

Des infections à mycobactéries

souvent résistantes

aux traitements

Les mycobactéries représentent la première cause d'infection bactérienne au cours de l'infection par le VIH. On distingue les mycobactéries du complexe tuberculosis ou bacilles de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis* et dans une moindre mesure *M. africanum*, *M. bonis*) et d'autres mycobactéries dites atypiques. Ces dernières sont des bacilles de l'environnement peu ou non pathogènes pour l'homme. Les mycobactéries ont la capacité de survivre et même de se multiplier dans les macrophages. Cette multiplication est favorisée par un déficit de l'immunité cellulaire. L'infection à VIH ne semble pas favoriser la lèpre dont l'incubation est trop longue. Les bacilles de la tuberculose, plus virulents que les mycobactéries atypiques, provoquent une infection plus précoce dans l'évolution de la maladie à VIH.

Tuberculose

L'épidémie d'infection par le VIH a contribué au réveil de l'endémie tuberculeuse dans le monde. La présentation de la tuberculose est volontiers atypique, souvent extrapulmonaire. Les règles générales de traitement ne sont pas modifiées, mais celui-ci est souvent mal toléré du fait de l'infection par le VIH. La mauvaise observance est la principale cause de rechute ou de sélection de mutants résistants. Les deux points cruciaux pour le contrôle de la tuberculose à l'heure du VIH sont un accès facile et gratuit des malades aux médicaments antituberculeux et une vérification de l'observance du traitement jusqu'à son terme.

Classiquement, la culture des bacilles de la tuberculose est longue, en moyenne trois à six semaines, et de nouvelles techniques sont en cours de

développement pour raccourcir ce délai. La principale technique de culture rapide développée actuellement est la méthode radiométrique Bactec, dont les inconvénients majeurs sont le coût et la pollution radioactive qu'elle entraîne; le développement d'automates capables d'effectuer la culture de *Mycobacterium tuberculosis* en quelques jours, utilisant une technologie non radioactive (infrarouges, ou autres...) serait tout à fait intéressant. La méthode Bactec est maintenant adaptée pour raccourcir les délais d'antibiogrammes. D'autres techniques d'antibiogramme rapide seraient donc primordiales.

Les traitements actuels de la tuberculose chez le patient infecté par le VIH reposent sur une poly-antibiothérapie. Le traitement de référence associe la rifampicine, le pyrazinamide et l'isoniazide. Les deux premiers médicaments sont actifs sur les BK intracellulaires dormants. Le problème est lié au fait que le traitement est long et que l'observance n'est pas bonne, comme en témoignent les nombreuses rechutes. Il existe des associations fixes de ces médicaments comprimés contenant rifampicine, pyrazinamide et isoniazide pour la phase d'attaque du traitement et comprimés contenant rifampicine et isoniazide pour la phase d'entretien. Les antituberculeux de secours sont

- l'éthionamide (plus commercialisée en France), la cyclosérine, la clofazimine et la capréomycine;
- l'amikacine;
- les nouvelles quinolones ofloxacin, sparfloxacin. Cette dernière se révèle un antituberculeux remarquable bien qu'il n'y ait pas encore eu d'étude clinique concernant la tuberculose;
- la rifabutine, active aussi sur les mycobactéries atypiques.

En matière de chimioprophylaxie courte de la tuberculose, le traitement de référence est l'isoniazide pendant 6 mois. Des études ont montré l'intérêt de traitements plus courts (2 ou 3 mois) reposant sur des associations qui améliorent considérablement l'observance. L'avenir serait dans l'association de rifapentine et d'isoniazide en une seule prise hebdomadaire.

Il semble indispensable pour les laboratoires pharmaceutiques de tester systématiquement l'activité antimycobactérienne des nouveaux antibiotiques en développement, surtout ceux appartenant à la famille des macrolides ou des quinolones.

En vue de raccourcir les durées du traitement antituberculeux, il serait intéressant de trouver un moyen d'éradiquer relativement rapidement les bacilles dormants, qui persistent avec un métabolisme ralenti dans les macrophages et qui échappent à l'action bactéricide des antibiotiques anti-tuberculeux. Des études sur le contrôle du stress oxydatif seraient intéressantes dans ce domaine.

Infections à mycobactéries atypiques

Les mycobactéries atypiques responsables d'infections au cours de l'infection à VIH sont essentiellement représentées par les mycobactéries du complexe avium incluant surtout l'espèce *Mycobacterium avium* et dans une moindre mesure *Mycobacterium intracellulare*. Ces mycobactéries sont des germes de l'environnement, peu virulents, responsables de l'infection tardive au cours du sida lorsque la concentration des lymphocytes CD4 est très diminuée. Là encore, des techniques de diagnostic rapide et d'antibiogramme rapide seraient très utiles. Jusqu'à une période récente, ces infections étaient peu accessibles au traitement car beaucoup de souches étaient peu ou pas sensibles aux antituberculeux classiques. Depuis quelques années, l'introduction de nouveaux macrolides du type de la clarithromycine a transformé l'activité thérapeutique. Le traitement actuel repose sur des associations incluant la clarithromycine souvent prescrite en association avec l'éthambutol et la clotazimine. Deux études récentes ont montré la bonne efficacité de cette triple association (May et coll., 1995; Shafran et coll., 1995). Les antibiotiques antimycobactériens de deuxième ligne sont la rifampicine, la ciprofloxacine ou l'amikacine. Là encore, il est important que toutes les nouvelles molécules provenant de l'industrie soient évaluées vis-à-vis des principales mycobactéries atypiques, car les molécules dont nous disposons à l'heure actuelle (y compris la clarithromycine) sont relativement peu bactéricides vis-à-vis de ces espèces.

La rifabutine est utilisée en traitement préventif chez les sujets infectés par le VIH présentant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm³. La rifampicine est également indiquée dans le traitement de différentes infections respiratoires et dans les infections cutanées bénignes.

BIBLIOGRAPHIE

- BENSON CA. Treatment of disseminated disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994, 18 Suppl 3: S237-S242
- BOTTGER EC, WALLACE RJ JR. Lack of rifabutin resistance with prophylaxis for disseminated *Mycobacterium avium* complex. *Lancet* 1994, 344: 8935, 1506-1507
- BROGDEN RN, FITTON A. Rifabutin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994, 47: 983-1009
- CO M JR. Treatment review. Rifabutin. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 1994, 5: 45-50
- DENIS M. Interleukin-12 (IL-12) augments cytolytic activity of natural killer cells toward *Mycobacterium tuberculosis*-infected human monocytes. *Cell Immunol* 1994, 156: 529-536
- FOSTER S, KELLY P. Use of thiacetazone. *Lancet* 1995, 345 8941: 62-63
- GROSSET J H. Assessment of new therapies for infection due to the *Mycobacterium avium* complex: appropriate use of in vitro and in vivo testing. *Clin Infect Dis* 1994, 18 Suppl 3: S233-S236

HEYM B, HONORE N, TRUFFOR-PERNOT C, BANERIEE A, SCHURRA C, JACOBS WR JR, VAN EMBDEN JD, GROSSET JH, COLE ST. Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study, see comments. *Lancet* 1994, 344,8918, 293-298

MAY T, BREL F, BEUSCART C, VINCENT V, PERRONNE C, SAINT-MARC T, DAUTZENBERG B, GROSSET J and the CURAVIUM Group. A French randomized open trial of 2 clarithromycin combination therapies for MAC bacteremia: first results. 35th *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, 17-20 September 1995, abstract LB-19.

PAPE JW, JEAN SS, HO JL, HARNER A, JOHNSON W D JR. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993, 342 8866: 268-272

REICHMAN LB, MCDONALD RJ, MANGURA BT. Rifabut in prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection. *N Engl J Med* 1994, 330: 437-438

SHAFRAN SD, SINGER J, PHILLIPS P and the Canadian MAC Study Group. The canadian randomized open-labeled trial of combination therapy for MAC bacteremia: final results. 35th *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco 17-20 September 1995, abstract LB-20