomycine sont habituellement encore sensibles à la Kanamycine et l'Amikacine.

Les atteintes multiples du gène *rrs* au sein d'une même souche peuvent lui conférer une résistance croisée à l'ensemble de ces molécules (87).

3.3.4.2.2. Les Fluoroquinolones.

Les Fluoroquinolones exercent une activité bactéricide par inhibition des topoisomérases (II et IV) bactériennes. Celles-ci ont comme fonction le maintien de la conformation des chromosomes par modification de la conformation de l'ADN en fonction des besoins de transcription.

Chez *M.tuberculosis*, les résistances sont liées à l'atteinte des gènes *gyrA* (majoritairement) et *gyrB* encodant pour les sous unité A et B de la topoisomérase(88)(89).

Pour qu'il existe un haut niveau de résistance des mutations successives dans *gyrA* ou associant *gyrA* et B semblent nécessaires.

3.3.4.2.3. L'acide para –aminosalicylique (PAS).

L'acide p-aminosalicylique (PAS), l'un des premiers agent antituberculeux utilisé en clinique humaine, exerce une action bactériostatique mise en évidence par Lehman en 1943 (90).

Sa mauvaise tolérance digestive et les difficultés d'utilisation des premières formes galéniques produites, expliquent son abandon dans le cadre du traitement standard.

L'émergence de formes de tuberculoses MDR, a motivé la mise au point de nouvelles formulation du PAS, moins toxiques.

Son mécanisme d'action reste cependant mal compris. Il semble agir sur le bacille comme un antagoniste du folate, avec comme gène associé au phénotype de résistance *thyA*(91).

3.3.4.2.4. L'éthionamide.

L'éthionamide (ETH, 2-éthylthioisonicotinamide), est utilisé depuis plus de 40 ans (92).

Les intolérances digestives et hépatiques expliquent sa mise à l'écart.

L'ETH est une prodrogue analogue structurelle de l'INH, agissant également sur l'inhibition de synthèse des acides mycoliques via *InhA*(68).

Les souches présentant donc une mutation du gène *inhA* ou de son promoteur développent une résistance croisée ETH et INH.

Il existe des variations d'action de ces deux antibiotiques, notamment par les voies d'activation de l'ETH par une mono-oxygénase (*EthA,ethR*)(93), ce qui peut conférer aux souches une résistance isolée à l'ETH (94).

4. Aspects cliniques et diagnostiques des tuberculoses MDR.

4.1. Les présentations cliniques des formes de tuberculoses MDR.

Le mode de révélation des tuberculoses MDR ne semble pas différer des tuberculoses sensibles. Dans son étude cas-témoins en France, Grosset *et al.*(27) retrouve des proportions comparables d'atteintes pulmonaires exclusives (78% pour les MDR et 82% pour les formes sensibles), ainsi qu'extra-pulmonaires (3,9% dans les deux groupes).

L'atteinte radiologique plus étendue avec plus de deux lobes pulmonaires est associée aux MDR (71%) en comparaison du groupe de tuberculoses sensibles (33%).

Ce résultat peut révéler des stades de maladies plus avancées au diagnostic pour les formes les plus résistantes.

L'hypothèse d'un terrain d'immunosuppression plus marqué chez les patients porteurs de MDR n'est pas confirmé dans les études épidémiologiques.

Les modes de présentations cliniques de tuberculoses ne semblent donc pas permettre d'identifier les patients à risques.

4.2. Le diagnostic de résistance et l'intérêt de la recherche des mutations chromosomiques pour le dépistage des résistances.

Une fois la souche isolée et cultivée, la réalisation d'antibiogrammes permet de déterminer le spectre de résistances aux différents antibiotiques.

Les méthodes standards reposent sur l'observation de vitesse de croissance des mycobactéries sur milieu Löwenstein-Jensen contenant différentes concentrations d'antibiotiques (Drobniewskiet *al.*, 2007).

Elle nécessite au moins 4 semaines de cultures. Ce délai peut être réduit par l'utilisation de milieu liquide type BACTEC ou l'utilisation de tests colorimétriques REMA.

Le séquençage par PCR permet la recherche de mutations spécifiques de résistances (95). Ces techniques présentant comme avantage majeur un gain de temps considérable en comparaison des méthodes standard (quelques heures).

Les kits commerciaux actuellement validés de détection rapide, reposent sur le principe d'hybridation du produit d'amplification par PCR des gènes d'intérêts (*rpoB*, *katG* et

inhA) sur bandelette de nitrocellulose portant les sondes complémentaires. Elles permettent l'estimation rapide du risque de résistance à la rifampicine et à l'isoniazide.

Le développement de tests rapides de diagnostic moléculaire type Gene Xpert MTB/RIF (96), permet l'obtention de résultats en deux heures après une procédure simple standardisée et sécurisée.

Ces tests présentent de bonnes performances diagnostiques de résistance : leur sensibilité sur les BK crachats positifs au direct et cultures est proche des 98% (97-99%), de 90,2% sur les examens directs négatifs et culture positives. La spécificité est excellente, estimée à 98,1% (95)(97).

Leur sensibilité varie également en fonction du type d'échantillon analysé : LBA 93% (77-98%)(98), biopsie d'adénopathie 93,3% (87,6-96,6%)(99), tubage gastrique 68,8% (53-80,9%)(100), LCR 29% (8-65%) (101), le sang 21% (10-36%) (102). La spécificité du test dans ces conditions reste bonne comprises entre 88% et 100% (103).

Les tests moléculaires rapides par leur diffusion dans les zones de forte endémie permettent l'identification plus précoce des résistances à la rifampicine et l'isoniazide.

En France, elles sont préconisées en cas de suspicion de résistance afin d'identifier plus rapidement les patients lorsqu'ils présentent des facteurs de risques. L'analyse plus exhaustive des autres résistances est ensuite nécessaire en cas de positivité de ce premier dépistage.

5. Aspect thérapeutique : le rationnel du traitement actuel de *M.tuberculosis*.

5.1. Historique : des premiers traitements aux premières résistances.

Depuis la description en 1882 par Robert Koch du bacille responsable de la tuberculose, (pour laquelle il est récompensé par un prix Nobel en 1905), les avancées thérapeutiques sont nombreuses et systématiquement mises en échec par les capacités d'échappement de *M.tuberculosis*.

La première utilisation efficace de la Streptomycine chez l'homme a eu lieu en 1944 (104) après la découverte de cette molécule dans les laboratoires de SekmanWaksam.

En 1948, The British MedicalResearchConcil conduit le premier essai clinique évaluant l'efficacité de la Streptomycine chez des patients atteints de tuberculose (105).

Cette parution, (reconnue comme étant la première publication scientifique d'un essai thérapeutique contrôlé randomisé de l'histoire médicale), permet de démontrer l'efficacité de la monothérapie par streptomycine pendant 4 mois auprès de patients porteurs de tuberculose pulmonaire.

Dès ce premier essai thérapeutique, malgré une efficacité notable, il est rapidement identifié l'émergence de résistance à la molécule, dès le second mois de traitement, associée à des rechutes cliniques(106).

Avec la mise sur le marché la même année du Thiacétazone et l'acide para-amino-salicylique (PAS) comme nouveaux agents antituberculeux, l'essai d'associations antibiotiques démontre son efficacité sur la prévention de l'émergence des résistances (107)(108).

En 1951, l'isonicotinyl hydrazine ou isoniazide (à 200mg/J) prouve son efficacité pour la première fois au SeaViewhospital à New York (109).

Dans les années suivantes le pyrazinamide (1952), la cyclosérine (1952), l'éthionamide (1956), la rifampicine (1957), et l'éthambutol (1962) seront développés.

L'usage de la rifampicine avec les travaux de l'institut Pasteur, par sa haute activité bactéricide constitue une avancée majeure(110)(111).

L'introduction de chacune de ces molécules s'accompagne de l'acquisition et de la sélection rapide de résistances chez *M.tuberculosis* (112).

L'utilisation combinée de la streptomycine ou du PAS avec l'isoniazide démontre son efficacité sur l'apparition de résistance (113), et l'intérêt d'associations antibiotiques incluant cette molécule.

Les trithérapies par streptomycine, PAS et isoniazide (114)(115) posent le problème d'un traitement prolongé (1an) contraignant et onéreux.

De 1960 à 1986, l'objectif est donc de mettre au point une stratégie thérapeutique plus efficace et simple permettant d'améliorer la tolérance du traitement anti tuberculeux. L'ensemble des études alors réalisées en Afrique de l'Est, à Hong-Kong, à Singapour (116), permettent de démontrer notamment l'action synergique de la rifampicine associée au pyrazinamide (117) en optimisant la bactéricidie.

Ces études aboutissent à la mise en place de stratégies de traitement de 6 mois. Les difficultés d'utilisation du thiocétazone (toxicité dermatologique sévère), l'augmentation du nombre de patients porteurs de tuberculose (dont résistant à la Rifampicine) chez le patient VIH (118), conduisent à l'introduction de l'Ethambutol dans cette stratégie thérapeutique raccourcie à 6 mois (fig. 14).



Figure 14 : dates d'introduction des traitements antituberculeux et évolution des durées de traitements.
 SM : streptomycine, PAS : l'acide para-amino-salicylique, INH : isoniazide, EMB : éthambutol, RIF : rifampicine, PZA : pyrazinamide.

5.2. Le rationnel des schémas actuels de traitement.

5.2.1. La tuberculose latente.

Un traitement prophylactique peut être proposé, pour passer du stade ITL (infection tuberculeuse latente) au stade de tuberculose guérie.

Du fait du faible inoculum, l'ensemble des traitement antituberculeux même en monothérapie restent bactéricides(119).

Les alternatives thérapeutiques issues des études cliniques sont donc :

- L'INH en prise quotidienne (5mg/Kg/jour)(120). Une étude ancienne randomisée contre placebo auprès de 28 000 patients montre une réduction du risque de tuberculose maladie de 65% après 6 mois de traitement par INH et de 75% après 12 mois de traitement. La toxicité hépatique majeure (cytolyse à 10 fois la normale) reste limitée(1% à 3%). Cette toxicité est accrue chez les patients âgés de plus de 65 ans avec atteinte hépatique connue. La durée retenue pour une monothérapie INH est donc de 9 mois, 6 mois semblant suffisants en cas de bonne observance chez des patients non immunodéprimés. Elle peut être prolongée de 9 à 12 mois en cas d'immunosuppression sévère(121)(122).
- La bithérapie INH et RMP pendant 3 mois repose sur 5 essais randomisés contre INH (6 à 12 mois) et a démontré son efficacité et sa bonne tolérance (123).
- La bithérapie RMP et PZA de 2 mois a également été étudiée, mais non retenue du fait d'un sur-risque de toxicité hépatique grave. Ce risque semble disproportionné pour une prise en charge prophylactique(124)(125).
- Une monothérapie par RMP pendant 4 mois est aussi une alternative notamment en cas de contact avec une souche résistante de manière isolée à l'INH(119) ou chez un patient avec atteinte hépatique pendant 3 mois (à 10mg/kg)(126).

5.2.2. Dans le cas d'une tuberculose maladie

L'isolement des patients bacillifères pendant les 3 premières semaines du traitement permet de limiter le risque de transmission. En effet, dans un espace confiné, les gouttelettes de Pflügge contagieuses restent viables pendant au moins 30 minutes. Elles permettent la transmission de la maladie sans contact direct. Les rayons ultraviolets ont une action bactéricide sur le bacille et limitent le risque de contamination en milieu extérieur(127).

La stratégie d'association thérapeutique permet un gain d'efficacité, une diminution de la contagiosité(128), et permet de limiter l'émergence des résistances au cours du traitement(129)(130).

La monothérapie inadaptée par INH ou RMP sélectionne rapidement des bactéries mutantes résistantes (une mutation pour 10^{-7} à 10^{-8} multiplications). L'utilisation de stratégies d'association permet de minimiser ce risque (10^{-14} à 10^{-16}), diminuant le risque d'acquisition simultanée de résistances (131).

A l'heure actuelle, les recommandations WHO (World Health Organization, OMS) (5) préconisent, hors contre-indications et dans l'attente des données d'antibiogramme, de prendre en charge les patients nouvellement diagnostiqués pour une tuberculose pulmonaire (les patients provenant de zones à risque de résistance à l'INH supérieure à 6% comme l'Europe de l'Est, les Etats-Unis, le Royaume-Uni (6)) par une quadrithérapie par Isoniazide, Rifampicine, Ethambutol (l'EMB pouvant être arrêté en cas de souche de *M.tuberculosis* multisensible), pyrazinamide pendant 2 mois en traitement d'attaque. Cette phase doit être poursuivie par une phase d'entretien de 4 mois par bithérapie comprenant Isoniazide et Rifampicine, pour une durée totale de traitement de 6 mois.

Dans certaines régions du monde la Streptomycine reste également utilisée au lieu de l'EMB(132). Les dernières tentatives de raccourcissement du traitement (4mois) par l'introduction notamment de fluoroquinolone (la moxifloxacin), restent encore aujourd'hui un échec (133).

Hors prise en charge des tuberculoses MDR et XDR, en cas d'impossibilité d'utilisation du schéma thérapeutique classique, les alternatives sont détaillées ci-dessous, dans le chapitre 5.2.3 afin de limiter l'émergence de résistances (126) .

5.2.3. Rôle respectif des antituberculeux de première ligne : adaptations possibles hors traitement standard.

5.2.3.1. L'INH :

L'INH joue un rôle bactéricide majeur. L'étude des charges bactériennes des expectorations de patients bacillifères sous différents régimes thérapeutiques lors de l'étude de Jindami A *et al*(79), a permis de définir L'EBA (EarlyBactericidalActivity), par le taux de diminution en compte CFU des crachats. Cette diminution apparaît majeure au cours des 2 premiers jours et présente des différences significatives (non retrouvées à des temps plus tardifs). Il est donc défini comme EBA, la diminution en Log CFU par ml de crachat par jour pendant les 2 premiers jours pour chaque antibiotique (fig. 15).

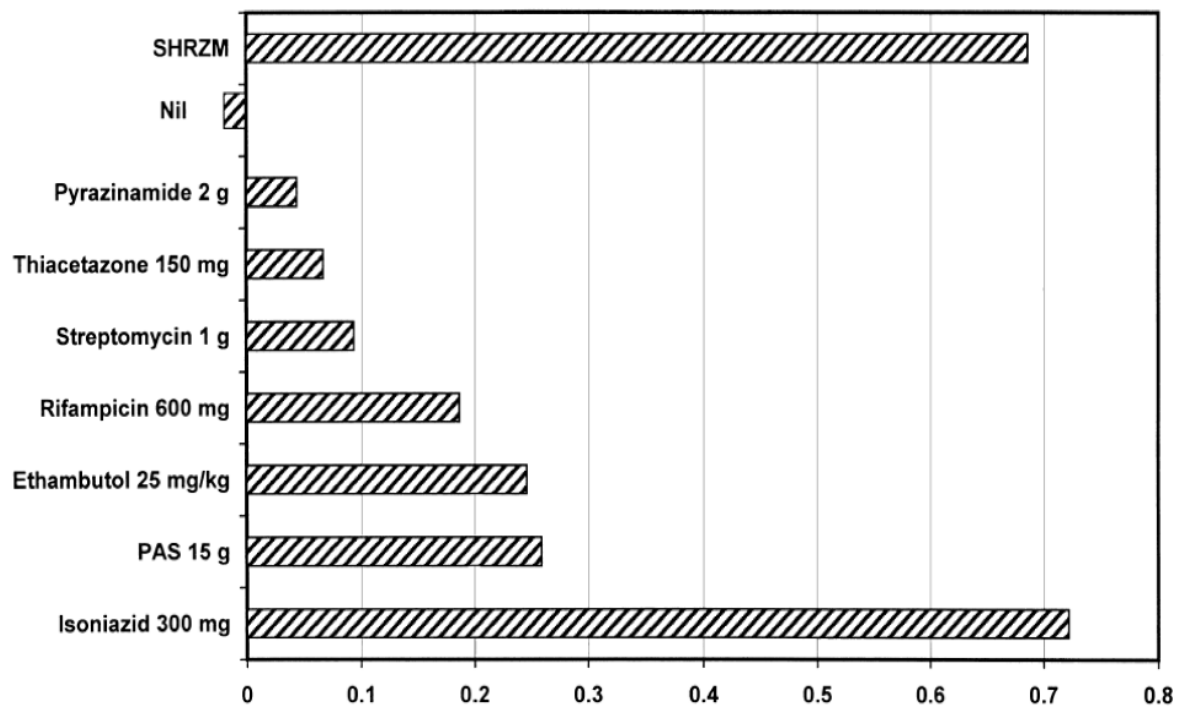


Figure 15 : étude de l'EBA sous différent régimes thérapeutique antituberculeux (D.A Mitchison)

Ainsi, l'INH est responsable de 95% de l'action bactéricide initiale durant les 2 premiers jours de traitement. Cet effet bactéricide débute dès 18 mg d'INH et augmente de manière progressive jusqu'à 300mg/J.

L'effet bactéricide initial des associations thérapeutiques ne paraît pas augmenté en comparaison d'une monothérapie par INH, soulignant son rôle majeur à la phase initiale du traitement (134).

Son action bactéricide sur *M.tuberculosis* est maximale sur les bactéries en phase de prolifération au sein des cavernes.

Lors d'une résistance de bas niveau à l'INH souvent liée à une mutation du gène *inhA* (résistance fréquemment associée à l'éthionamide), en cas d'évolution favorable, de tuberculose peu étendue, Mitchinson (135) démontre la validité du traitement standard à la posologie haute d'INH à 5 mg/kg avec contrôle d'Isoniazidémie.

Dans les formes étendues, il est proposé par la SPLF (société de pneumologie de langue française) (136) d'adjoindre un autre antibiotique auquel la souche sera sensible. Une quinolone ou un aminoside pendant 2 mois, peut être indiqué en traitement d'entretien avec RMP, ainsi que l'INH et un troisième agent actif parmi EMB, PZA ou moxifloxacine pour une durée de traitement totale de 9 mois. Cette attitude thérapeutique est un avis d'experts ne reposant pas sur des études cliniques.

Dans les cas de résistance de haut niveau (> 1mg/l), le plus souvent associée à une mutation du gène des catalases *katG*, l'utilisation de l'INH ne semble pas pertinente.

Dans les formes peu étendues peu bacillifères, les propositions thérapeutiques non validées par des études cliniques sont l'association RMP/EMB/PZA à la phase initiale, suivi d'une phase d'entretien de 7 mois par RMP/EMB(136).

Dans les formes étendues ou bacillaires, l'INH peut être remplacé par un autre agent actif parmi les quinolones, les aminosides (137) ou l'éthionamide à la phase d'attaque. La durée totale du traitement est alors prolongée à 9 mois par trithérapie active.

5.2.3.2. La rifampicine (RMP) :

Dans l'étude multicentrique de Sirgel *et al.*(138), l'EBA de l'INH 300mg et de la rifampicine à 600 mg sont comparées par la mesure de la charge mycobactérienne des crachats avant traitement à J2, et après 5 jours de traitement. Celle-ci permet de mettre en évidence l'activité bactéricide majeure de l'INH pendant les 48 premières heures, puis celle-ci diminue très nettement. Parallèlement, l'action bactéricide initialement moins intense de la RMP persiste, agissant sur les bacilles au métabolisme à croissance plus lente.

Les mécanismes de résistance à la RMP sont liés à la diminution de fixation de la rifampicine sur sa cible, l'ARN polymérase, après mutation du gène *rpoB*(139).

De rares souches résistantes à la rifampicine sont rendues sensible *in vitro* à la rifabutine, ceci constitue un artéfact ne devant pas faire prescrire la rifabutine (140)(141).

En cas d'impossibilité d'utilisation de la RMP pour une autre cause que la résistance, l'utilisation de la rifabutine est une alternative. En cas de résistance on peut selon les recommandation de l'ATS (*American Thoracic Society*) conseiller l'association INH/EMB/PZA et Moxifloxacine en remplacement de RMP pendant 2 mois avec phase de traitement d'entretien par INH/MOX (/EMB)de 7 à 10 mois (142).

5.2.3.3. Le pyrazinamide (PZA) :

Les études sur l'activité bactéricide initiale du pyrazinamide sont en faveur d'une EBA réduite les premiers jours, celle-ci apparaissant de manière retardée dans les 14 premiers jours (134)(79). L'apport du PZA au traitement par l'INH réside dans la prévention d'émergence de résistances.

La résistance au PZA est naturelle chez *M.bovis*, plus rare chez *M.tuberculosis* en l'absence de résistance à un autre traitement de première ligne (143).

Elle est le plus souvent liée à une mutation du gène *pncA* responsable de la transformation de la prodrogue pyrazinamide en acide pyrazinoïque actif.

En cas d'impossibilité d'utilisation du PZA (de monorésistance), l'association INH/RMP/EMB pendant 2 à 3 mois relayée par 7 mois de traitement par INH/RMP(144)(145).

5.2.3.4. L'Ethambutol (EMB) :

L'EMB n'apporte pas de bénéfice à l'association RMP/INH/PZA en cas de souche multisensible. En cas de résistance à INH, le taux de rechute est inférieur lors d'une association comprenant EMB à la phase initiale (RMP/INH/PZA/EMB)(135).

Ainsi la quadrithérapie initiale comprenant l'EMB est indiquée pour la prise en charge des tuberculoses de patients en provenance de région à forte prévalence de résistance à l'INH (supérieure à 6%) : l'Europe de l'Est, les Etats-Unis, le Royaume -Uni (6).

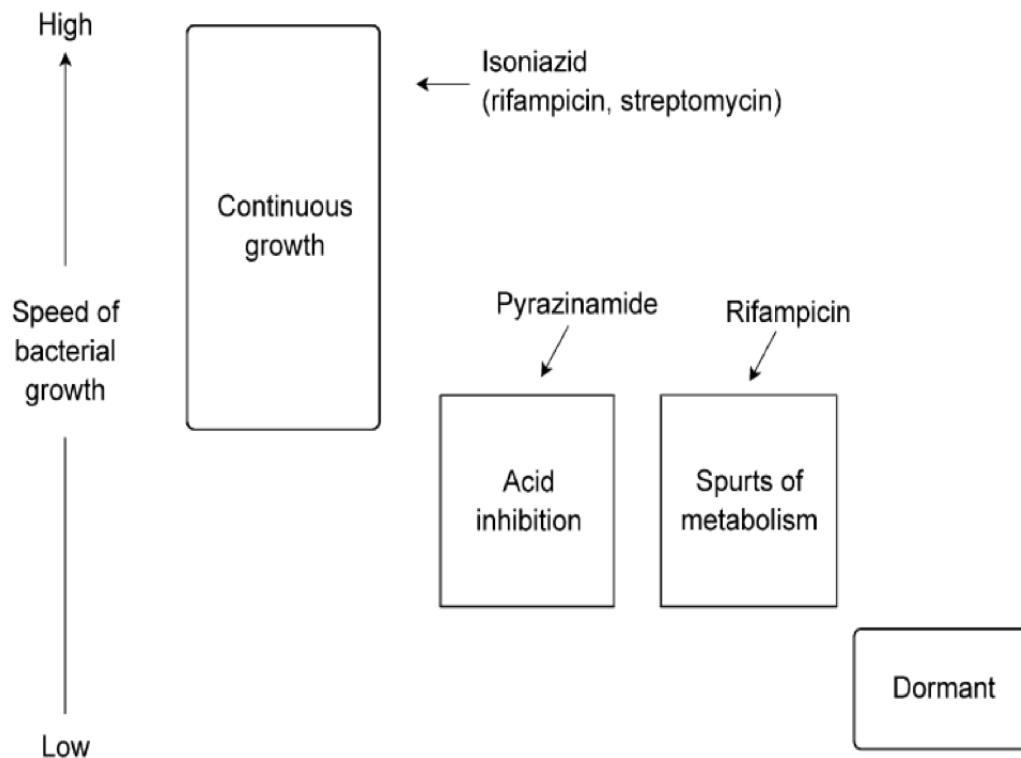


Figure 16 : action des différents agents antituberculeux en fonction des différents phénotypes de *M.tuberculosis*. (Mitchison)

L'association d'antituberculeux s'impose donc comme une nécessité (fig. 16) :

- l'INH permettant une bactéricidie précoce majeure avec 95% d'efficacité dans les 48 premières heures (dès 18mg/j jusqu'à 300 mg/j).
- la PZA étant bactéricide et active en milieu acide, elle diminue le risque de rechute après 6 mois de traitement de 22 à 8%.
- La RMP est bactéricide et active sur les bacilles à métabolisme ralenti et diminue les risques de rechute après 6 mois de 6 à 3%.
- L'EMB, bactériostatique, a un intérêt essentiellement sur les souches résistantes à l'INH en prévention de l'apparition de résistances, dans l'attente des résultats du profil de sensibilité de la souche.

5.3. Les principes de prise en charge thérapeutique des tuberculoses MDR.

La conduite à suivre en cas de contagé avec un patient porteur d'une souche MDR ou XDR n'a pu être évaluée à grande échelle(146,147).

L'indication à l'introduction d'un traitement est discutée. Les traitements proposés reposent sur des avis d'experts, l'antibiogramme de la souche du patient index devant alors probablement être pris en compte pour proposer une antibioprophylaxie adaptée ou un traitement précoce en cas de symptomatologie évocatrice de tuberculose active.

La méconnaissance d'une maladie tuberculeuse, pris en charge a tort comme une ITL par un traitement en monothérapie, augmente le risque de sélection de résistance (148).

Le traitement des tuberculoses MDR repose sur l'association d'antituberculeux dits de seconde ligne, regroupé en 5 grands groupes de molécules (fig. 17).

GROUP NAME	ANTI-TB AGENT	ABBREVIATION
Group 1. First-line oral agents	Isoniazid	H
	Rifampicin	R
	Ethambutol	E
	Pyrazinamide	Z
	Rifabutin ^a	Rfb
	Rifapentine ^a	Rpt
Group 2. Injectable anti-TB drugs (injectable agents or parental agents)	Streptomycin ^b	S
	Kanamycin	Km
	Amikacin	Am
	Capreomycin	Cm
Group 3. Fluoroquinolones (FQs) ^d	Levofloxacin	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Gatifloxacin ^c	Gfx
Group 4. Oral bacteriostatic second-line anti-TB drugs	Ethionamide	Eto
	Prothionamide	Pto
	Cycloserine	Cs
	Terizidone ^e	Trd
	Para-aminosalicylic acid	PAS
	Para-aminosalicylate sodium	PAS-Na
Group 5. Anti-TB drugs with limited data on efficacy and/or long term safety in the treatment of drug-resistant TB (This group includes new anti-TB agents)	Bedaquiline	Bdq
	Delamanid	Dlm
	Linezolid	Lzd
	Clofazimine	Cfz
	Amoxicillin/ clavulanate	Amx/Clv
	Imipenem/cilastatin ^f	Ipm/Cln
	Meropenem ^f	Mpm
	High-dose isoniazid	High dose H
	Thioacetazone ^g	T
	Clarithromycin ^g	Clr

Figure 17: répartition des antituberculeux de seconde ligne en 5 groupes OMS 2014.

Les recommandations de traitement des souches MDR en accord avec les recommandations WHO 2011 sont (fig. 18):

- l'usage d'une Fluoroquinolone (de préférence de nouvelle génération), la ciprofloxacine n'est plus recommandée.
- L'Éthionamide ou Prothionamide sont également à privilégier.
- En seconde ligne si la souche reste sensible, le PZA est à maintenir dans le traitement d'attaque.
- Cette phase d'attaque doit comporter au moins 4 molécules actives.
- L'adaptation thérapeutique doit prendre en compte les résistances rendues par l'antibiogramme, les antécédents de traitements personnels ou du patient contact.
- L'association thérapeutique doit initialement comprendre un agent administrable par voie intraveineuse, la kanamycine étant la moins onéreuse, l'amikacine pouvant se substituer à la kanamycine. La capréomycine peut rester efficace en cas de résistance à la kanamycine, enfin la streptomycine n'est plus recommandée du fait de sa mauvaise tolérance.
- pour les médicaments par voie orale, l'éthionamide ou la prothionamide, la cyclosérine puis respectivement le PAS ont démontré leur efficacité. Le PAS est à utiliser en complément en cas de résistance à l'éthionamide ou la cyclosérine.
- l'éthambutol ne semble pas associé à une amélioration de l'issue clinique.

En 2011, en comparaison avec 2008, les nouvelles recommandations concernant la prise en charge des MDR (la prise en charge des XDR suit le même schéma) insiste sur :

- l'intérêt d'avoir au moins 4 molécules actives en phase d'attaque associées au PZA si possible.
- L'association thérapeutique doit comprendre PZA si possible, une Fluoroquinolone, un agent parentéral, éthionamide ou prothionamide, cyclosérine (ou le PAS en cas de contre indication à la cyclosérine)
- L'éthambutol et les molécules du groupe 5 pouvant être utilisés en 3^{ème} intention.
- La durée du traitement : la phase d'attaque doit être d'au moins 8 mois et de 20 mois au total.

STEP 1	Choose an injectable (Group 2)	Kanamycin Amikacin Capreomycin
	Choose a drug based on DST and treatment history. Streptomycin is generally not used because of high rates of resistance in patients with MDR-TB.	
STEP 2	Choose a higher generation fluoroquinolone (Group 3)	Levofloxacin Moxifloxacin
	Use a later generation fluoroquinolone. If levofloxacin (or ofloxacin) resistance is documented, use moxifloxacin. Avoid moxifloxacin if possible when using bedaquiline (see Annex 4).	
STEP 3	Add Group 4 drugs	Cycloserine/terizidone Para-aminosalicylic acid (PAS) Ethionamide/prothionamide
	Add two or more Group 4 drugs until there are at least four second-line anti-TB drugs likely to be effective. Ethionamide/prothionamide is considered the most effective Group 4 drug. Consider treatment history, side-effect profile, and cost. DST is not considered reliable for the drugs in this group.	
STEP 4	Add Group 1 drugs	Pyrazinamide Ethambutol
	Pyrazinamide is routinely added in most regimens; ethambutol can be added if the criteria for an effective drug are met (see Section 5.7.1 for definition of “effective drug”). If isoniazid is unknown or pending it can be added to the regimen until DST results become available, see Section 5.8.	
STEP 5	Add Group 5 drugs	Bedaquiline Linezolid Clofazimine Amoxicillin/clavulanate Imipenem/cilastatin plus clavulanate Meropenem plus clavulanate High-dose isoniazid Clarithromycin Thioacetazone
	Consider adding Group 5 drugs if four second-line anti-TB drugs are not likely to be effective from Groups 2–4. If drugs are needed from this group, it is recommended to add two or more. DST is not standardized for the drugs in this group.	

Figure 18 : Stratégies de schéma thérapeutiques des tuberculoses MDR, OMS 2014.

5.4. Les avancées thérapeutiques.

5.4.1. Le TMC 207.

Le TMC 207 ou R207910 est une diarylquinoline inhibant une pompe à proton de l'ATP synthase des mycobactéries bloquant ainsi la production énergétique du bacille.

Ce dernier est actif sur les bacilles en phase de dormance.

Lors de son évaluation dans une étude prospective chez 160 patients, le TMC 207 permet une réduction du temps de négativation et de culture à 24 semaines (149).

Cependant dans cette même étude, il est observé une surmortalité (10 patients dans le groupe traité versus 2 dans le groupe témoin). Les analyses complémentaires ultérieures n'ont pas démontré d'imputabilité du TMC 207 ni d'impact cardiologique sur le QT.

5.4.2. Delamanide (OPC-67683)

De la classe des nitroimidazoles, son mécanisme d'action implique l'inhibition de synthèse de l'acide méthoxymycolique de la paroi mycobactérienne. Son efficacité sur les souches MDR et son utilisation est validée par l'OMS. Sa tolérance est bonne, un allongement de l'espace Qt a été rapporté lors des études d'évaluation de cette molécule (150)(151).

5.4.3. Le Pretonamide (PA -824)

Le PA-824 appartient à la classe des nitroimidazoles. Il s'agit d'une prodrogue activée par l'enzyme glucose-6-phosphate déhydrogénase (FGD1) F420-dépendante, qui inhibe la synthèse de protéines et lipides de paroi (152)(153).

5.4.4. Le Méropénème.

La classe des Carbapénèmes au sein de la classe β -lactamines en association avec le clavulanate, inhibiteur de β -lactamase a démontré son effet bactéricide tant sur des souches sensibles que XDR (154).

5.4.5. Le Clofazimine.

Dans l'étude prospective randomisée ouverte de S.Tanget *al.*, le Clofazimine démontre son efficacité dans le traitement des tuberculoses MDR avec 73,6% de succès (pour 53,8% dans le bras contrôle). Cependant 94% des patients traités présentent des effets secondaires à type de pigmentation cutanée réversible (155).

5.4.6. Stratégie de traitement court.

Des stratégies de traitements plus courts sont proposées, pendant 9 à 12 mois. Le « régime de Bangladesh » comprend une hémithérapie initiale par kanamycine, clofazimine, gatifloxacine, éthambutol, hautes doses d'isoniazide et prothiamide pendant 4 mois, puis 5 mois de traitement par gatifloxacine, éthambutol, pyrazinamide et clofazimine (156). Les taux de succès satisfaisants avec 87.9% de guérison sans rechute (157), motivent son utilisation dans de nombreux pays : Bangladesh, Benin, Cameroun, Cote d'ivoire, Niger .. Ces stratégies ne sont pas encore recommandées en traitement standard par l'OMS et restent mises en place dans le cadre de programmes de recherche.

6. Etude clinique : Enquête multicentrique rétrospective sur les tuberculoses MDR et XDR du grand Ouest de 2002 à 2013 : Comment identifier précocement les patients à risques, pour quelle prise en charge ?

Nous avons étudié de manière rétrospective les caractéristiques épidémiologiques, le mode de présentation clinique et les prises en charge des cas de tuberculoses MDR et XDR survenue dans l'inter-région centre Ouest. Nous les avons ensuite comparées dans une étude cas-témoins aux caractéristiques de patients porteurs de tuberculoses sensibles sur la même période.

Notre travail a donc comme objectif de comparer les caractéristiques épidémiologiques et modes de présentation clinique d'une population de patients porteurs de tuberculoses résistantes (MDR et XDR) à une population de tuberculoses sensibles. Nous avons recherché des spécificités pour permettre d'évoquer le diagnostic de résistance plus précocement. L'objectif secondaire est de décrire les stratégies thérapeutiques mises en place et leurs tolérances.

1. Méthode :

Population de l'étude :

Le recrutement a été réalisé auprès des centres hospitaliers universitaires et départementaux du réseau GERICCO (groupe d'épidémiologie et recherche en infectiologie clinique centre Ouest) dans la zone grand Ouest de la France, sur une période de 11 ans de 2002 à 2013.

La population témoin de tuberculoses sensibles a été sélectionnée sur la même période avec un appariement par âge, sexe et année de diagnostic au sein de patients pris en charge au CHU de Nantes.

Les critères d'inclusion retenus pour le recrutement des cas de tuberculoses MDR sont la prise en charge dans le réseau médical du grand Ouest de tuberculoses MDR ou XDR certaines documentées sur un prélèvement biologique à *M.tuberculosis*.

Nous avons également inclus un sous-groupe de tuberculoses MDR XDR fortement probables. Il est défini par des tuberculoses traitées comme telles dans le cadre de cas groupés familiaux (2 cas pédiatriques).

La date de diagnostic retenue est celle de l'hospitalisation au cours de laquelle le bilan diagnostic et le traitement de la souche de *M.tuberculosis* résistante est prise en charge au sein du réseau.

Recueil de données :

Le recueil des données est réalisé par questionnaire et consultation systématique des dossiers médicaux au sein de chaque centre hospitalier participant à cette étude.

Le questionnaire a été envoyé à l'ensemble des membres du GERICCO, comprenant des établissements universitaires et départementaux du grand Ouest .

Les caractéristiques étudiées sont les données épidémiologiques des cas et des témoins, les données socio-économiques, les comorbidités, les modes de présentations cliniques, les critères diagnostics, les profils de résistances, la prise en charge thérapeutique et l'évolution clinique sous traitement.

La notion de risque de contagio de souche MDR correspond en réalité à un critère composite, comprenant la notion d'immigration d'une zone à haut niveau de résistance récent ou la notion de contagio avec un patient index.

La détermination de la sensibilité des souches repose sur l'analyse de l'antibiogramme dans les services de bactériologie référents de chaque centre hospitalier.

Dans la majorité des cas (n= 34) il est également réalisé une analyse complémentaire des mycobactéries par biologie moléculaire au CNR des mycobactéries.

L'ensemble des phases thérapeutiques, effets secondaires, durées de traitements sont recueillis. L'issue favorable du traitement a été évaluée de manière rétrospective comme une absence de rechute clinique radiologique et mycobactériologique, après prise en charge thérapeutique complète. Les échecs des traitements sont définis par un décès en cours de prise en charge thérapeutique avec cultures non négatives.

Les perdus de vue correspondent aux patients n'ayant pas suivi leur traitement dans l'intégralité à compter du diagnostic de résistance.

Analyse statistique :

Nous avons utilisé pour l'analyse statistique les tests de FISHER exacts pour les comparaisons de pourcentage. Pour l'analyse des facteurs de risque, nous avons étudié les différents paramètres en analyse univariée puis multivariée par régression logistique. Nous avons pu ainsi analyser l'OR (Odds Ratio) associé à chaque paramètre avec un intervalle de confiance fixé à 95%, le p de significativité retenu est inférieur à 0,05.

2. Résultats :

2.1. Recrutement des centres et services participants.

Quarante quatre cas de tuberculoses résistantes sont analysés. Les centres participant à l'inclusion des cas sont au nombre de 8. L'ensemble des patients ayant été pris en charge initialement dans 9 centres détaillés en (fig. 19).

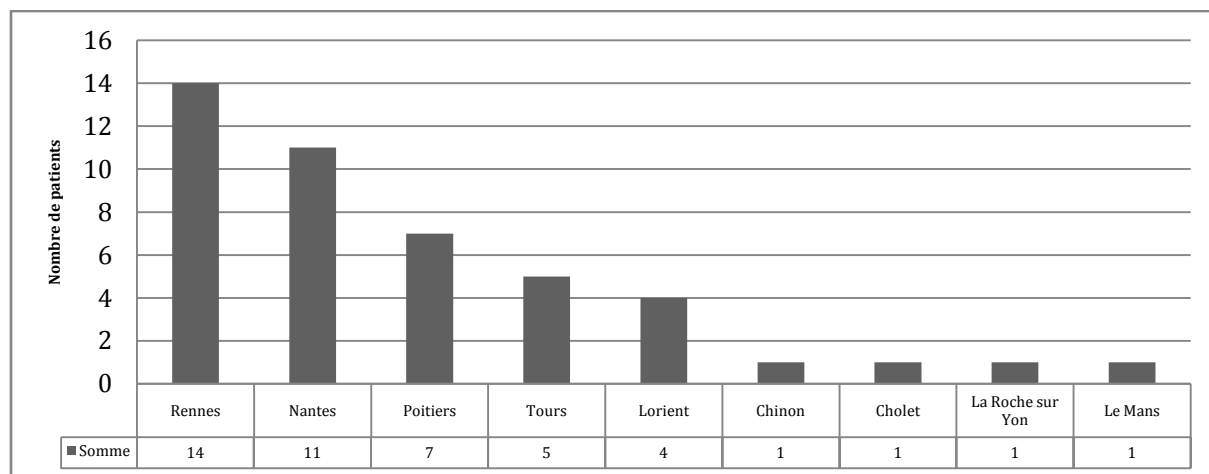


Figure 19 : Détails du nombre de patients par centre hospitalier.

Les services impliqués dans la prise en charge des patients porteurs de tuberculoses résistantes sont majoritairement les services de maladies infectieuses (n= 20), puis de pneumologie (n= 14) (figure 2).

Les formes graves nécessitant une hospitalisation rapide en réanimation sont minoritaires (1 cas). L'un des patients pris en charge en SMIT a nécessité une prise en charge temporaire en réanimation médicale au cours de sa prise en charge (Fig.20).

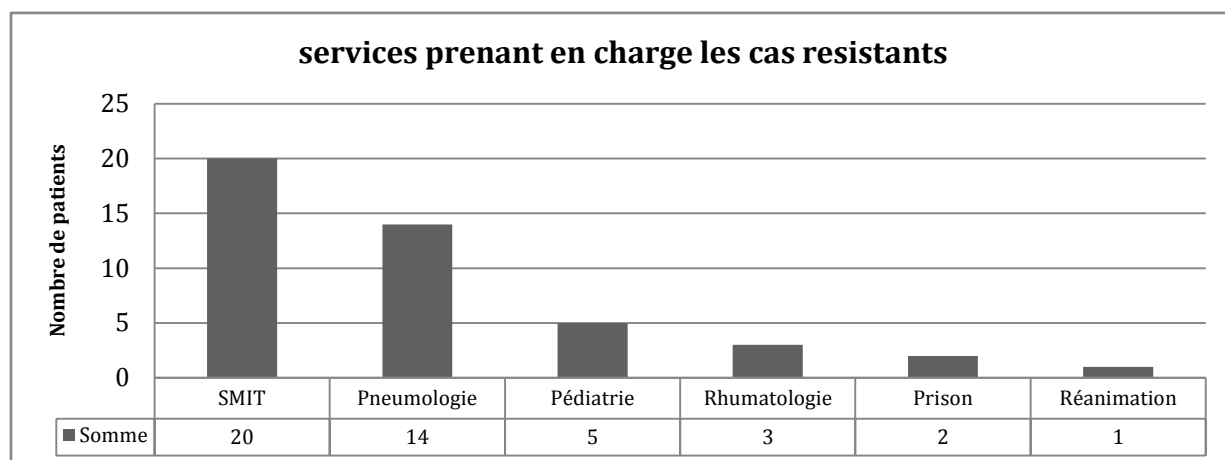


Figure 20 : Services impliqués dans la prise en charge des cas de Tuberculoses MDR et XDR.

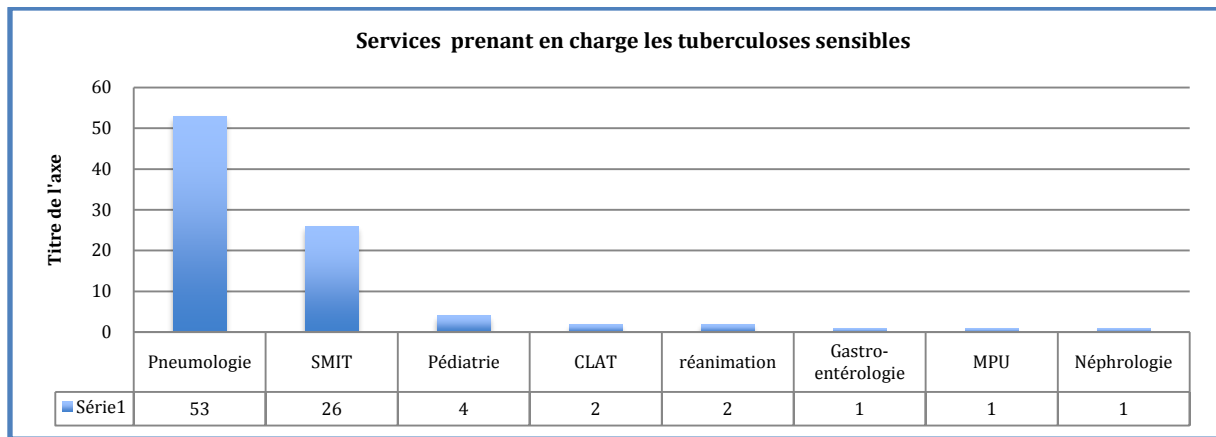


Figure 21 : Services impliqués dans la prise en charge des témoins porteurs de tuberculoses sensibles.

En comparaison, les patients témoins porteurs de tuberculoses sensibles sont majoritairement pris en charge dans les services de pneumologie (Fig. 21).

2.2. Evolution du nombre de cas dans le temps.

L'analyse de l'année de prise en charge initiale de chaque cas de tuberculose multirésistante a porté sur une période de 11 ans (entre 2002 et 2013). L'inclusion est en moyenne de 4 cas par année avec une augmentation progressive du nombre de cas. Le maximum de cas est constaté en 2012. Les tuberculoses XDR sont diagnostiquées à partir de 2009 dans notre étude avec un maximum du nombre de cas en 2012 (Fig. 22).

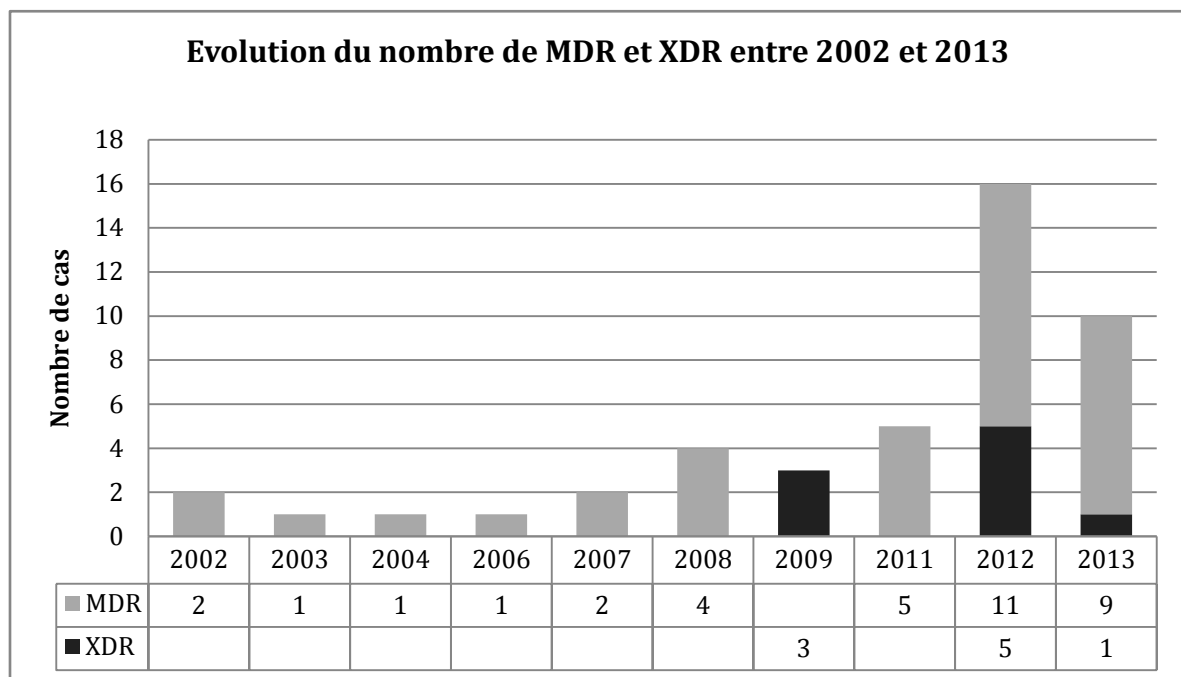


Figure 22 : Années de prise en charge des cas de tuberculoses résistantes.

2.3. Facteurs de risque de diagnostic de tuberculose MDR.

2.3.1. Caractéristiques épidémiologiques.

Les cas ont un âge moyen de 34 ans, sont des hommes dans 76% des cas et originaires dans 61% des cas (n=26) d'Europe de l'Est. Le délai d'arrivée en France est en médiane de 3 semaines. Les facteurs associés en analyse univariée au diagnostic de résistance sont présentés dans le tableau suivant (fig. 23).

	MDR N=44	Témoins N=90	p Value	Analyse univariée OR (IC 95%)	Analyse multivariée ORa (IC 95%)
Homme, n(%)	33 (75)	67 (74)	0.945	1.03 (0.45-2.36)	
Age, moyenne+/- ET	33 +/- 2.1	33 +/-1.4	0.916	1.00 (0.97-1.03)	
Séjour dans une zone à risque					
<i>Aucun risque, n(%)</i>	8 (18)	54 (60)	<0.001	Réf	
<i>Risque bas MDR, n(%)</i>	9 (20)	26 (29)		2.33 (0.81-6.75)	
<i>Haut risque MDR, n(%)</i>	27 (61)	10 (11)		18.22 (6.45-51.47)	
Immigration dans les deux ans, n(%)	33 (75)	25(28)	<0.001	7.80 (3.42-17.77)	
Vie précaire, n(%)	30 (68)	23 (26)	<0.001	6.24 (2.83-13.78)	
SDF, n(%)	12 (27)	11 (12)	0.03	2.69 (1.08-6.73)	
Incarcération, n(%)	8 (18)	3 (3)	0.004	6.37 (1.60-25.39)	
Activité professionnelle, n(%)	12 (27)	50 (56)	0.002	0.30 (0.14-0.65)	
Nécessité d'un interprète, n(%)	26 (59)	5 (6)	<0.001	24.27 (8.21-71.75)	20.41 (5.52-75.52)
Toxicomanie, n(%)	10 (23)	6(7)	0.008	4.07 (1.37-12.08)	
Contage, n(%)	22 (51)	24 (27)	0.005	2.88 (1.35-6.15)	4.88 (1.69-14.14)
Antécédent de tuberculose, n(%)	23 (52)	8 (9)	<0.001	11.23 (4.40-28.64)	7.80 (2.27-26.75)
Co-infection VIH	6 (14)	6 (7)	0.185	2.21 (0.67-7.30)	
Co-infection VHC	8 (18)	7 (8)	0.073	2.63 (0.89-7.81)	
Co-infection VHB	8 (18)	10 (11)	0.260	1.78 (0.65-4.88)	
Insuffisance rénale	2 (5)	1 (1)	0.207	4.24 (0.37-48.06)	
Insuffisance respiratoire	3 (7)	4 (4)	0.562	1.57 (0.34-7.36)	
Cirrhose	0	3 (3)	0.221	-	
Tabac	21 (48)	39 (43)	0.631	1.19 (0.58-2.46)	
Ethylisme	11 (25)	25 (28)	0.706	0.85 (0.37-1.95)	
Diabète	3 (7)	3 (3)	0.360	2.12 (0.41-10.97)	
Néoplasie dans l'année	2 (5)	3 (3)	0.728	1.38 (0.22-8.58)	
Corticothérapie	2 (5)	4 (4)	0.979	1.02 (0.18-5.82)	
Immunosuppresseur	2 (5)	4 (4)	0.979	1.02 (0.18-5.82)	
Autre déficit immunitaire	4 (9)	17 (19)	0.136	0.42 (0.13-1.35)	
BMI, moyenne+/- ET	19 +/-3	21 +/-4	0.916	0.90 (0.77-1.05)	

Figure 23: Caractéristiques épidémiologiques des cas et témoins et facteurs de risque.

En analyse univariée, l'immigration récente dans les deux ans sur le territoire français, les conditions de vie précaire (absence de domicile fixe, l'absence d'activité professionnelle, absence de logement stable), l'antécédent d'incarcération (dans les deux ans, en France ou dans le pays d'origine), l'antécédent de toxicomanie sont associés au diagnostic de résistance.

Le séjour dans une zone à risque, répond à une classification en trois zones : le haut risque est défini par la provenance d'un pays à forte incidence de cas MDR (Europe de l'Est dans notre étude), bas risque provenance d'une zone à incidence faible, et aucun risque en cas d'absence de séjour en zone à risque. Ce paramètre est également associé en analyse univariée au diagnostic de résistance dans notre travail.

En analyse multivariée, l'antécédent de tuberculose (OR = 7.80 (2.27-26.75)) avec un délai médian entre les deux diagnostics de tuberculose de 24 mois pour le groupe MDR) et la notion de contagé (OR= 4.88 (1.69-14.14)) sont associés à l'existence de multirésistance.

Lors de la prise en charge des patients la nécessité d'un recours à un interprète est associée également au diagnostic de multirésistance.

2.3.2. Pays d'origine :

Les pays de naissance des cas de tuberculoses MDR sont en majorité en Europe de l'EST (Géorgie, Russie et Arménie) puis en France, Afrique et Asie (Fig. 24 et 25).

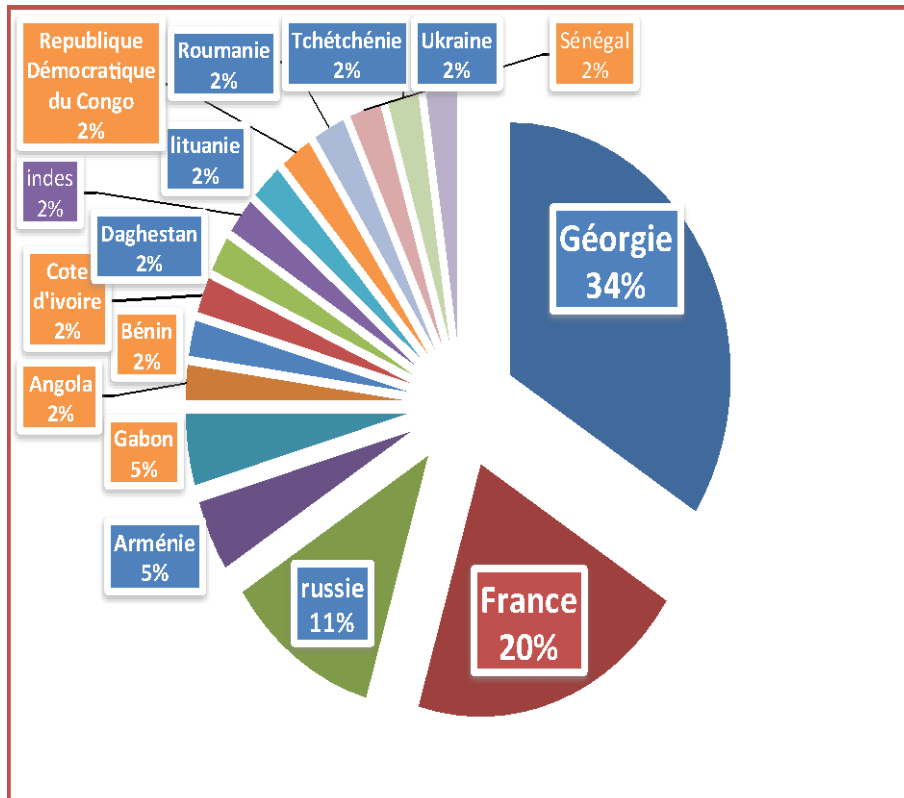


Figure 24 : Pays de naissance des cas de tuberculoses résistantes en pourcentage

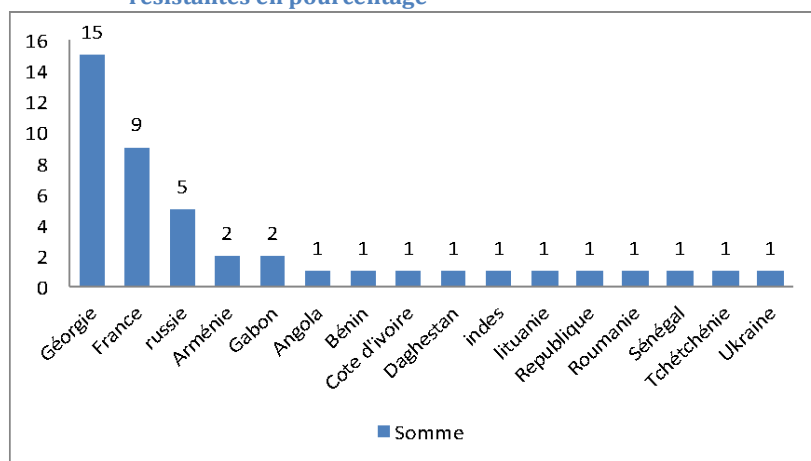


Figure 25 : Détail du nombre de cas par pays de naissance.

En comparaison, les pays de naissance des témoins porteurs de tuberculoses sensibles sont majoritairement en France puis d'Europe de l'Est, Afrique et Asie (Fig. 26 et 27).

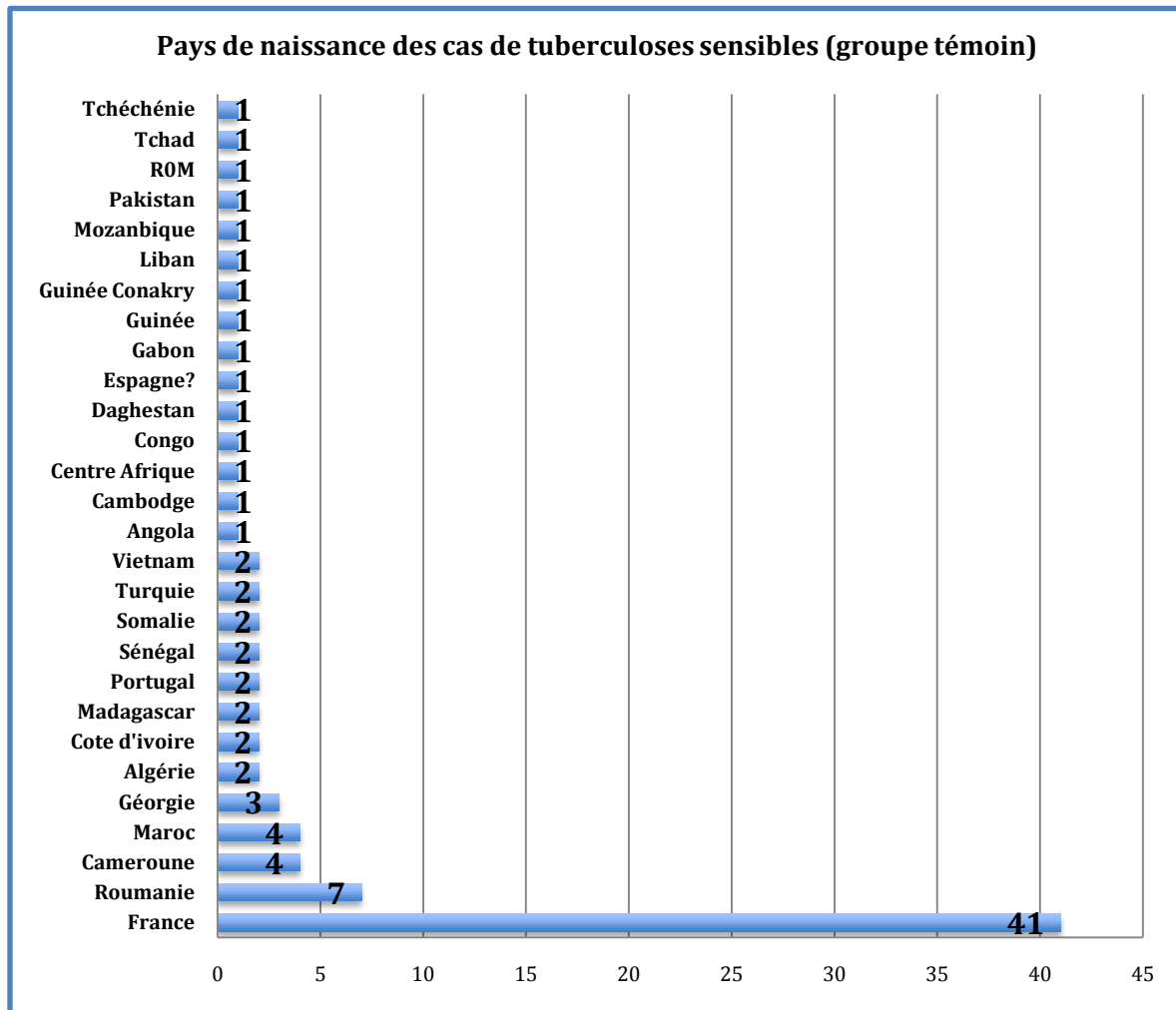


Figure 26 : Pays de naissance des cas témoins de tuberculoses sensibles.

Ainsi les patients porteurs de tuberculoses MDR et XDR sont majoritairement originaires d'Europe de l'EST dans 61% des cas et seulement 19% des cas dans la cohorte de témoins porteurs de tuberculoses sensibles.

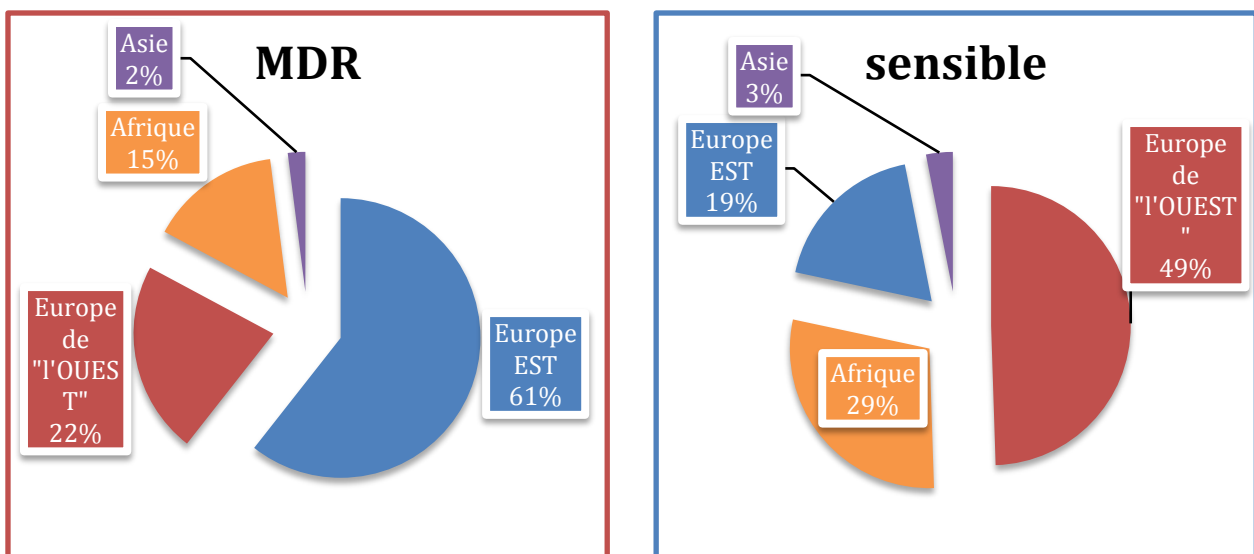


Figure 27 : Pays de naissance des cas MDR (à gauche) et des témoins (à droite), regroupement par zone géographique

type	Sensible	MDR/XDR	p	OR	IC95%
Cas autochtones	66 (73,3%)	10 (22,7%)	< 0,0001	9,35	(4,012-21,79)

Figure 28 : Comparaison du caractère autochtone de la tuberculose (contage probable et développé en France) en fonction de son niveau de résistance.

Les cas de tuberculoses dites autochtones, c'est à dire contractées sur le territoire, sont de 22,7% et 73,5% des cas pour les tuberculoses multirésistantes et sensibles (Fig. 28).

2.3.3. Résistances primaires ou secondaires en fonction du pays d'origine chez les patients porteurs de tuberculoses MDR :

L'analyse des cas MDR permet de préciser les caractéristiques des patients en fonction du caractère primaire ou secondaire de leurs résistances.

Dans le cas des résistances primaires, les patients sont en majorité originaires de Russie (n= 5) et France (n= 5) (fig. 29 et 30).

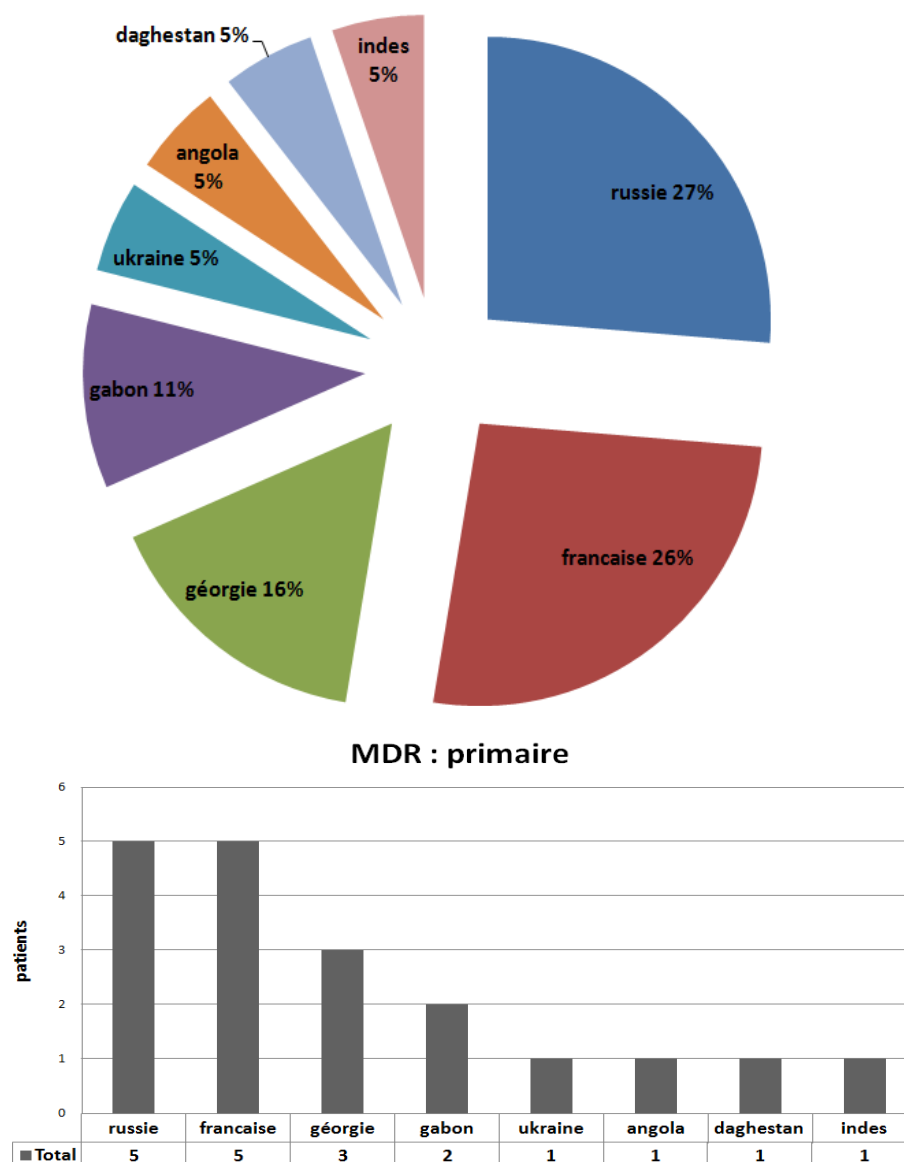
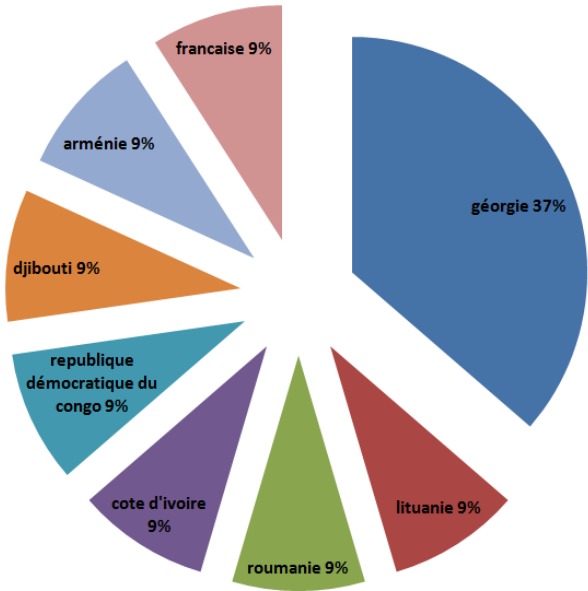


Figure 29 et 30 : Détail des pays de naissance des formes de tuberculoses MDR primaire. Répartition graphique en pourcentage à gauche, détail des effectifs à droite.

Pour les cas de résistances secondaires (fig. 31 et 32), le nombre de patients nés en France (n= 1) est plus minoritaire. Le pays le plus pourvoyeur de résistances secondaires est la Géorgie (n= 4).



MDR : secondaire

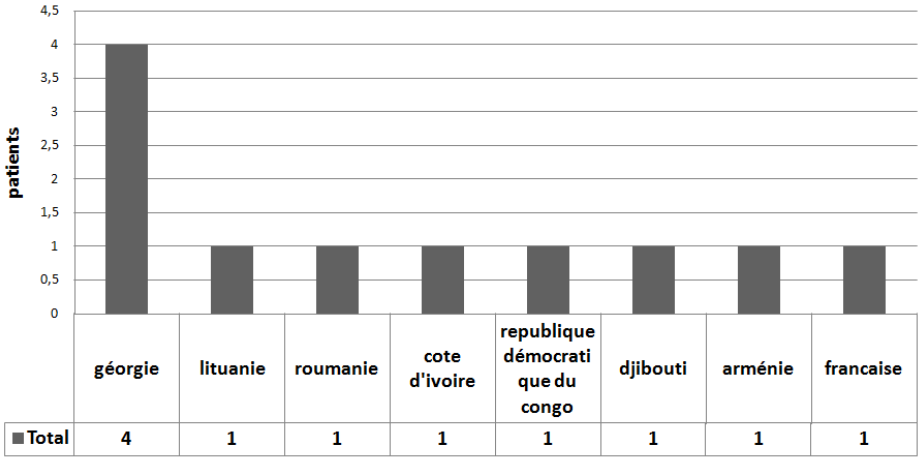


Figure 31 et 32 : Détail des pays de naissance des formes de tuberculoses MDR secondaires.
 2. Répartition graphique en pourcentage (figure du haut), détail des effectifs (figure du bas).

2.3.5. Délais d'arrivée sur le territoire français :

Le délai d'arrivée en France, après un retour de zone à risque ou en cas de première arrivée sur le territoire est en médiane de 2,5 semaines (1-33) pour les patients porteurs de tuberculoses MDR et de 1 semaine pour les XDR (1-2) et de 109 semaines (27,3 – 327,8) pour les tuberculoses sensibles (fig. 33).

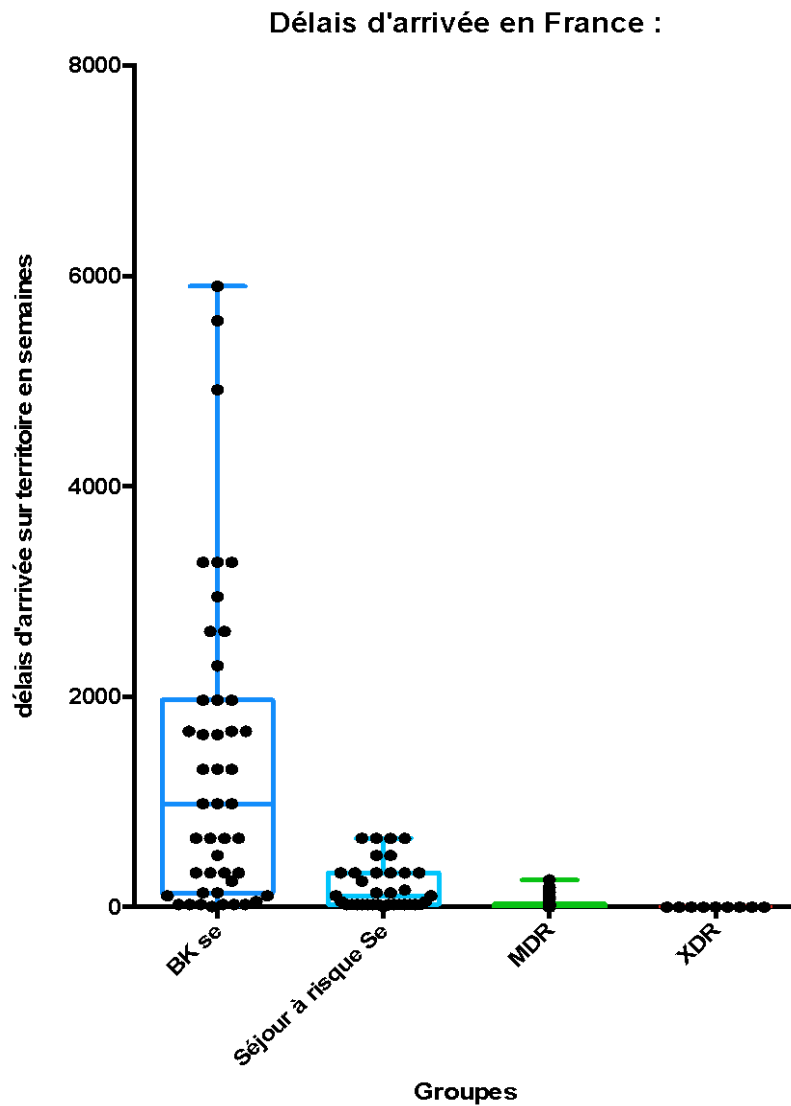


Figure 33 : délais d'arrivée sur le territoire français en fonction du niveau de résistance à gauche, comparaison du pourcentage de cas et témoins arrivés sur le territoire français en fonction du temps à droite.

2.3.5.1. Antécédents de Tuberculose et résistances secondaires :

En cas d'antécédent de tuberculose, Le délai médian entre le premier épisode et l'épisode actuel est de 4,5 mois (1-82,25) pour les Tuberculoses restant sensibles (n=8) et de 13 mois (6-168) pour les tuberculoses MDR (n=16) et 36 mois (24-72) pour les formes XDR (n=7) (sans différences statistiquement significatives entre les groupes).

La première forme de tuberculose est pulmonaire dans 87%(n =21/23) des tuberculoses MDR et XDR secondaire et 87,5% (n =7/8) pour les témoins.

Dans 95% des cas (23 sur 23) il s'agit de traitements inappropriés (inobservance) et de possibles rechutes.

Antécédents de tuberculoses et niveau de résistance :

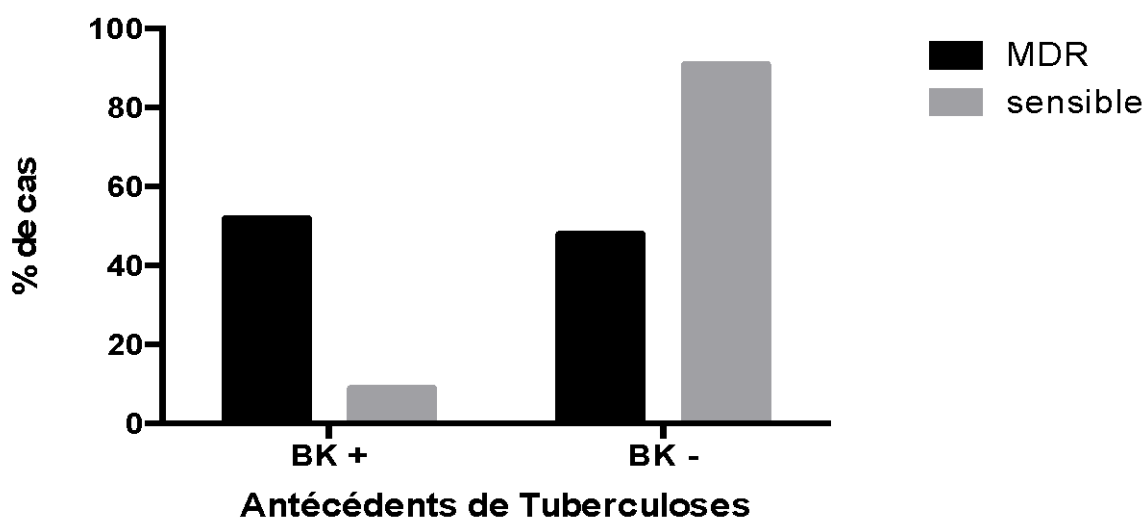
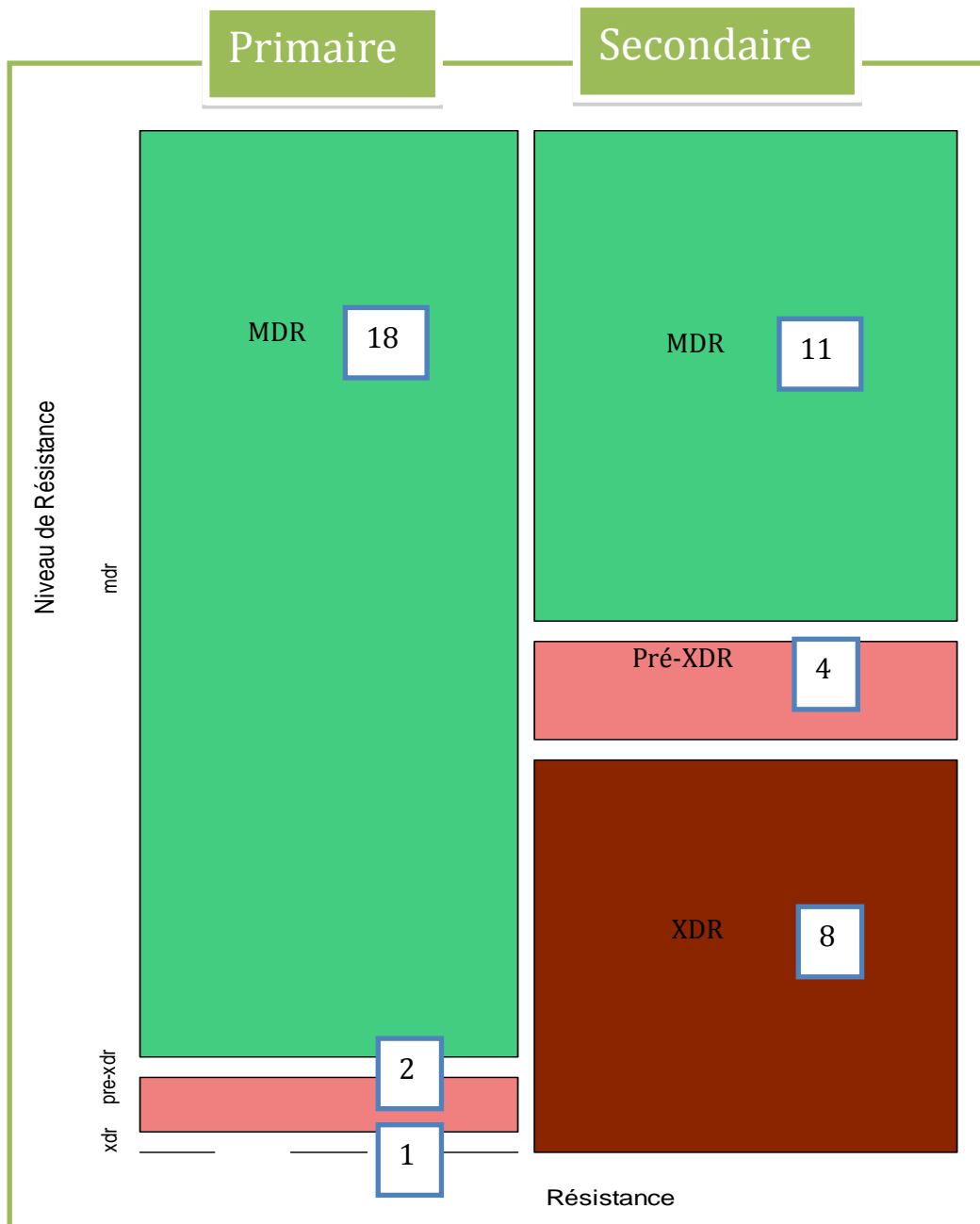


Figure 34 : Niveau de résistance et antécédents de tuberculoses.

Le niveau de résistance des souches identifiées (MDR, préXDR et XDR) est corrélé à l'exposition à un traitement au préalable (fig. 34 et 35).



	Sensible n:90	MDR n:44	p	OR	IC95%
R primaire	85 (94,5%)	21 (47,7%)	< 0,0001	18,62	(6,330-54,77)
R secondaire	5 (5,5%)	23 (52,3%)			

Figure 35: Niveau de résistance en fonction du caractère primaire ou secondaire des tuberculoses MDR (en haut), comparaison avec le groupe de tuberculoses sensibles (en bas) (pour les tuberculoses sensibles « R secondaire » correspond à une exposition antérieure à un traitement sans sélection de résistance en l'occurrence).

2.4. Présentations cliniques et modes diagnostics :

Les symptomatologies les plus présentes dans les deux groupes (fig.36 et 37) sont l'altération de l'état général (TB sensible : n :66/90 et TB résistante : n :29/44) avec une perte de poids de 7,5% en moyenne (sur 12 valeurs disponible) ainsi que la toux (TB sensible : n : 69/90 et TB résistante : n :29/44).

Les sueurs nocturnes et l'hyperthermie sont plus fréquemment retrouvées dans les formes sensibles (65,5%) que les formes multirésistantes (34,1%).

Les formes de tuberculoses avec défaillances d'organes sévères au diagnostic restent très minoritaires dans les deux groupes. Les formes avec dyspnée, sont respectivement dans 22,2% et 18,2% des cas, avec peu de formes graves sur le plan respiratoire d'emblée (1 SDRA dans le groupe MDR).

	Sensible (n :90)	MDR/XDR (n :44)	p	OR	IC 95%
AEG	66 (73,3%)	29 (65,9%)	0,4205		
Toux	69 (69%)	29 (65,9%)	0,2157		
Hyperthermie	52 (57,8%)	17 (38,6%)	0,044	0,4601	0,2201-0,9617
Sueurs nocturnes	59 (65,6%)	15 (34,1%)	0,0008	0,2718	0,1271- 0,5812
Hémoptysie	10 (11,1%)	9 (20,45%)	0,1876		
Dyspnée	20 (22,2%)	8 (18,2%)	0,6566		
Total	90	44			

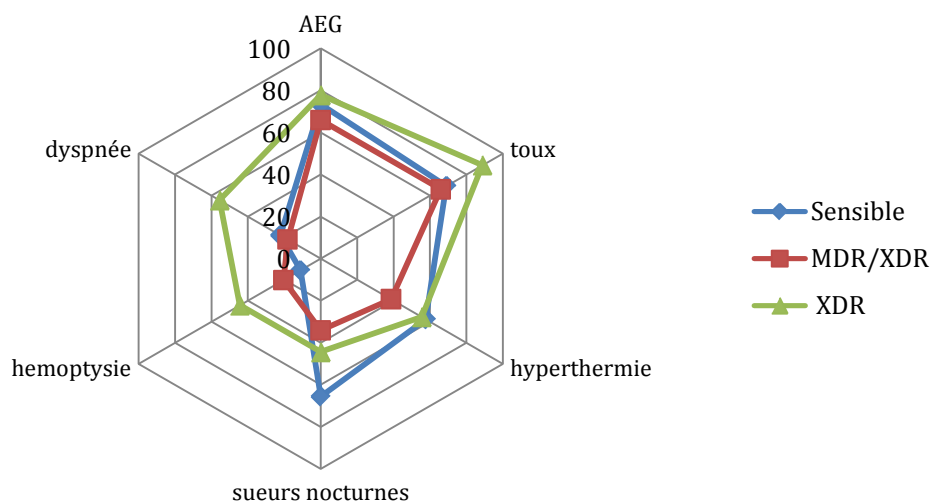


Figure 36 ,37 et 38 : comparaison des modes de présentations cliniques des tuberculoses sensibles, MDR et XDR (en haut) et présentation graphique (en bas) et analyse statistique tableau du bas.

	Sensible	MDR/XDR	<i>Dont XDR</i>	Total
AEG	66 (73,3%)	29 (65,9%)	7(77,70%)	95 (70,9%)
toux	69 (69%)	29 (65,9%)	8 (88,8%)	98 (73,1%)
hyperthermie	52 (57,8%)	17 (38,6%)	5 (55,5 %)	69 (51,5%)
sueurs nocturnes	59 (65,6%)	15 (34,1%)	4 (44,4%)	74 (55,2%)
hémoptysie	10 (11,1%)	9 (20,45%)	4 (44,4%)	19 (14,2%)
dyspnée	20 (22,2%)	8 (18,2%)	5 (55,5%)	28 (20,9%)
NB sur patient	90	44	9	134

Les anomalies radiologiques sont comparables au diagnostic des formes de tuberculoses sensible et MDR (fig. 39).

Anomalies radiographiques thoraciques :	sensible	MDR/XDR	P
aucune	8 (8,9%)	4 (9%)	0,1562
apicale	23 (25,6%)	16 (36,4%)	0,2267
excavé	34 (37,8%)	15 (34%)	0,707
épanchement pleural	9 (10%)	2 (4,5%)	0,339
Miliaire	5 (5,6%)	1 (2,3%)	0,6632
atteinte bilatérale	2 (2,2%)	3 (6,8%)	0,3304

Figure39 : Comparaison des modes de présentation radiologique (données issues de radiographies thoraciques standard et TDM lorsque réalisés).

2.5. Atteintes d'organes.

L'atteinte pulmonaire constitue la plus fréquente des localisations de tuberculoses dans 87,8 % et 90,9 % des cas pour les formes sensibles et résistantes de tuberculoses.

La répartition des localisations des tuberculoses sont identiques dans les formes sensibles et résistantes, hormis pour les formes digestives avec 13,3% des formes sensibles et 0% pour les formes MDR/XDR (fig. 40 et 41).

	Sensible	MDR	p	OR	IC 95
Pulmonaire	79 (87,8%)	40 (90,9%)	0,7728		
Adénopathie	29 (32,2%)	11 (25%)	0,4281		
Ostéoarticulaire	2 (2,2%)	4 (9%)	0,0903		
Neurologique	2 (2,2%)	0%	1		
Urologique	3 (3,3%)	0%	0,5506		
Digestive	12 (13,3%)	0%	0,0087	14,17	(IC : 0,8188-245,3)
cardiaque	4(4,4%)	1 (2,27%)	1		

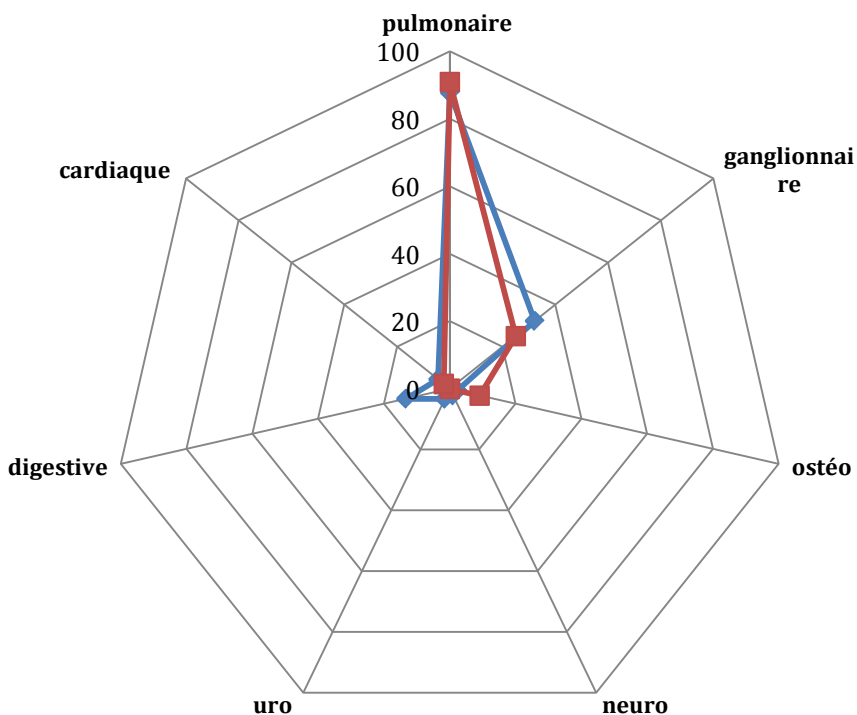


Figure 40 et 41 : Comparaison des atteintes d'organes entre tuberculoses MDR et groupe témoin sensible, détail par pourcentage (en haut) et représentation graphique (à droite) sensible en bleu et MDR en rouge.

Quatre vingt douze pourcent des patients atteints de tuberculoses sensibles présentent une anomalie radiologique et 48,8% sont bacillifères. En comparaison, 59% des patients MDR/XDR sont bacillifères et ils présentent des anomalies radiologiques dans 79,5% des cas.

Ce sont les BK crachats dans les deux groupes qui ont permis dans plus de 50% des cas de poser le diagnostic (fig. 42).

	Patients n(%)	RP anomalies	Examen direct +
Sensible	90	83 (92,2%)	44 (48,8%)
Crachats	55 (61,1%)	55	41
Tubage	5 (5,6%)	5	1
LBA	11 (12,2%)	11	1
Biopsie	19 (21,1%)	12	1
MDR/XDR	44	35 (79,5%)	26 (59%)
Crachat	22 (50%)	19	18
Tubage	9 (20,4%)	9	6
LBA	2 (4,5%)	2	1
Piège	2 (4,5%)	2	1
NR	9	3	0
Total	134	118	70

Figure 42 : détail du type de prélèvements positif en culture et au direct en fonction du niveau de résistance et de la présence d'anomalies radiologiques.

2.6. Niveau de résistance :

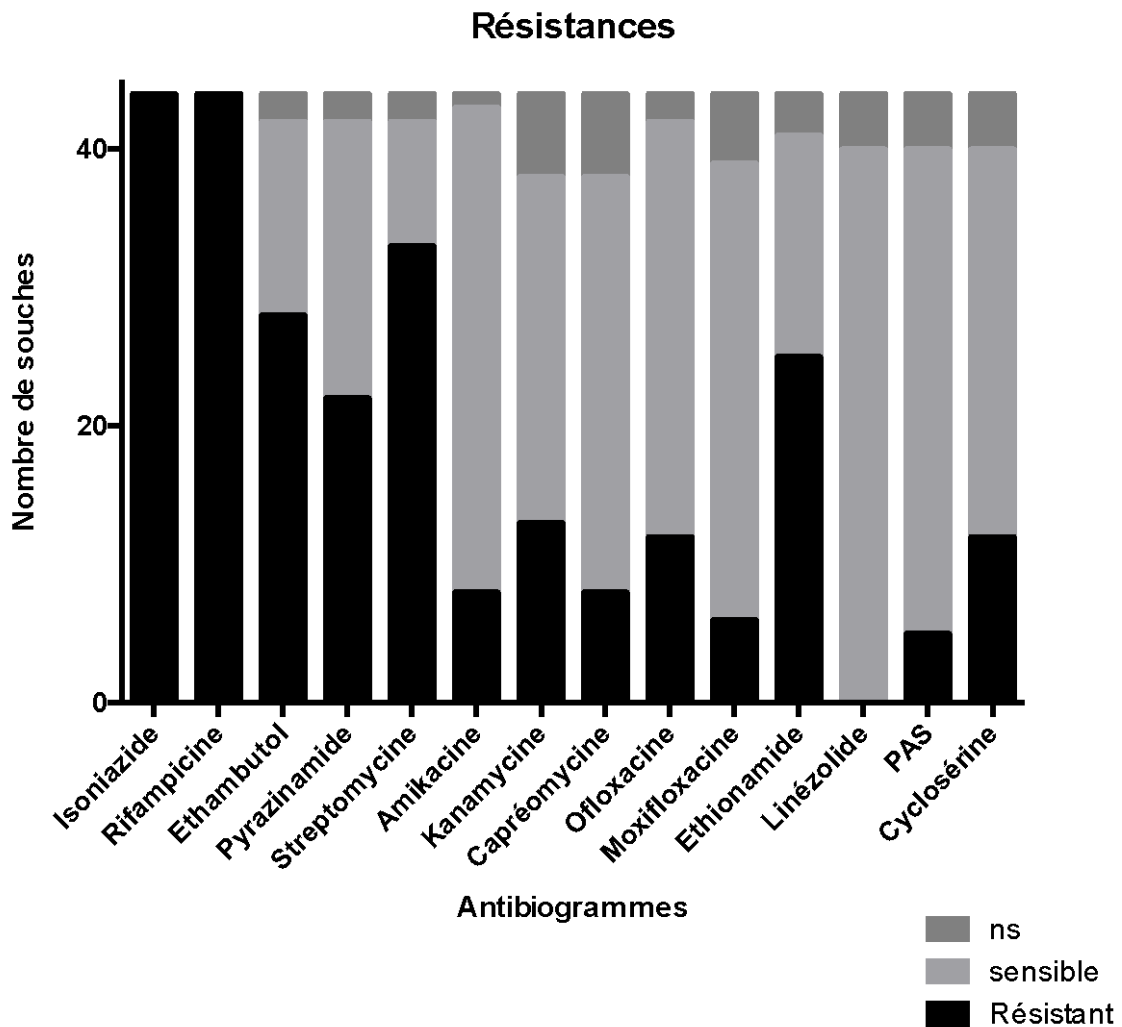
L'ensemble des patients du groupe MDR/XDR présente (par définition) une résistance à la rifampicine et l'isoniazide.

Par ordre de fréquence décroissante les antibiotiques les plus sujets à résistance sont la Streptomycine, l'Ethionamide, l'Ethambutol, la Pyrazinamide (fig. 43 et 44).

A un niveau moindre, sont retrouvées des résistances à l'ofloxacine et la cyclosérine.

Les antibiotiques les moins touchés par l'émergence de résistances dans notre étude sont l'amikacine, la moxifloxacine et le linezolid.

Les antibiotiques moins usuels n'ont pas été testés (bédaquilline et clofazimine).



	Résistant	Sensible	NR
Isoniazide	44 (100%)	0	0
Rifampicine	44(100%)	0	0
Ethambutol	28(63,6%)	14(31,8%)	2(4,6%)
Pyrazinamide	22(50%)	20(45,5%)	2(4,6%)
Streptomycine	33(75%)	9(20,5%)	2(4,6%)
Amikacine	8(18,2%)	35(79,6%)	1(2,3%)
Kanamycine	13(29,5%)	25(56,8%)	6(13,6%)
Capréomycine	8(18,2%)	30(68,2%)	6(13,6%)
Ofloxacine	12(27,3%)	30(68,2%)	2(4,6%)
Moxifloxacine	6(13,6%)	33(75%)	5(11,4%)
Ethionamide	25(56,8%)	16(36,4%)	3(6,8%)
Linézolide	0	40(90,9%)	4(9,1%)
PAS	5(11,4%)	35(79,6%)	4(9,1%)
Cyclosérine	12(27,3%)	28(63,6%)	4(9,1%)

Figure 43 et 44 : Analyse du profil de résistance des souches de tuberculose MDR de nos cas (figure du haut) et détail en pourcentage et chiffre (tableau du bas).

En comparaison pour le groupe de tuberculoses sensibles (fig. 45), la majorité des patients n'ont jamais été exposés à un traitement antituberculeux dans 94,4% (n :85) des cas (forme dite primaire). L'analyse du profil de résistance globale de ce groupe retrouve 11% de résistance à la Streptomycine et 3,3% à l'Isoniazide. Les autres agents antituberculeux de première ligne sont systématiquement efficaces.

Étiquettes de lignes	INH	RMP	ETH	PZA	STM	total
Primaire	3 (3,3%)	0%	0%	0%	9 (10%)	85 (94,4%)
Secondaire	0	0	0	0	1 (1,1%)	5 (5,5%)
Total	3 (3,3%)	0%	0%	0%	10 (11,1%)	90

Figure 45 : détail des résistances des souches de *M.tuberculosis* du groupe témoin non MDR.

2.7. Prise en charge thérapeutique et issue clinique.

La durée moyenne de séjour hospitalier des patients porteurs de MDR est de 91,6 jours pour 1,8 hospitalisations par patient et de 17 jours pour les patients porteurs de tuberculoses sensibles.

La durée de traitement des tuberculoses sensibles (fig. 46) est dans 82% des cas de 6 mois (n : 71), dans 12% des cas de 9 mois (n : 10) et rarement de 12 mois (n : 5). La durée de traitement effectif dans le cas des MDR/XDR (fig. 47), est plus prolongée, en moyenne 472,31 jours.

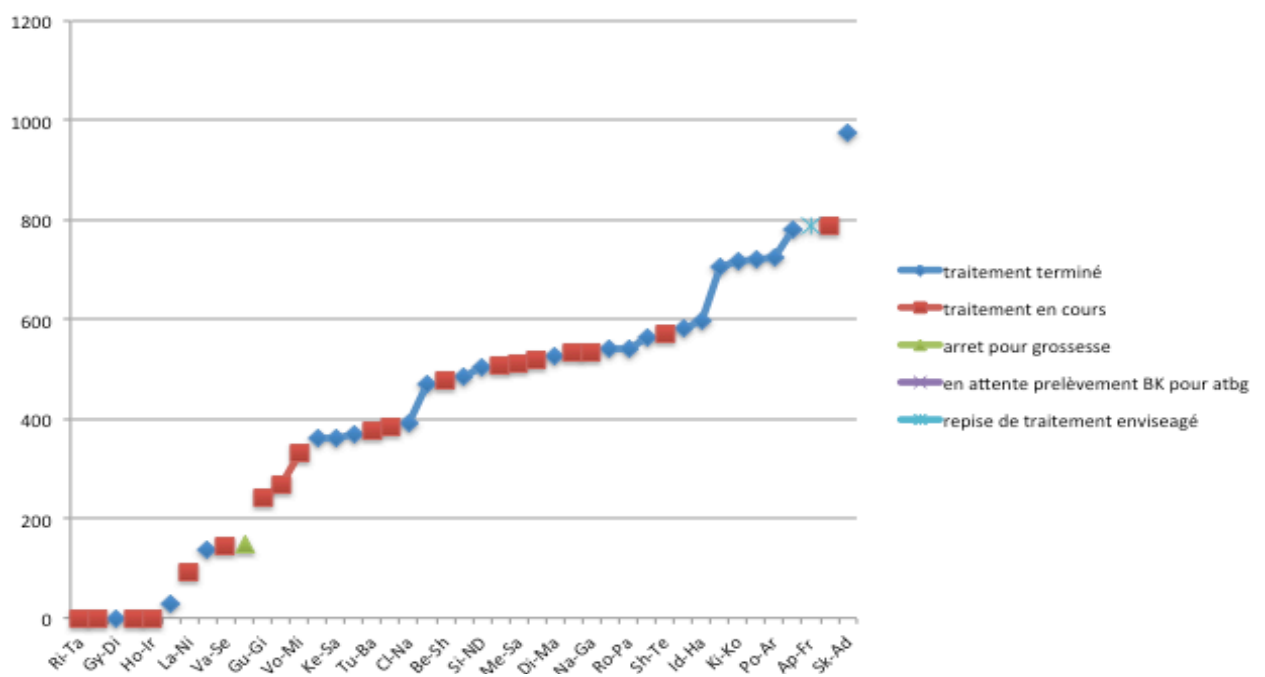
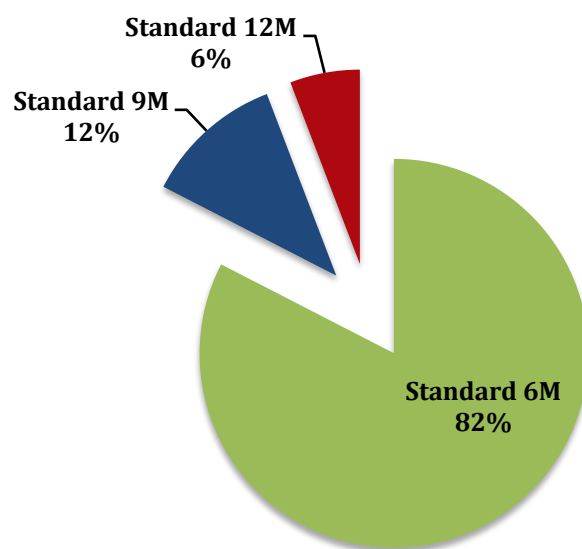


Figure 46 et 47 : Durée de traitement antituberculeux du groupe des tuberculoses sensibles (figure du haut) détails de la durée de traitement en jours par cas MDR, avec détails de la phase de traitement (figure du bas).

2.8. Evolution sous traitement.

Le nombre de décès constatés dans chaque groupe est de 2.

Dans le groupe MDR/XDR ils sont imputables à la tuberculose (et son traitement) avec un SDRA et une acidose lactique sous Linézolide.

Dans le groupe des tuberculoses sensibles les 2 décès constatés sont non imputables à la maladie ou son traitement, avec une hémorragie digestive chez un patient cirrhotique et un décès en lien avec une tumeur pulmonaire (fig. 48).

	Sensible (n :90)	MDR/XDR (N :44)	p	OR	IC
favorable	87 (96,6%)	33 (75%)	0,0003	9,667	2,535-36,86
Guérison	67 (74,4%)	17 (38,1%)	0,0001	4,627	2,142-9,992
stabilité sous traitement	84 (93,3%)	37 (84,1%)	0,1201	2,649	0,8326-8,426
En cours	20 (22,2%)	19 (43,2%)	0,0155	0,3759	0,1729-0,8173

Figure 48: Evolution des patients MDR et non MDR sous traitement.

2.8.1. Prise en charge thérapeutique :

Les stratégies d'initiation de traitements probabilistes de tuberculoses résistantes sont majoritaires (initiation d'une antibiothérapie prenant en compte une multirésistance avant obtention de l'antibiogramme complet) (n : 26 sur 44).

Les antibiotiques les plus utilisés pour la prise en charge des MDR sont l'amikacine et la moxifloxacine suivi de la PZA et ETH (fig. 49 et 50).

Pour les XDR, la moxifloxacine, le linézolide, le PAS et l'amikacine sont les plus fréquemment employés.

	MDR	XDR	Total
NB sur patient	35	9	44
Traitement probabiliste	19 (54,3%)	7 (77,8%)	26
Pyrazinamide	26 (74,3%)	5 (55,6%)	31
Ethambutol :	23 (65,7%)	4 (44,4%)	27
Amiklin	31 (88,8%)	7 (77,8%)	38
Capréomycine	3 (8,6%)	0%	3
Moxifloxacine	29 (82,9%)	9 (100%)	38
Levofloxacine	5 (14,3%)	0%	5
Ofloxacine	1 (2,9%)	0%	1
Ciprofloxacine	1 (2,9%)	0%	1
PAS	23 (65,7%)	8 (88,9%)	31
Cyclosérine	18 (51,4%)	7 (77,8%)	25
Ethionamide	11 (31,4%)	4 (44,4%)	15
Linezolide	20 (57,1%)	8 (88,9%)	28
Tienam	3 (8,6%)	7 (77,9%)	10
Augmentin	3 (8,6%)	7 (77,8%)	10
TMC 207	5 (14,3%)	5 (55,6%)	10
Corticothérapie	2 (5,7%)	1 (11,1%)	3

Figure 49 : détails des traitements antituberculeux utilisés chez les patients MDR et XDR (tableau du haut) et détail de la ligne thérapeutique au cours de laquelle ils sont utilisés.

Effets indésirables :

Quatre vingt trois pourcentdes patients traités pour une tuberculose sensible ne présentent pas d'effets indésirables dus aux traitements.

Seul 29,5% des patients MDR traités restent indemnes d'effets indésirables imputables aux traitements.

Les effets secondaires mineurs n'entraînant pas de modifications thérapeutiques (grade inférieur à 3, échelle CTAE 4.0) (1) sont respectivement de 13,3% et 50% chez les tuberculoses sensibles et MDR.Pour les effets secondaires nécessitant une modification thérapeutique (2) les tauxontrespectivement de 3,3% versus 13,6% (grade supérieur à 3) (fig. 50).

EI	Sensible	Résistantes	p	OR	IC 95
0	75 (83,3%)	13 (29,5%)	< 0,0001	11,92	5,082-27,97
1	12 (13,3%)	22 (50%)	< 0,0001	0,1538	0,06589-0,3592
2	3 (3,3%)	6 (13,6%)	0,0585	0,2184	0,05186-0,9196
ND		3 (6,8%)			
Total	90	44			

Figure 50: Effets indésirables imputables aux traitements dans chaque groupe, (0) sans effet indésirable, (1) effets indésirables n'entraînant pas de modifications thérapeutiques, (2) effets indésirables nécessitant une modification thérapeutique, ND non documenté.

2.8.2. Détail des effets indésirables :comparaison de la toxicité du traitement antituberculeux lors du traitement des tuberculoses sensibles et MDR/XDR.

Les perturbations du bilan hépatique sont plus souvent observées au cours des traitements des formes résistantes avec respectivement 9,3%et 4,4% pour les formes sensibles.

Il en est de même pour la toxicité ophtalmologique attribuable à l'éthambutol avec 14,3% de NORB pour le groupe MDR/XDR versus 1,1% dans le groupe sensible (fig. 51).

	Sensible	MDR/XDR	p	OR	IC 95
Cytolyse	4 (4,4%)	3 (9,3%)	0,6832	0,6357	0,1359-2,974
Douleur abdominale	2 (2,2%)	1 (3,1%)	1	0,9773	0,08616-11,09
NORB	1 (1,1%)	4 (14,3%)	0,0398	0,1124	0,01216-1,038

Figure 51: Comparaison du détail des toxicités induites par le traitement antituberculeux dans le groupe MDR et le groupe témoin non MDR.

3. Discussion :

3.1. Recrutement des patients : villes et services.

Les villes ayant pu inclure le plus de patients au sein du GERICCO sont principalement les villes de transit migratoire.

Dans notre travail, les services prenant le plus fréquemment en charge les tuberculoses multirésistantes sont les services de maladies infectieuses.

Ce résultat est à prendre avec réserve, le recrutement des patients étant réalisé par le réseau des infectiologues du grand Ouest.

Dans ce sens, le questionnaire a également été adressé aux laboratoires de mycobactériologie des différents centres, afin de pouvoir recruter le maximum de patients.

Dans le cas de la prise en charge des tuberculoses sensibles, ce sont les services de pneumologie qui regroupent le plus de patients.

L'analyse des dossiers révèle que la prise en charge des tuberculoses pulmonaires était le plus fréquemment en pneumologie alors que les patients porteurs de tuberculoses sensibles avec atteinte extra pulmonaire associées sont plus fréquemment pris en charge dans les services de maladies infectieuses.

3.2. Evolution du nombre de cas.

Entre 2002 et 2013 nous observons une augmentation progressive du nombre de cas dans nos régions avec un maximum pour les MDR et les XDR en 2012.

A l'échelle nationale les données de l'InVS et du réseau CNR-MyRMA rapportent entre 1992 et 2010 un nombre de cas annuels de MDR compris entre 30 et 80 cas par an.

Les données épidémiologiques nationales concordent avec nos résultats, retrouvant une augmentation du nombre de cas avec un pic en 2012.

3.3. Facteurs de risques.

L'analyse des caractéristiques des patients porteurs de MDR dans notre étude, permet de conclure à une prédominance d'hommes à 75%, d'âge moyen de 33 ans au diagnostic. Ces paramètres sont inclus dans nos critères d'appariement, leur lien avec l'existence de résistance n'est donc pas analysable. Il s'agit d'un résultat concordant avec d'autres travaux validés(16) (17).

En se référant aux données de l'InV dans son recueil en 2010 des tuberculoses sensibles, l'âge médian des patients atteints de tuberculoses sensibles paraît plus élevé, de 44 ans touchant également principalement les hommes pour 60% des cas.

Les conditions socio-économiques semblent également associées au diagnostic de formes résistantes.

Dans notre travail, 27% des patients sont SDF (OR 2,69 (1,08-6,73)), ont connu une incarcération récente dans 18% des cas (OR 6,37 (1,6-25,39)), un antécédent de toxicomanie dans 23% des cas (OR 4,07 (1,37-12,08)).

Ces facteurs de risques sont plus couramment décrits dans les zones de fortes incidences de tuberculoses MDR (Europe de l'Est).

Notre population de cas MDR est majoritairement originaire d'Europe de l'Est (61%). De manière comparable à l'étude de Mdivani en Géorgie (14) nous retrouvons comme facteur de risque les antécédents d'incarcération, de toxicomanie, d'absence d'emploi.

Ces paramètres ne restent pas significatifs en analyse multivariée dans notre travail.

Comme pour Faustini (10), la séropositivité VIH ne constitue pas un facteur de risque en analyse multivariée.

Les autres paramètres de terrain et comorbidité des patients, telle que le statut sérologique VHC, VHB, l'insuffisance rénale, respiratoire, hépatique ou le contexte d'immunosuppression (médicamenteuse, néoplasique ou constitutionnelle) ne semblent pas associés à la présence d'une augmentation de niveau de résistance.

En analyse multivariée, les éléments associés à la présence de résistances sont l'antécédent de tuberculose en échec de traitement, la notion de contagion, et enfin la non connaissance du français (nécessité de la présence d'un interprète). Ces deux derniers points constituent des résultats plus originaux.

Ainsi, l'exposition à un traitement antérieur antituberculeux reste comme dans les études citées, un facteur de risque fort de diagnostic de souche MDR, surtout lorsqu'il est associé à la notion de séjour dans une zone à risque de transmission.

En analyse univariée, la présence de résistances est associée au séjour dans un pays à risque (OR 2,33 (0,81-6,75)) et haut risque de MDR (OR 18,22 (0,81-6,75)), et à une immigration récente (dans les deux ans (OR 7,80 (3,42-17,77))).

Les délais d'arrivée sur le territoire Français sont directement corrélés au niveau de résistance des souches, de 114 semaines dans le cas des formes sensibles à 1,12 semaine pour les XDR.

Dans notre étude, le délai moyen de diagnostic des formes secondaires de tuberculose MDR après le premier épisode de tuberculose est de 44 mois (le plus souvent pulmonaire avec dans 95% des cas, un échec thérapeutique en lien avec un traitement inapproprié ou mal suivi).

Au sein même des tuberculoses multirésistantes, le niveau de résistance des souches augmente avec l'exposition préalable à un traitement, les formes secondaires comprenant 8 sur les 9 cas de XDR et 4 sur les 6 cas de pré-XDR.

3.4. Pays d'origine et délais d'arrivée en France

La multirésistance est associée à une immigration récente sur le territoire, en particulier de pays d'Europe de l'EST dans 61% des cas (19% des patients avec tuberculoses sensibles).

Les patients porteurs de MDR primaires sont principalement originaires de Russie, puis d'origine Française. Les cas de résistances secondaires quant à elles, sont en majorité originaires d'Europe de l'Est (Géorgie, Lituanie et Roumanie).

La majorité des patients porteurs de résistances secondaires est originaire de pays d'Europe de l'Est, révélant la difficulté de prise en charge de ces patients dans leur pays d'origine.

Les pays de naissance des MDR primaires et secondaires correspondent aux zones géographiques identifiées par l'OMS comme étant des régions à forte incidence : l'Europe de l'Est.

L'Asie centrale est quant à elle peu représentée dans notre étude, s'agissant de pays d'immigration moins fréquente dans l'Ouest de la France.

L'immigration récente d'une zone à risque bien qu'elle reste un facteur de risque discuté dans l'étude de Faustini (10), est un résultat marquant dans notre étude.

Ce d'autant plus, que ce délai d'arrivée sur le territoire est court.

Ce délai semble corrélé au niveau de résistance, celui des souches XDR étant de moins de deux semaines.

Ce résultat révèle probablement un phénomène d'immigration à but thérapeutique.

3.5. Présentations cliniques et modes de diagnostic.

Les présentations cliniques des formes de tuberculoses sensibles et MDR semblent peu différer dans notre étude.

Les points d'appel cliniques pour la suspicion d'une tuberculose maladie restent dans plus d'un tiers des cas, l'altération de l'état général la toux et les sueurs nocturnes.

L'hyperthermie semble plus fréquente dans les cas de tuberculoses sensibles.

Les formes XDR semblent être plus sévères et symptomatiques à la phase diagnostique avec dyspnée, hémoptysie et toux.

Il s'agit, en effet, plus fréquemment de tuberculoses d'évolution plus ancienne avec parfois échec d'une première prise en charge thérapeutique.

Les atteintes d'organes ne semblent pas différentes entre les formes sensibles et multirésistantes, hormis le pourcentage d'atteintes digestives plus importantes dans la population sensible.

Près de 89% de l'ensemble des patients présentaient une atteinte pulmonaire, 87,8% dans les formes sensibles pour 90,9% pour les MDR.

Près de 80% des MDR présentent une anomalie radiologique avec globalement 48,8% d'examens directs positifs.

Dans l'étude de l'InVs sur l'année 2010, la présentation des tuberculoses sensibles est elle aussi majoritairement pulmonaire pour 73% des cas, 15% pleural et 12% extra-pulmonaire.

Nos résultats étant donc cohérents avec ces résultats.

3.6. Niveaux de résistance et traitements

Dans le groupe témoin, les résistances les plus fréquentes sont à la streptomycine pour 11,1% des cas et l'Isoniazide pour 3,3% des cas.

Sur la cohorte de patients (5187 cas) étudiés en 2010 en France la résistance primaire à l'INH (des tuberculoses non MDR) est de 5% et de 18% pour les formes secondaires.

Dans le groupe MDR, plus de la moitié des patients sont résistants (par ordre de fréquence) à la streptomycine (75%), l'éthambutol (63,6%), l'éthionamide (56,8%), la pyrazinamide (50%), puis plus de 20% pour la kanamycine (29,5%) l'Ofloxacine (27%), la cyclosérine (27,3%).

Les niveaux de résistance restaient faibles pour l'amikacine (18,2%), la moxifloxacine (13,6%) le PAS (11,4%) et le Linézolide avec 90,9% des souches sensibles.

Sur les données d'antibiogrammes, dans le cadre du traitement probabiliste des souches MDR, ce sont l'amikacine, la moxifloxacine le PAS et le linézolide qui semblent être les molécules les plus épargnées.

Les durées moyennes de séjour des patients porteurs de formes résistantes sont de 91,6 jours pour 472 jours de traitement au total.

La prise en charge des formes MDR est donc responsable d'une augmentation en moyenne de 5,3 fois du temps d'hospitalisation, en comparaison des tuberculoses sensibles.

Alors que la majorité (82%) des patients traités pour une forme sensible sont pendant 6 mois selon le schéma de traitement standard, les patients porteurs de souches MDR XDR sont traités en moyenne plus de 16 mois.

L'évolution est favorable pour les MDR sous traitement (et en fin de traitement) pour 75% des patients, et 96,6% des tuberculoses sensibles.

Les guérisons certaines sont respectivement de 38,1% et 74,4% pour les formes sensibles (22,2% et 43,2% étant toujours en cours de traitement au moment du recueil).

La prise en charge thérapeutique :

La première ligne de prise en charge des TB MDR/XDR comprenait en moyenne 5,6 agents antibiotiques.

Les antibiotiques les plus utilisés en première ligne étaient le pyrazinamide, l'éthambutol, l'amikacine, la moxifloxacine, comme recommandé par l'OMS.

Le linézolide est également largement utilisé en première ligne (23 sur 28 patients au total).

Le PAS et la cyclosérine étaient également fréquemment employés en première ligne.

Les effets indésirables :

Le taux d'effets indésirables liés au traitement de la tuberculose était comme attendu nettement en défaveur des formes résistantes.

L'alourdeur du traitement et sa durée, avec seulement 29,5% des patients sans aucun évènement (pour 83,3% chez les formes sensibles) explique ces résultats.

Cette différence reste significative pour les effets indésirables ayant nécessité une modification thérapeutique : respectivement 3,3% versus 13,6%.

Parmi les toxicités, les perturbations du bilan hépatique (4,4% versus 9,3%) et les intolérances ophtalmologiques (1,1% versus 14,3%) restent significativement majorées

lors de la prise en charge des formes multirésistantes, du fait du cumul des effets toxiques du pyrazinamide avec les fluoroquinolones pour la toxicité hépatique.

Les aminosides sont globalement bien tolérés avec 5,5% d'acouphènes et 5,5% de toxicités rénales (pas de mise en dialyse) malgré une utilisation prolongée de 292 jours en moyenne (médiane de 112 jours) dans notre étude.

La toxicité des fluoroquinolones est majoritairement rhumatologique dans 8,1% des cas avec peu d'effets indésirables graves.

Le PAS, la cyclosérine et l'Ethionamide sont bien tolérés avec des cas de dysthyroïdie dont l'imputabilité à l'un des traitements est parfois difficile à déterminer.

Les effets secondaires du linezolid sont préoccupants, seul 50% des patients traités n'ont pas présenté d'effets secondaires.

Parmi les effets secondaires, 21,4% ont présenté une toxicité neurologique (périphérique ou baisse d'acuité visuelle), 25% une toxicité hématologique, 7,1% une acidose lactique, dont un cas d'évolution dramatique.

L'imputabilité nette du linézolide reste discutable, il apparaît que son utilisation à forte dose et prolongée, s'accompagne d'une toxicité non négligeable malgré un profil de sensibilité des souches qui rend très pertinente son utilisation.

L'utilisation du linézolide à des doses plus réduites est actuellement à l'étude avec de bons résultats (158).

3.7. Limites de l'étude et perspectives

Il s'agit d'une étude rétrospective ne permettant pas d'assurer un recueil exhaustif de l'ensemble des cas survenus au cours de cette période.

La majorité des cas de tuberculoses MDR et XDR nécessitant pour leur prise en charge thérapeutique adaptée un traitement lourd et complexe, le recrutement par les services prenant en charge ces patients, permet de s'approcher probablement du nombre de cas total.

Par ailleurs le mode de recrutement dans l'étude incluait l'envoi d'une partie du questionnaire aux différents laboratoires de mycobactériologie des centres permettant d'identifier des cas pris en charge dans d'autres services.

Le recueil des données à partir d'un questionnaire ciblé expose au risque de biais d'information.

L'ensemble des données extraites ont donc fait l'objet d'une relecture de l'ensemble du dossier médical des cas afin de minimiser les pertes d'information.

L'étude cas – témoins nous permet d'évaluer la pertinence des caractéristiques de notre population de cas.

Le choix de l'appariement sur le sexe, l'âge et l'année au diagnostic ayant comme objectif de minimiser l'existence de biais liés à ces paramètres.

La population témoin choisie est issue d'un seul centre (Nantes).

Il s'agit du second centre participatif en termes de nombre de cas de tuberculose MDR.

Les caractéristiques du groupe témoin sont en concordance avec les résultats issus des études épidémiologiques réalisées à l'échelle nationale (InVS).

Il aurait été plus pertinent de pouvoir étudier l'ensemble de ces patients au sein d'une cohorte prospective, cependant la relative rareté des cas, rend difficile ce travail à l'échelle interrégionale.

4. Conclusion

Les tuberculoses multirésistantes sont à suspecter chez des patients de sexe masculin originaires de pays à haut risque de résistances (Europe de l'Est et Asie centrale), arrivés récemment sur le territoire français, avec contage récent ou antécédent d'échec de traitement préalable.

Les formes de tuberculoses les plus résistantes XDR sont quasi exclusivement secondaires à un échec de traitement et diagnostiquées chez des patients originaires de zones à fort risque, venus en France le plus souvent dans le cadre d'une immigration à but thérapeutique.

Les modes de présentations cliniques et diagnostiques de la tuberculose ne semblent pas pertinents pour identifier les formes résistantes.

Le délai d'obtention de l'antibiogramme complet des formes résistantes rend souvent nécessaire l'initiation d'un traitement probabiliste des patients, basé sur l'histoire du patients et ses antécédents de traitement, puis secondairement adapté aux données de l'antibiogramme final.

Les apports des tests de diagnostic rapide par PCR permettent une avancée évidente dans l'identification des cas et des conduites à tenir. Ils permettent de limiter le risque de prises en charge inadaptées et d'augmentation de résistances.

Cette stratégie permet avec le niveau de soins en cours en France, l'obtention d'un taux de stabilité sous traitement et de probable guérison semblant bon en comparaison avec des pays à forts risques.

Les associations thérapeutiques actuelles s'accompagnent d'une toxicité et nécessite une prise en charge en soins globale extrêmement lourde, rendant pertinente leurs réévaluations.

La durée notamment du traitement par aminoside est dans la majeure partie des cas inférieure à la durée recommandée dans notre étude avec un maintien d'efficacité, pouvant soulever la pertinence d'études de traitement plus court.

L'utilisation du Linézolide reste séduisante sur les données de résistances des souches, mais notre étude confirme la mauvaise tolérance globale de ce traitement.

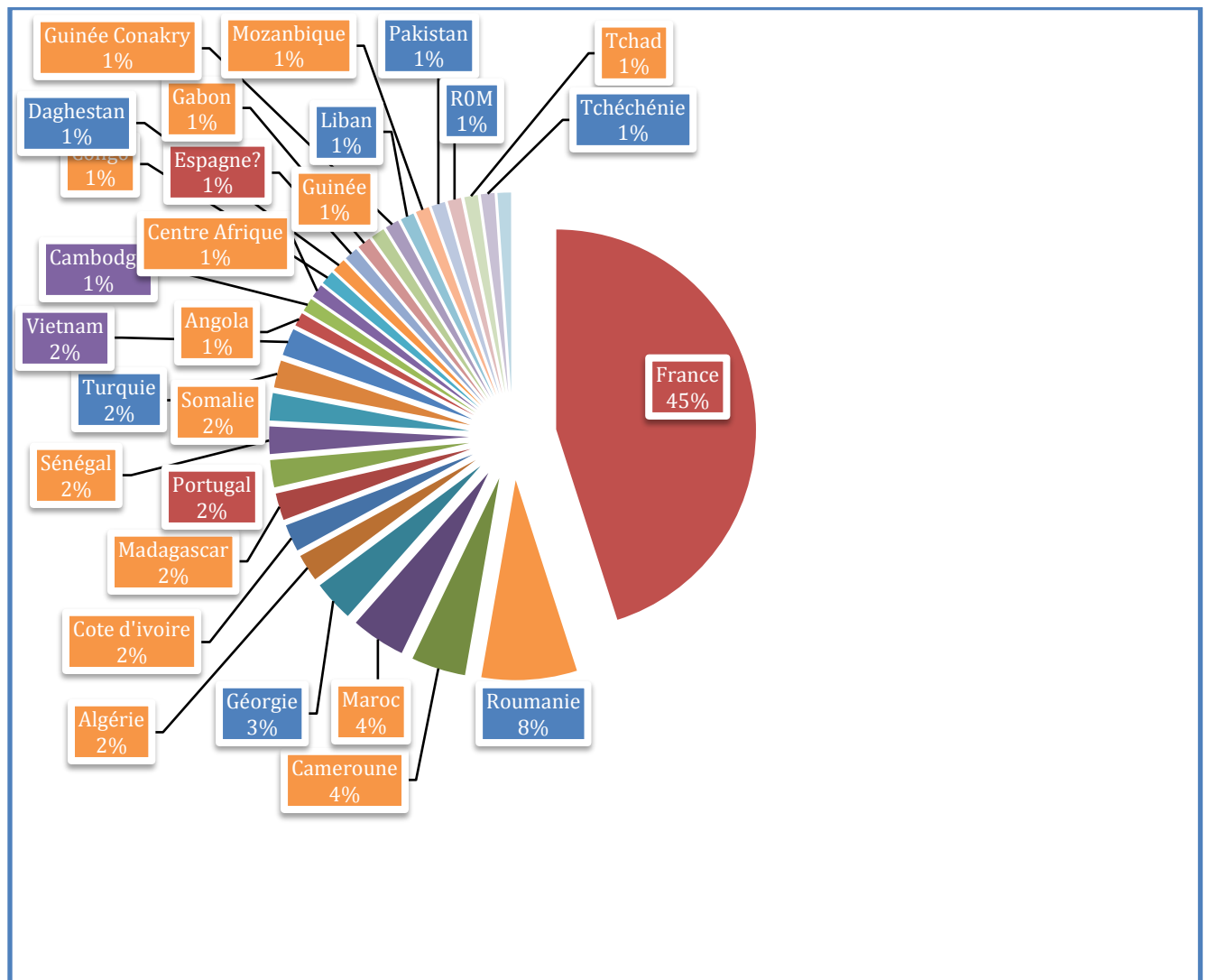
L'utilisation de dose plus réduite et d'agents de même mécanisme d'action, avec une meilleure tolérance sont des voies de recherche intéressantes.

Enfin, la problématique sociale de prise en charge de ces patients est centrale.

Il s'agit le plus souvent d'une population immigrée récemment, vivant dans des conditions de précarité compliquant la prise en charge et nécessitant une réflexion globale sur le mode de prise en charge le plus adapté, pour assurer à la fois une thérapeutique efficace et limiter le risque de diffusion des souches résistantes.

Annexes :

Détails des pays d'origines des cas porteurs de tuberculoses sensibles :



-Détails de la toxicité des traitements des MDR :

Le détail des toxicités par classe thérapeutique est présenté dans les tableaux suivants. Il est à remarquer que le Linézolide a fréquemment été source d'effets indésirables lors de son utilisation prolongée avec 25% de toxicité hématologique et 21,4% de toxicité neurologique, et un cas dramatique d'acidose lactique.

Moxifloxacine:	
Aucun EI	29 (78,4%)
Agranulocytose	1 (2,7%)
Douleurs articulaires	3 (8,1%)
Douleurs articulaires	1 (2,7%)
Hépatite	1 (2,7%)
QT long	1 (2,7%)
Troubles digestifs	1 (2,7%)
Patients sans moxifloxacine	7
IMIPENEME:	
Aucun EI	8 (80%)
diarrhée	1 (10%)
hépatite	1 (10%)
Patient sans imipenème	34
TMC :	
Aucuns EI	8 (80%)
diarrhée	1 (10%)
hépatite	1 (10%)
Patient sans TMC	34

AMIKACINE :	
Aucun EI	34 (89,5%)
acouphène	2 (5,5%)
Insuffisance rénale	2 (5,5%)
Patients sans Amikacine	6
LINEZOLIDE :	
EI	Somme
Aucun EI	14 (50%)
acidose lactique	2 (7,1%)
Hématologique	7 (25%)
Exanthème	1 (3,6%)
intolérance digestive	1 (3,6%)
Neuropathie (bav ou périphérique)	6 (21,4%)
Patient sans linézolide	16

1. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, Besra GS, Lee OY-C, Gernaey AM, et al. Detection and molecular characterization of 9,000-year-old Mycobacterium tuberculosis from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. *PloS One*. 2008;3(10):e3426.
2. Comas I, Coscolla M, Luo T, Borrell S, Holt KE, Kato-Maeda M, et al. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of Mycobacterium tuberculosis with modern humans. *Nat Genet*. oct 2013;45(10):1176- 82.
3. Nicklisch N, Maixner F, Ganslmeier R, Friederich S, Dresely V, Meller H, et al. Rib lesions in skeletons from early neolithic sites in Central Germany: on the trail of tuberculosis at the onset of agriculture. *Am J Phys Anthropol*. nov 2012;149(3):391- 404.
4. Gagneux S. Host-pathogen coevolution in human tuberculosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 19 mars 2012;367(1590):850- 9.
5. WHO | Global tuberculosis report 2013 [Internet]. WHO. [cité 9 juill 2014]. Disponible sur: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
6. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med*. 4 juin 1998;338(23):1641- 9.
7. Eurosurveillance Editorial Team. ECDC and WHO/Europe joint report on tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014;19(11).
8. Kim DH, Kim HJ, Park S-K, Kong S-J, Kim YS, Kim T-H, et al. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2010;182(1):113- 9.
9. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med*. 25 févr 1993;328(8):521- 6.
10. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. févr 2006;61(2):158- 63.
11. Wright A, Zignol M. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva: WHO, 2008 - Recherche Google [Internet]. [cité 29 sept 2014]. Disponible sur: https://www.google.fr/search?q=Wright+A%2C+Zignol+M.+Anti-tuberculosis+drug+resistance+in+the+world%3A+fourth+global+report.+Geneva%3A+WHO%2C+2008&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:fr:official&client=firefox-a&channel=sb&gfe_rd=cr&ei=8y4pVI7yEcjQ8ge7q4HYDQ
12. Cohen T, Colijn C, Wright A, Zignol M, Pym A, Murray M. Challenges in estimating the total burden of drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2008;177(12):1302- 6.
13. Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Jarlier V. Multidrug-resistant tuberculosis: eight years of surveillance in France. *Eur Respir J*. nov 2003;22(5):833- 7.
14. Mdivani N, Zangaladze E, Volkova N, Kourbatova E, Jibuti T, Shubladze N, et al. High prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in Georgia. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. nov 2008;12(6):635- 44.
15. Ulmasova DJ, Uzakova G, Tillyashayhov MN, Turaev L, van Gemert W, Hoffmann H, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Uzbekistan: results of a nationwide survey, 2010 to 2011. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2013;18(42).
16. Günther G, van Leth F, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D, et al. Multidrug-

- resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. *Emerg Infect Dis.* mars 2015;21(3):409- 16.
17. Schwoebel V, Decludt B, de Benoist AC, Haeghebaert S, Torrea G, Vincent V, et al. Multidrug resistant tuberculosis in France 1992-4: two case-control studies. *BMJ.* 5 sept 1998;317(7159):630- 1.
 18. Antunes ML, Aleixo-Dias J, Antunes AF, Pereira MF, Raymundo E, Rodrigues MF. Anti-tuberculosis drug resistance in Portugal. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* mars 2000;4(3):223- 31.
 19. Bernard C, Brossier F, Sougakoff W, Veziris N, Frechet-Jachym M, Metivier N, et al. A surge of MDR and XDR tuberculosis in France among patients born in the Former Soviet Union. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013;18(33):20555.
 20. Escudero E, Peña JM, Alvarez-Sala R, Vázquez JJ, Ortega A. Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection: success with individualised therapy. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* avr 2006;10(4):409- 14.
 21. Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* nov 1998;2(11):877- 84.
 22. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S, Medard F, el-Sadr W, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med.* 5 oct 1995;333(14):907- 11.
 23. Migliori GB, Lange C, Girardi E, Centis R, Besozzi G, Kliiman K, et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis? *Eur Respir J.* avr 2008;31(4):904- 5.
 24. Jeon CY, Hwang SH, Min JH, Prevots DR, Goldfeder LC, Lee H, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in South Korea: risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2008;46(1):42- 9.
 25. Migliori GB, Lange C, Centis R, Sotgiu G, Mütterlein R, Hoffmann H, et al. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J.* juin 2008;31(6):1155- 9.
 26. Hwang SS, Kim H-R, Kim HJ, Kim MJ, Lee SM, Yoo C-G, et al. Impact of resistance to first-line and injectable drugs on treatment outcomes in MDR-TB. *Eur Respir J.* mars 2009;33(3):581- 5.
 27. Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* août 1999;160(2):587- 93.
 28. Uffredi M-L, Truffot-Pernot C, Dautzenberg B, Renard M, Jarlier V, Robert J. An intervention programme for the management of multidrug-resistant tuberculosis in France. *Int J Antimicrob Agents.* avr 2007;29(4):434- 9.
 29. Guglielmetti L, Dû DL, Jachym M, Henry B, Martin D, Caumes E, et al. Compassionate Use of Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Interim Analysis of a French Cohort. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2015;60(2):188- 94.
 30. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mars 2009;9(3):153- 61.
 31. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an

- individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med.* 2012;9(8):e1001300.
32. Bastard M, Sanchez-Padilla E, Hewison C, Hayrapetyan A, Khurkhumal S, Varaine F, et al. Effects of treatment interruption patterns on treatment success among patients with multidrug-resistant tuberculosis in armenia and abkhazia. *J Infect Dis.* 15 mai 2015;211(10):1607- 15.
 33. Harshey RM, Ramakrishnan T. Rate of ribonucleic acid chain growth in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *J Bacteriol.* févr 1977;129(2):616- 22.
 34. Shinnick TM, Good RC. Mycobacterial taxonomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* nov 1994;13(11):884- 901.
 35. Gangadharam PR, Droubi AJ. Identification of mycobacteria by smear examination of the culture. *Tubercle.* juin 1981;62(2):123- 7.
 36. Bonard D, Msellati P, Rigouts L, Combe P, Coulibaly D, Coulibaly IM, et al. What is the meaning of repeated isolation of *Mycobacterium africanum*? *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* déc 2000;4(12):1176- 80.
 37. O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tuber Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* août 1995;76 Suppl 1:1- 46.
 38. Prodinger WM, Eigentler A, Allerberger F, Schönbauer M, Glawischnig W. Infection of red deer, cattle, and humans with *Mycobacterium bovis* subsp. *caprae* in western Austria. *J Clin Microbiol.* juin 2002;40(6):2270- 2.
 39. Fabre M, Hauck Y, Soler C, Koeck J-L, van Ingen J, van Soolingen D, et al. Molecular characteristics of « *Mycobacterium canettii* » the smooth *Mycobacterium tuberculosis* bacilli. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* déc 2010;10(8):1165- 73.
 40. Koeck J-L, Fabre M, Simon F, Daffé M, Garnotel E, Matan AB, et al. Clinical characteristics of the smooth tubercle bacilli « *Mycobacterium canettii* » infection suggest the existence of an environmental reservoir. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juill 2011;17(7):1013- 9.
 41. Garnier T, Eiglmeier K, Camus J-C, Medina N, Mansoor H, Pryor M, et al. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 24 juin 2003;100(13):7877- 82.
 42. Zuber B, Chami M, Houssin C, Dubochet J, Griffiths G, Daffé M. Direct visualization of the outer membrane of mycobacteria and corynebacteria in their native state. *J Bacteriol.* août 2008;190(16):5672- 80.
 43. Minnikin DE, Kremer L, Dover LG, Besra GS. The methyl-branched fortifications of *Mycobacterium tuberculosis*. *Chem Biol.* mai 2002;9(5):545- 53.
 44. Veziris N, Cambau E, Sougakoff W, Robert J, Jarlier V. [Resistance to antituberculous drugs]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* août 2005;12 Suppl 2:S102- 9.
 45. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte [Internet]. [cité 8 août 2015]. Disponible sur: [http%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com/gate2.inist.fr%2Fscience%2Farticle%2Fpii%2FS1638623X04000101](http://about.reader?url=http%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com/gate2.inist.fr%2Fscience%2Farticle%2Fpii%2FS1638623X04000101)
 46. Doherty TM. Immunotherapy for TB. *Immunotherapy.* juin 2012;4(6):629- 47.
 47. Dauendorffer J-N, Guillemin I, Aubry A, Truffot-Pernot C, Sougakoff W, Jarlier V, et al. Identification of mycobacterial species by PCR sequencing of quinolone resistance-determining regions of DNA gyrase genes. *J Clin Microbiol.* mars 2003;41(3):1311- 5.
 48. Jarlier V, Nikaido H. Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics. *FEMS Microbiol Lett.* 15 oct 1994;123(1-2):11- 8.
 49. Voladri RK, Lakey DL, Hennigan SH, Menzies BE, Edwards KM, Kernodle DS.

- Recombinant expression and characterization of the major beta-lactamase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 1998;42(6):1375- 81.
50. Aínsa JA, Pérez E, Pelicic V, Berthet FX, Gicquel B, Martín C. Aminoglycoside 2'-N-acetyltransferase genes are universally present in mycobacteria: characterization of the *aac(2')*-Ic gene from *Mycobacterium tuberculosis* and the *aac(2')*-Id gene from *Mycobacterium smegmatis*. *Mol Microbiol.* avr 1997;24(2):431- 41.
 51. Davies J. Antibiotic resistance in mycobacteria. *Novartis Found Symp.* 1998;217:195- 205; discussion 205- 8.
 52. Somoskovi A, Parsons LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Res.* 2001;2(3):164- 8.
 53. David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol.* nov 1970;20(5):810- 4.
 54. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tuber Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1998;79(1):3- 29.
 55. Burgos M, DeRiemer K, Small PM, Hopewell PC, Daley CL. Effect of drug resistance on the generation of secondary cases of tuberculosis. *J Infect Dis.* 15 déc 2003;188(12):1878- 84.
 56. Tounghousova OS, Caugant DA, Sandven P, Mariandyshev AO, Bjune G. Impact of drug resistance on fitness of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing genotype. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1 nov 2004;42(3):281- 90.
 57. Cohen T, Sommers B, Murray M. The effect of drug resistance on the fitness of *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Infect Dis.* janv 2003;3(1):13- 21.
 58. Maisnier-Patin S, Andersson DI. Adaptation to the deleterious effects of antimicrobial drug resistance mutations by compensatory evolution. *Res Microbiol.* juin 2004;155(5):360- 9.
 59. Gillespie SH. In Vitro Assessment of the Fitness of Resistant *M. tuberculosis* Bacteria by Competition Assay. *Methods Mol Med.* 2001;48:233- 6.
 60. Cohen T, Murray M. Modeling epidemics of multidrug-resistant *M. tuberculosis* of heterogeneous fitness. *Nat Med.* oct 2004;10(10):1117- 21.
 61. Bottger EC, Pletschette M, Andersson D. Drug resistance and fitness in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Infect Dis.* 1 mars 2005;191(5):823- 4; author reply 824.
 62. Sander P, Springer B, Prammananan T, Sturmfels A, Kappler M, Pletschette M, et al. Fitness cost of chromosomal drug resistance-conferring mutations. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2002;46(5):1204- 11.
 63. Stott H, Peto J, Stephens R, Fox W. An assessment of the carcinogenicity of isoniazid in patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* mars 1976;57(1):1- 15.
 64. Bernstein J, Lott WA, Steinberg BA, Yale HL. Chemotherapy of experimental tuberculosis. V. Isonicotinic acid hydrazide (nydrazid) and related compounds. *Am Rev Tuberc.* avr 1952;65(4):357- 64.
 65. Winder FG, Collins PB. Inhibition by isoniazid of synthesis of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Gen Microbiol.* sept 1970;63(1):41- 8.
 66. Takayama K, Schnoes HK, Armstrong EL, Boyle RW. Site of inhibitory action of isoniazid in the synthesis of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Lipid Res.* juill 1975;16(4):308- 17.
 67. Zhang Y, Young DB. Molecular mechanisms of isoniazid: a drug at the front line of tuberculosis control. *Trends Microbiol.* juin 1993;1(3):109- 13.

68. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, Balasubramanian V, Um KS, Wilson T, et al. *inhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 14 janv 1994;263(5144):227- 30.
69. Heym B, Alzari PM, Honoré N, Cole ST. Missense mutations in the catalase-peroxidase gene, *katG*, are associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol*. janv 1995;15(2):235- 45.
70. Slayden RA, Barry CE. The genetics and biochemistry of isoniazid resistance in *mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect Inst Pasteur*. mai 2000;2(6):659- 69.
71. Wengenack NL, Uhl JR, St Amand AL, Tomlinson AJ, Benson LM, Naylor S, et al. Recombinant *Mycobacterium tuberculosis* *KatG*(S315T) is a competent catalase-peroxidase with reduced activity toward isoniazid. *J Infect Dis*. sept 1997;176(3):722- 7.
72. Vilchèze C, Weisbrod TR, Chen B, Kremer L, Hazbón MH, Wang F, et al. Altered NADH/NAD⁺ ratio mediates coresistance to isoniazid and ethionamide in *mycobacteria*. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2005;49(2):708- 20.
73. Wehrli W, Knüsel F, Schmid K, Staehelin M. Interaction of rifamycin with bacterial RNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. oct 1968;61(2):667- 73.
74. McClure WR, Cech CL. On the mechanism of rifampicin inhibition of RNA synthesis. *J Biol Chem*. 25 déc 1978;253(24):8949- 56.
75. Levin ME, Hatfull GF. *Mycobacterium smegmatis* RNA polymerase: DNA supercoiling, action of rifampicin and mechanism of rifampicin resistance. *Mol Microbiol*. avr 1993;8(2):277- 85.
76. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Lond Engl*. 13 mars 1993;341(8846):647- 50.
77. Trivedi SS, Desai SG. Pyrazinamidase activity of *Mycobacterium tuberculosis*--a test of sensitivity to pyrazinamide. *Tubercle*. sept 1987;68(3):221- 4.
78. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in *tubercle bacillus*. *Nat Med*. juin 1996;2(6):662- 7.
79. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. juin 1980;121(6):939- 49.
80. Mikusová K, Slayden RA, Besra GS, Brennan PJ. Biogenesis of the mycobacterial cell wall and the site of action of ethambutol. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 1995;39(11):2484- 9.
81. Ramaswamy SV, Amin AG, Göksel S, Stager CE, Dou SJ, Sahly H El, et al. Molecular genetic analysis of nucleotide polymorphisms associated with ethambutol resistance in human isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2000;44(2):326- 36.
82. Sreevatsan S, Stockbauer KE, Pan X, Kreiswirth BN, Moghazeh SL, Jacobs WR, et al. Ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: critical role of *embB* mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. août 1997;41(8):1677- 81.
83. Davies J, Gorini L, Davis BD. Misreading of RNA codewords induced by aminoglycoside antibiotics. *Mol Pharmacol*. juill 1965;1(1):93- 106.
84. Finken M, Kirschner P, Meier A, Wrede A, Böttger EC. Molecular basis of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: alterations of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S ribosomal RNA pseudoknot. *Mol Microbiol*. sept 1993;9(6):1239- 46.
85. Alangaden GJ, Kreiswirth BN, Aouad A, Khetarpal M, Igno FR, Moghazeh SL, et al.

- Mechanism of resistance to amikacin and kanamycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 1998;42(5):1295- 7.
86. Suzuki Y, Katsukawa C, Tamaru A, Abe C, Makino M, Mizuguchi Y, et al. Detection of kanamycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by identifying mutations in the 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol.* mai 1998;36(5):1220- 5.
87. Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Molecular analysis of cross-resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2005;49(8):3192- 7.
88. Drlica K, Malik M. Fluoroquinolones: action and resistance. *Curr Top Med Chem.* 2003;3(3):249- 82.
89. Takiff HE, Salazar L, Guerrero C, Philipp W, Huang WM, Kreiswirth B, et al. Cloning and nucleotide sequence of *Mycobacterium tuberculosis gyrA* and *gyrB* genes and detection of quinolone resistance mutations. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 1994;38(4):773- 80.
90. Lehmann J. Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *Lancet Lond Engl.* 5 janv 1946;1(6384):15.
91. Rengarajan J, Sasseti CM, Naroditskaya V, Sloutsky A, Bloom BR, Rubin EJ. The folate pathway is a target for resistance to the drug para-aminosalicylic acid (PAS) in mycobacteria. *Mol Microbiol.* juill 2004;53(1):275- 82.
92. Rist N. [The antitubercular activity of ethionamide (alpha-ethylthioisonicotinamide or Th 1314). An experimental and clinical study]. *Bibl Tuberc.* 1960;15:69- 126.
93. Fraaije MW, Kamerbeek NM, Heidekamp AJ, Fortin R, Janssen DB. The prodrug activator EtaA from *Mycobacterium tuberculosis* is a Baeyer-Villiger monooxygenase. *J Biol Chem.* 30 janv 2004;279(5):3354- 60.
94. Morlock GP, Metchock B, Sikes D, Crawford JT, Cooksey RC. *ethA*, *inhA*, and *katG* loci of ethionamide-resistant clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2003;47(12):3799- 805.
95. García de Viedma D. Rapid detection of resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a review discussing molecular approaches. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mai 2003;9(5):349- 59.
96. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 9 sept 2010;363(11):1005- 15.
97. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD009593.
98. Jacobson KR, Theron D, Kendall EA, Franke MF, Barnard M, van Helden PD, et al. Implementation of genotype MTBDRplus reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* févr 2013;56(4):503- 8.
99. Van Rie A, Page-Shipp L, Mellet K, Scott L, Mkhwnazi M, Jong E, et al. Diagnostic accuracy and effectiveness of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of HIV-associated lymph node tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* nov 2013;32(11):1409- 15.
100. Lawn SD, Mwaba P, Bates M, Piatek A, Alexander H, Marais BJ, et al. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *Lancet Infect Dis.* avr 2013;13(4):349- 61.
101. Vadwai V, Boehme C, Nabeta P, Shetty A, Alland D, Rodrigues C. Xpert MTB/RIF: a

- new pillar in diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? *J Clin Microbiol.* juill 2011;49(7):2540- 5.
102. Feasey NA, Banada PP, Howson W, Sloan DJ, Mdolo A, Boehme C, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis from blood samples of HIV-infected adults confirms *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia as an indicator of poor prognosis. *J Clin Microbiol.* juill 2013;51(7):2311- 6.
 103. Lawn SD, Zumla AI. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis using the Xpert(®) MTB/RIF assay. *Expert Rev Anti Infect Ther.* juin 2012;10(6):631- 5.
 104. Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *N Engl J Med.* 6 sept 2012;367(10):931- 6.
 105. STREPTOMYCIN treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J.* 30 oct 1948;2(4582):769- 82.
 106. Crofton J, Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *Br Med J.* 11 déc 1948;2(4588):1009- 15.
 107. TREATMENT of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid; a Medical Research Council investigation. *Br Med J.* 11 nov 1950;2(4688):1073- 85.
 108. Fox W, Sutherland I, Daniels M. A five-year assessment of patients in a controlled trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis; report to the Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee of the Medical Research Council. *Q J Med.* juill 1954;23(91):347- 66.
 109. Selikoff IJ, Robitzek EH, Ornstein GG. Treatment of pulmonary tuberculosis with hydrazide derivatives of isonicotinic acid. *J Am Med Assoc.* 8 nov 1952;150(10):973- 80.
 110. Daniel TM. Rifampin--a major new chemotherapeutic agent for the treatment of tuberculosis. *N Engl J Med.* 13 mars 1969;280(11):615- 6.
 111. Vall-Spinosa A, Lester W, Moulding T, Davidson PT, McClatchy JK. Rifampin in the treatment of drug-resistant *mycobacterium tuberculosis* infections. *N Engl J Med.* 17 sept 1970;283(12):616- 21.
 112. Manten A, Van Wijngaarden LJ. Development of drug resistance to rifampicin. *Chemotherapy.* 1969;14(2):93- 100.
 113. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* oct 1999;3(10 Suppl 2):S231- 79.
 114. Crofton J. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Br Med J.* 27 juin 1959;1(5138):1610- 4.
 115. Crofton J. Sputum conversion and the metabolism of isoniazid. *Am Rev Tuberc.* mai 1958;77(5):869- 71.
 116. Controlled clinical trial of short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet.* 20 mai 1972;1(7760):1079- 85.
 117. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. Third East African/British Medical Research Council Study. *Tubercle.* juin 1980;61(2):59- 69.
 118. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet.* 2 oct 2004;364(9441):1244- 51.
 119. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirol Carlton Vic.* mai 2010;15(4):603- 22.
 120. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five

- years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ.* 1982;60(4):555- 64.
121. Cohn DL. Treatment of latent tuberculosis infection. *Semin Respir Infect.* déc 2003;18(4):249- 62.
122. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* oct 1999;3(10):847- 50.
123. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2005;40(5):670- 6.
124. Gordin FM, Cohn DL, Matts JP, Chaisson RE, O'Brien RJ, Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS, et al. Hepatotoxicity of rifampin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons: is it different than in HIV-uninfected persons? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 août 2004;39(4):561- 5.
125. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control.* 9 juin 2000;49(RR-6):1- 51.
126. Société de Pneumologie de Langue Française. [Management of tuberculosis in France: guidelines of the French Pulmonary Society]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. nov 2006;35(11 Pt 2):1751- 7.
127. Riley RL, Knight M, Middlebrook G. Ultraviolet susceptibility of BCG and virulent tubercle bacilli. *Am Rev Respir Dis.* avr 1976;113(4):413- 8.
128. Fortún J, Martín-Dávila P, Molina A, Navas E, Hermida JM, Cobo J, et al. Sputum conversion among patients with pulmonary tuberculosis: are there implications for removal of respiratory isolation? *J Antimicrob Chemother.* avr 2007;59(4):794- 8.
129. A study in Hong Kong to evaluate the role of pretreatment susceptibility tests in the selection of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Hong Kong Tuberculosis Treatment Services-British Medical Research Council Investigation. *Am Rev Respir Dis.* juill 1972;106(1):1- 22.
130. Canetti G, Grosset J. [Percentage of isoniazid-resistant and streptomycin-resistant variants in wild strains of *Mycobacterium tuberculosis* on Loewenstein-Jensen medium]. *Ann Inst Pasteur.* juill 1961;101:28- 46.
131. Iseman MD, Madsen LA. Drug-resistant tuberculosis. *Clin Chest Med.* sept 1989;10(3):341- 53.
132. Rabarijaona L, Boisier P, Ratsirahonana O, Razafinimanana J, Rakotomanana F, Ratsitorahina M, et al. Replacement of streptomycin by ethambutol in the intensive phase of tuberculosis treatment: no effect on compliance. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* janv 1999;3(1):42- 6.
133. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis. *N Engl J Med.* 7 sept 2014;
134. Botha FJ, Sirgel FA, Parkin DP, van de Wal BW, Donald PR, Mitchison DA. Early bactericidal activity of ethambutol, pyrazinamide and the fixed combination of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (Rifater) in patients with pulmonary tuberculosis. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* févr 1996;86(2):155- 8.
135. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* sept 2000;4(9):796- 806.
136. Dautzenberg B, Frechet-Jachym M, Maffre J-P, Cardot E, Grignet J-P. [When should

- standard treatment not be applied for the tuberculosis patient?]. *Rev Mal Respir.* juin 2004;21(3 Pt 2):S75- 97.
137. Bastian I, Colebunders R. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs.* oct 1999;58(4):633- 61.
138. Sirlgel FA, Donald PR, Odhiambo J, Githui W, Umapathy KC, Paramasivan CN, et al. A multicentre study of the early bactericidal activity of anti-tuberculosis drugs. *J Antimicrob Chemother.* juin 2000;45(6):859- 70.
139. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali RE, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* oct 2001;5(10):887- 93.
140. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Tuberculosis Trials Consortium. Lancet.* 29 mai 1999;353(9167):1843- 7.
141. Bodmer T, Zürcher G, Imboden P, Telenti A. Mutation position and type of substitution in the beta-subunit of the RNA polymerase influence in-vitro activity of rifamycins in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.* févr 1995;35(2):345- 8.
142. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control.* 20 juin 2003;52(RR-11):1- 77.
143. Moore M, Onorato IM, McCray E, Castro KG. Trends in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-1996. *JAMA.* 10 sept 1997;278(10):833- 7.
144. Roussel G, Brouet G, Canetti G. [Automatic data processing during a controlled therapeutic trial in multiple tuberculosis units (survey 6.9.12)]. *Rev Tuberc Pneumol (Paris).* juin 1972;36(4):573- 98.
145. Angel JH. BTA short-course chemotherapy studies. *Chest.* déc 1981;80(6):722- 4.
146. Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple-drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005435.
147. Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* janv 2006;10(1):19- 23.
148. Tattevin P. [Tuberculosis treatment in 2007]. *Médecine Mal Infect.* oct 2007;37(10):617- 28.
149. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med.* 21 août 2014;371(8):723- 32.
150. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 7 juin 2012;366(23):2151- 60.
151. Lewis JM, Sloan DJ. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:779- 91.
152. Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, Sherman DR, Arain TM, Langhorne MH, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature.* 22 juin 2000;405(6789):962- 6.
153. Manjunatha UH, Boshoff H, Dowd CS, Zhang L, Albert TJ, Norton JE, et al. Identification of a nitroimidazo-oxazine-specific protein involved in PA-824 resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10 janv 2006;103(2):431- 6.

154. Hugonnet J-E. [Efficient combination of clavulanate and beta-lactam antibiotics against extensively drug-resistant *M. tuberculosis*]. *Médecine Sci MS*. sept 2009;25(8-9):661-3.
155. Tang S, Yao L, Hao X, Liu Y, Zeng L, Liu G, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mai 2015;60(9):1361-7.
156. Aung KJM, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, et al. Successful « 9-month Bangladesh regimen » for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. oct 2014;18(10):1180-7.
157. Van Deun A, Salim MAH, Das APK, Bastian I, Portaels F. Results of a standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. mai 2004;8(5):560-7.
158. Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ, Wang R, Qin R, Wang J, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis*. avr 2015;7(4):603-15.

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis (e) 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 (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront 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 (e) et méprisé (e) si j'y manque.

NOM : Gaborit

PRENOM : Benjamin

**Titre de Thèse : Tuberculose MDR et XDR du grand Ouest :
Enquête multicentrique rétrospective sur les tuberculoses MDR et XDR du
grand Ouest de 2002 à 2013 : Comment identifier plus précocement les
patients à risques, pour quelle prise en charge ?**

RESUME

L'identification précoce des patients porteurs de tuberculoses multirésistantes est essentielle afin de limiter la transmission.

Notre objectif est d'identifier les facteurs de risque de diagnostic de souches MDR et XDR. Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique, avec analyse des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des cas, dans 9 centres de l'ouest de la France, entre 2002 et 2013. Les données ont été comparées (étude cas-témoin 1 pour 2) à une population de patients porteurs de tuberculoses sensibles traités au CHU de Nantes avec appariement sur le sexe, l'âge et l'année de diagnostic. Quarante quatre patients porteurs de tuberculoses multirésistantes (MDR n=35 et XDR n=9), ont été identifiés, et comparés à 90 témoins. Les cas avaient un âge moyen de 34 ans, étaient des hommes pour 76%, originaire dans 61% des cas (n=26) d'Europe de l'Est. Le délai d'arrivée en France était en médiane de 3 semaines. La prévalence de la séropositivité VIH était de 14% (n=6). Les souches XDR étaient le plus souvent secondaires (8/9), touchant des patients géorgiens. Les facteurs de risque identifiés étaient la notion de contagion, la non connaissance du français, et l'antécédent de tuberculose.

Les tuberculoses multirésistantes sont à suspecter chez des patients de sexe masculin originaires de pays d'Europe de l'est, arrivés récemment sur le territoire français, avec contagion récente ou antécédent d'échec de traitement préalable.

MOTS-CLES

Tuberculoses MDR, facteurs de risque, épidémiologie, traitement, étude cas-témoin.