

Tuberculose et lèpre

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université caatholique de Louvain par les Prof. P. Tulkens et F. Van Bambeke
(quelques dias du Dr Vincent Le Moing, Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Montpellier)

LA TUBERCULOSE est une MALADIE CONTAGIEUSE ELLE SE TRANSMET PAR :

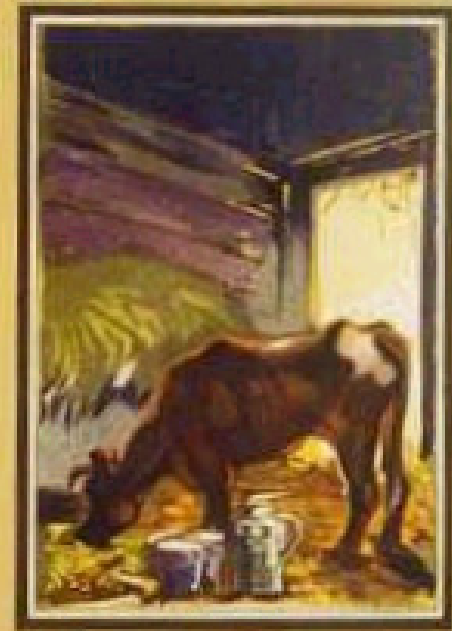
LA TOUX



LES EXPECTORATIONS



LE LAIT CONTAMINÉ



IL FAUT DONC { NE TOUSER QUE DERRIÈRE UN MOUCHOIR
CRACHER DANS UN CRACHOIR
SE DÉFIER DU LAIT CRU

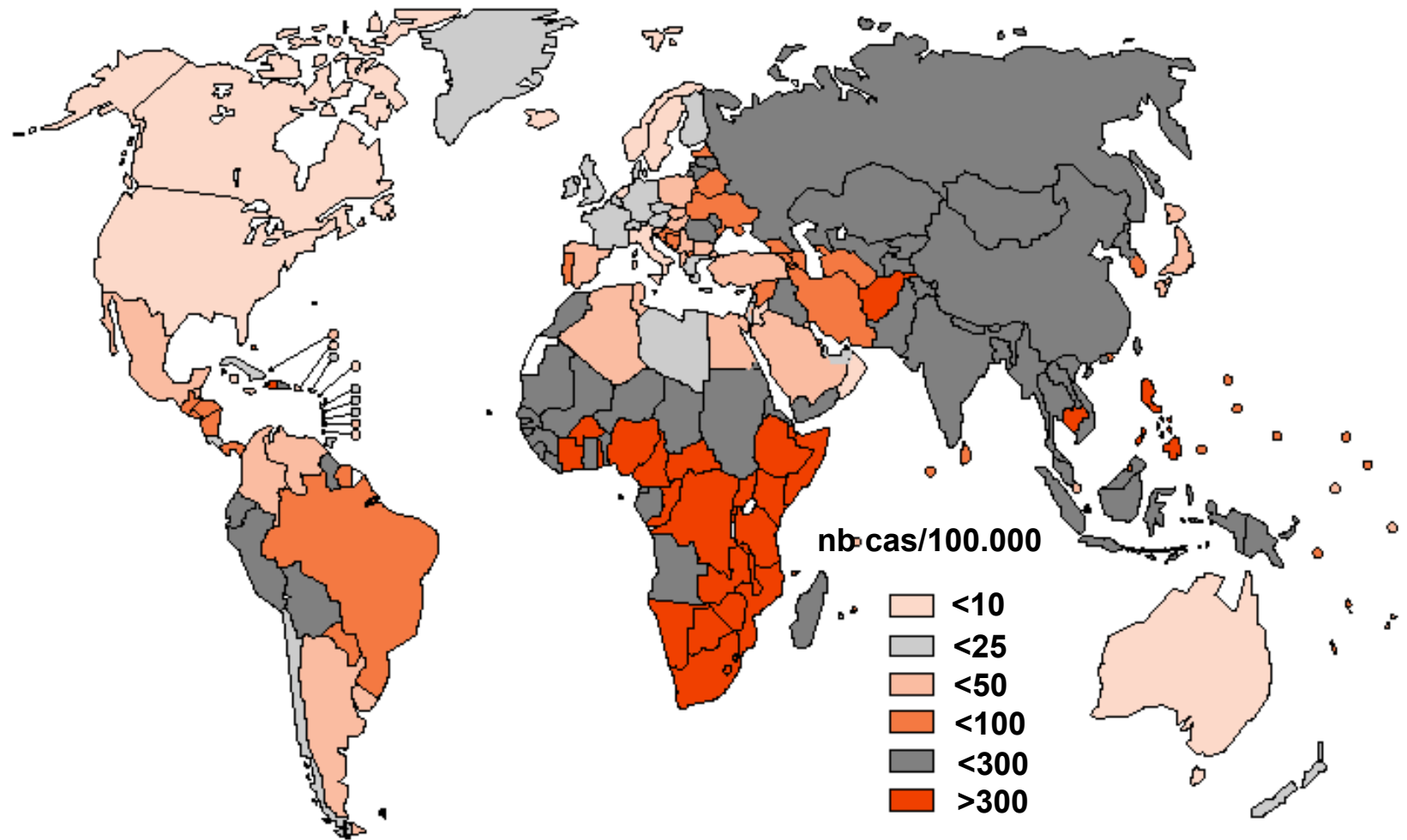


LIGUE NATIONALE BELGE CONTRE LA TUBERCULOSE

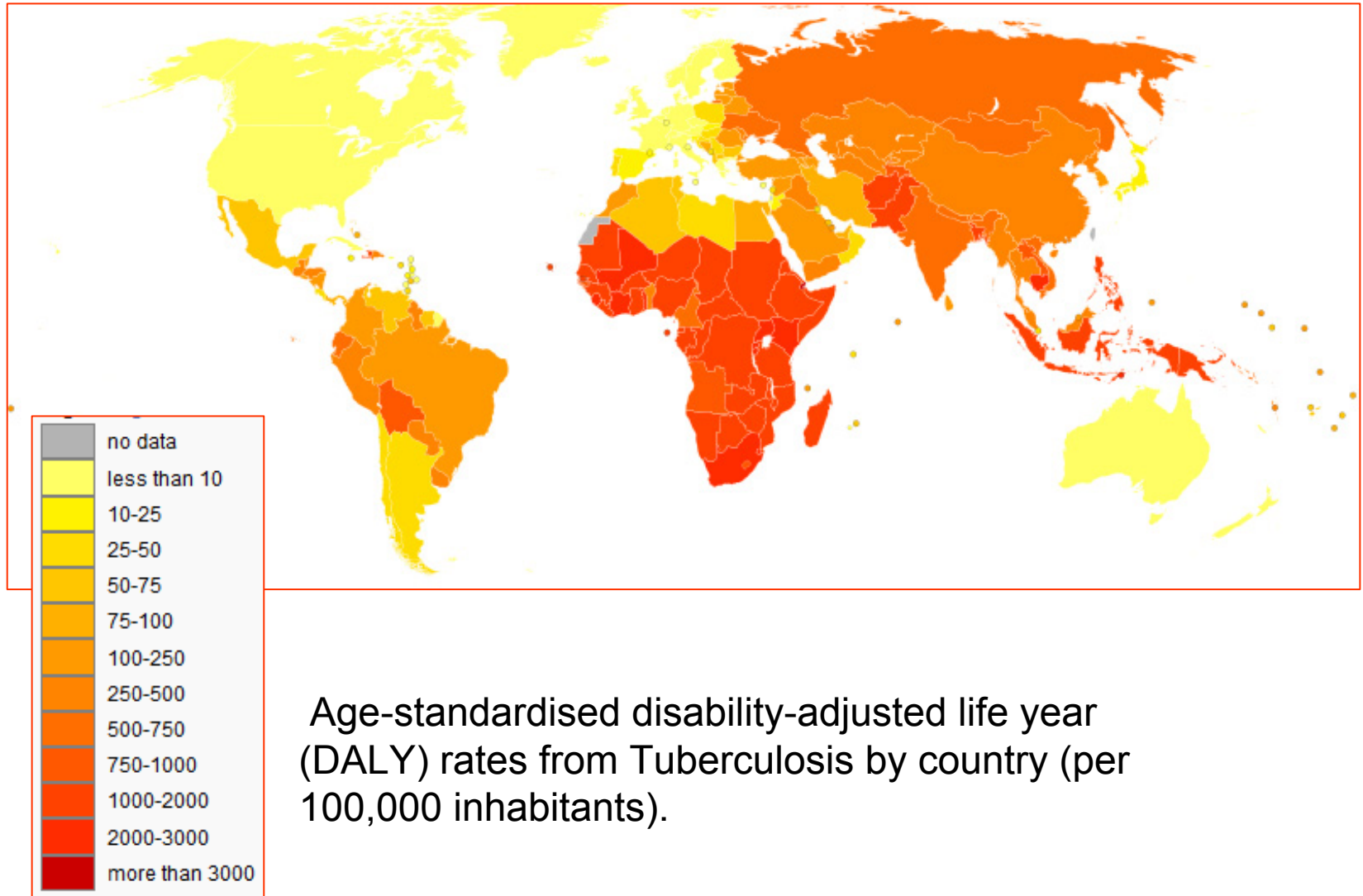
SECTION DE PROPHYLAXIE DE L'ŒUVRE NATIONALE BELGE DE DÉFENSE CONTRE LA TUBERCULOSE

Epidémiologie de la tuberculose

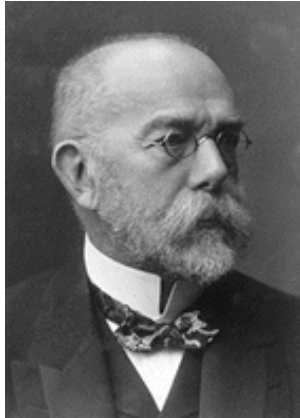
ESTIMATED TB INCIDENCE RATES, 2000



Morbidité de la tuberculose



Bacillus tuberculosis ou bacille de Koch



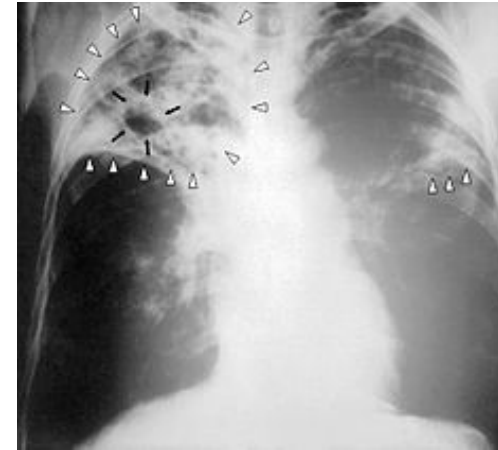
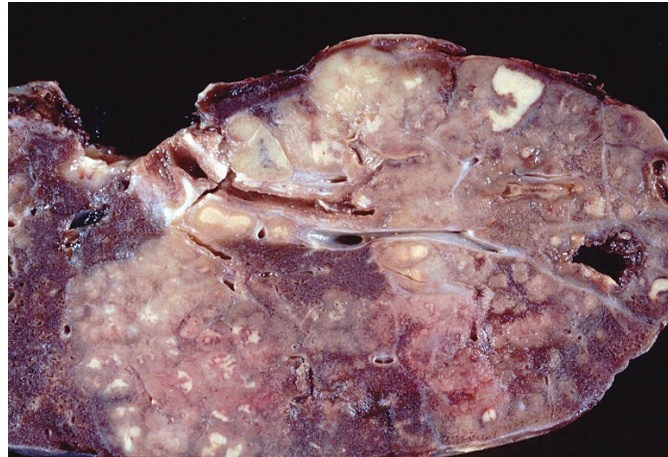
Robert Koch

Prix Nobel de médecine en 1905

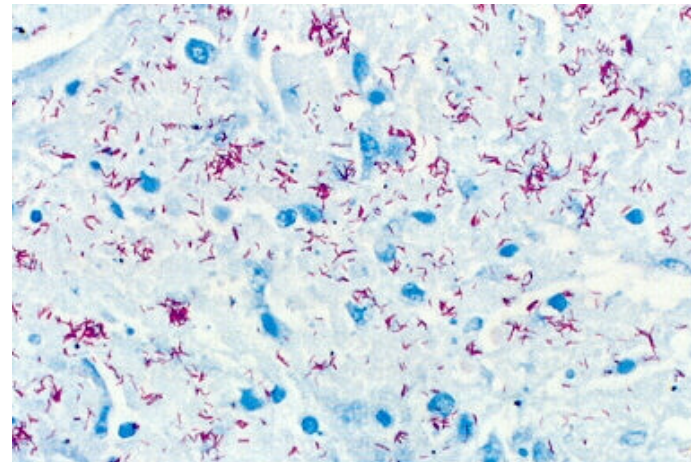
Découverte de

Bacillus anthracis

Bacillus tuberculosis



cavernes dans un poumon de tuberculeux



démonstration de la présence
de bacilles intracellulaires

Manifestations cliniques de la tuberculose

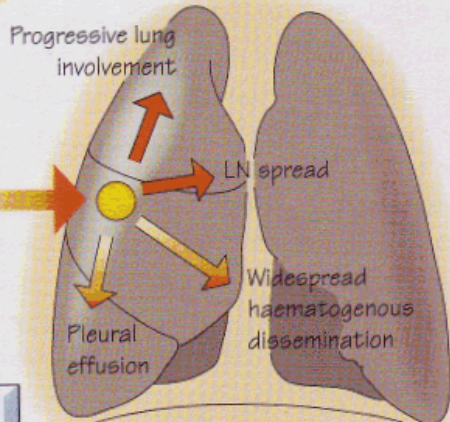
Primary tuberculosis

Usually brief, self limiting, pneumonic illness, spontaneous healing

Immunological phenomena

- 1 Erythema nodosum
- 2 Red eyes (phlyctenular, keratoconjunctivitis, iritis)

Primary (Ghon) focus



Limited systemic spread, which may cause late disease

Occasionally 1° focus ileo-caecal

Extra-pulmonary TB

Neck lymph node (scrofula)

CNS spread:

- Tuberculoma (rare)
- TB meningitis
 - Headache
 - Stiff neck
 - Coma

Adrenal TB

→ Addison's disease (commonest cause worldwide)

Pericardium

GU disease

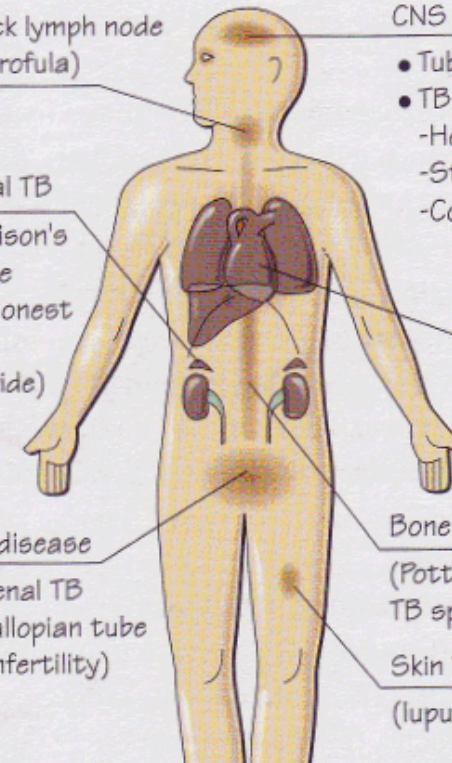
- Renal TB
- Fallopian tube (infertility)

Bone and joint

(Pott's disease = TB spine)

Skin TB

(lupus vulgaris)



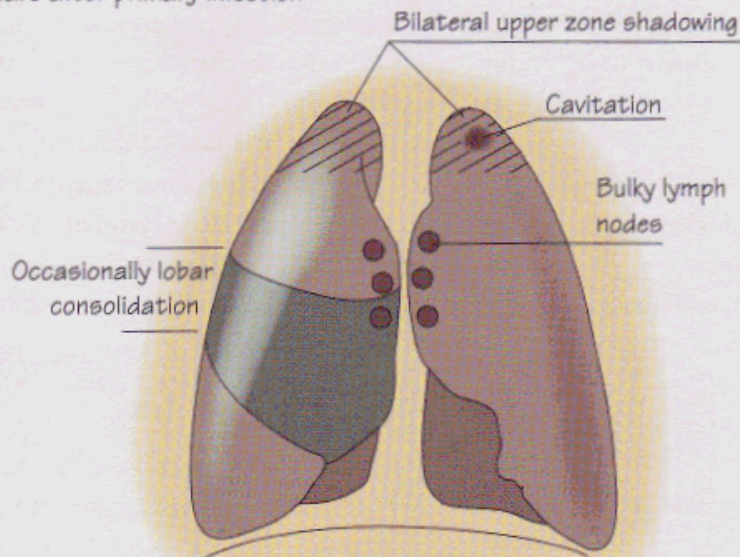
Manifestations cliniques de la tuberculose

Post-primary pulmonary tuberculosis

Reactivation may occur years after primary infection

Symptoms

- Persistent cough
- Haemoptysis
- Pleurisy
- Tiredness, chronic ill health
- Weight loss
- Fever of unknown origin (FUO)



High-risk groups

- Developing world residents
- Poverty, overcrowding, malnutrition
- Young and old
- Alcoholic
- HIV positive
- Diabetes
- Haematological malignancy, steroids
- Ethnic minorities in UK
- Contact of sputum-positive cases

Systemic dissemination—miliary TB

Two clinical syndromes occur, both with malaise, weakness, weight loss

1 The young (mainly developing world)

Rapid onset: may be fatal over weeks

High fever

Very unwell

2 The elderly (mainly developed world)

Insidious onset, chronic course, slow decline in health

Low or no fever

Occasionally FUO

Diagnosis

- 1 High index of suspicion (crucial)
- 2 Organisms seen/ grown (sputum, BAL, biopsy...)
- 3 Response to empiric treatment

Complications

- 1 Cavitation: late development of aspergilloma
- 2 Pleural effusion
- 3 TB empyema with bronchopleural fistula
- 4 Massive haemoptysis

Diagnosis

CXR—miliary pattern often (not always) found
Organisms found in sputum, bone marrow, liver or GU tract
Response to empirical treatment

Médicaments anti-tuberculeux

Antibiotiques dont le spectre inclut les mycobactéries

- aminoglycosides
- rifamycines
- fluoroquinolones

} voir syllabus ...

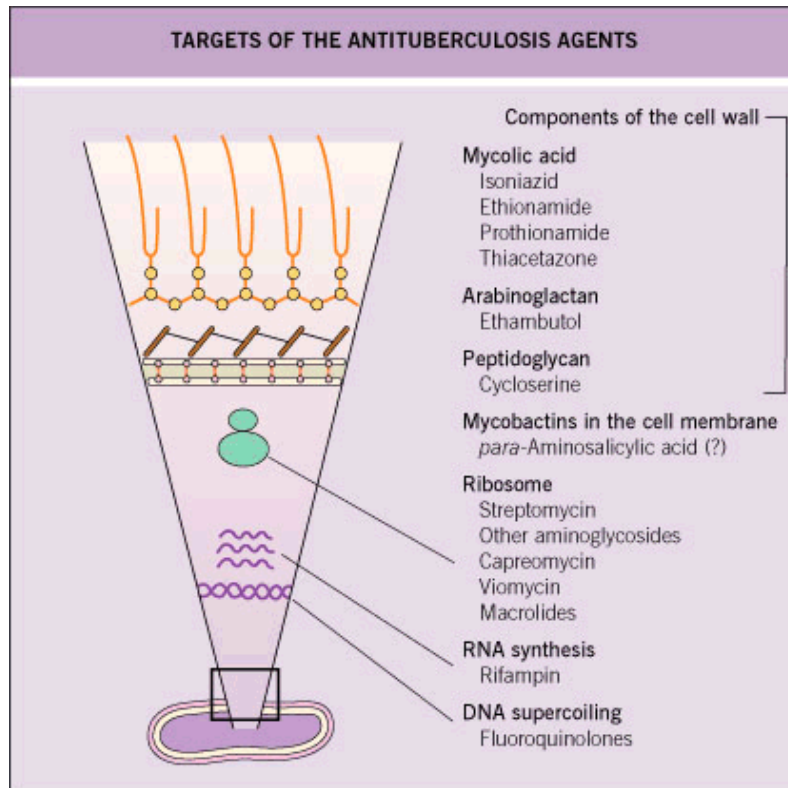
Antituberculeux

- ethambutol *
- isoniazide *
- pyrazinamide *
- clofazimine
- D-cyclosérine
- acide para-aminosalicylique, ...



* disponibles en Belgique

Cibles pharmacologiques des anti-tuberculeux



© Elsevier 2004. Infectious Diseases 2e - www.idreference.com

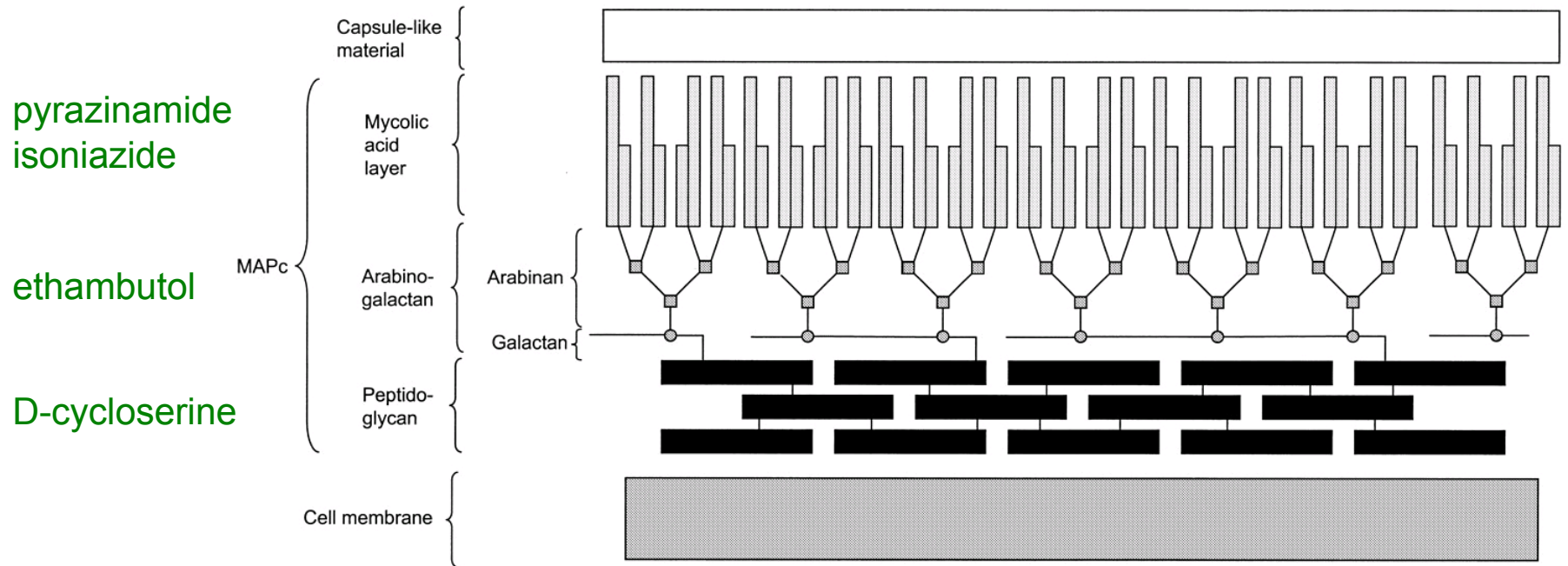
paroi particulière *

cible des antituberculeux
spécifiques

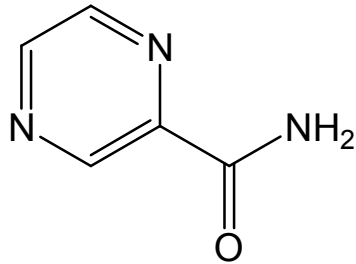
cibles intracellulaires :
cibles
d'antibiotiques
classiques

* rappel: les
mycobactéries sont
acido-résistantes...

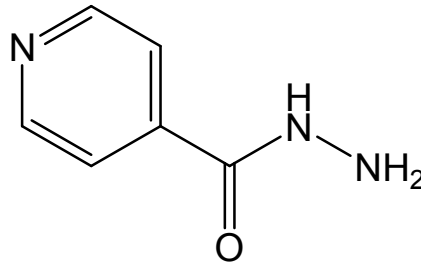
Cibles pharmacologiques des anti-tuberculeux agissant sur la paroi



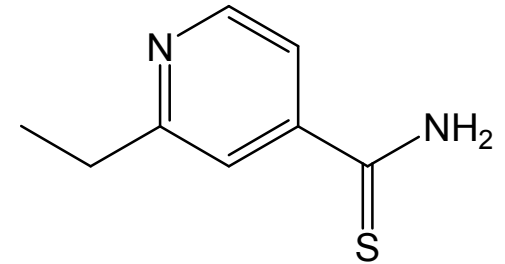
Inhibiteurs de la synthèse des acides mycoliques



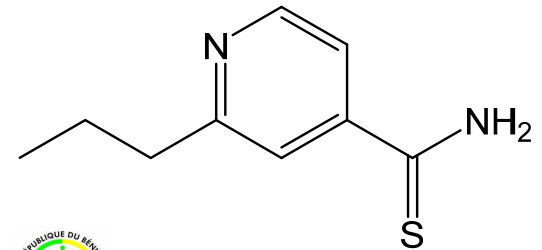
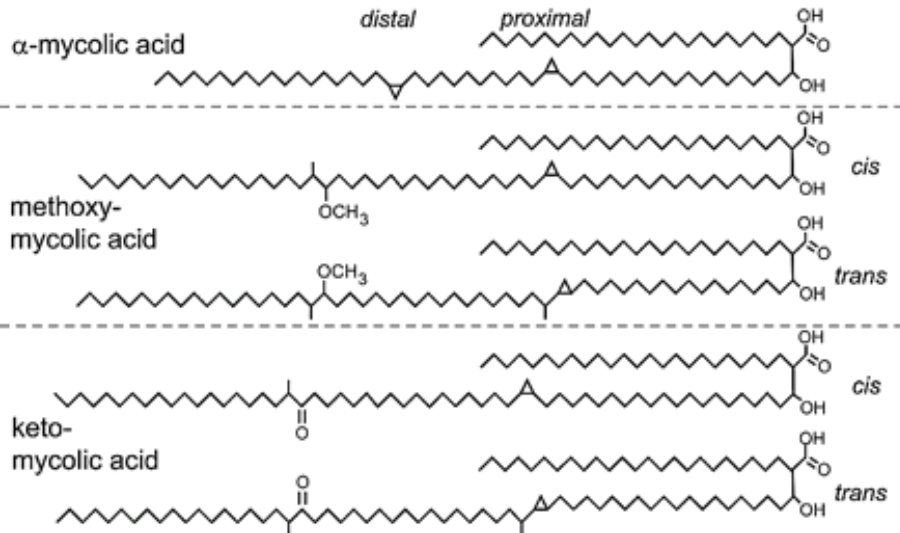
pyrazinamide



isoniazide



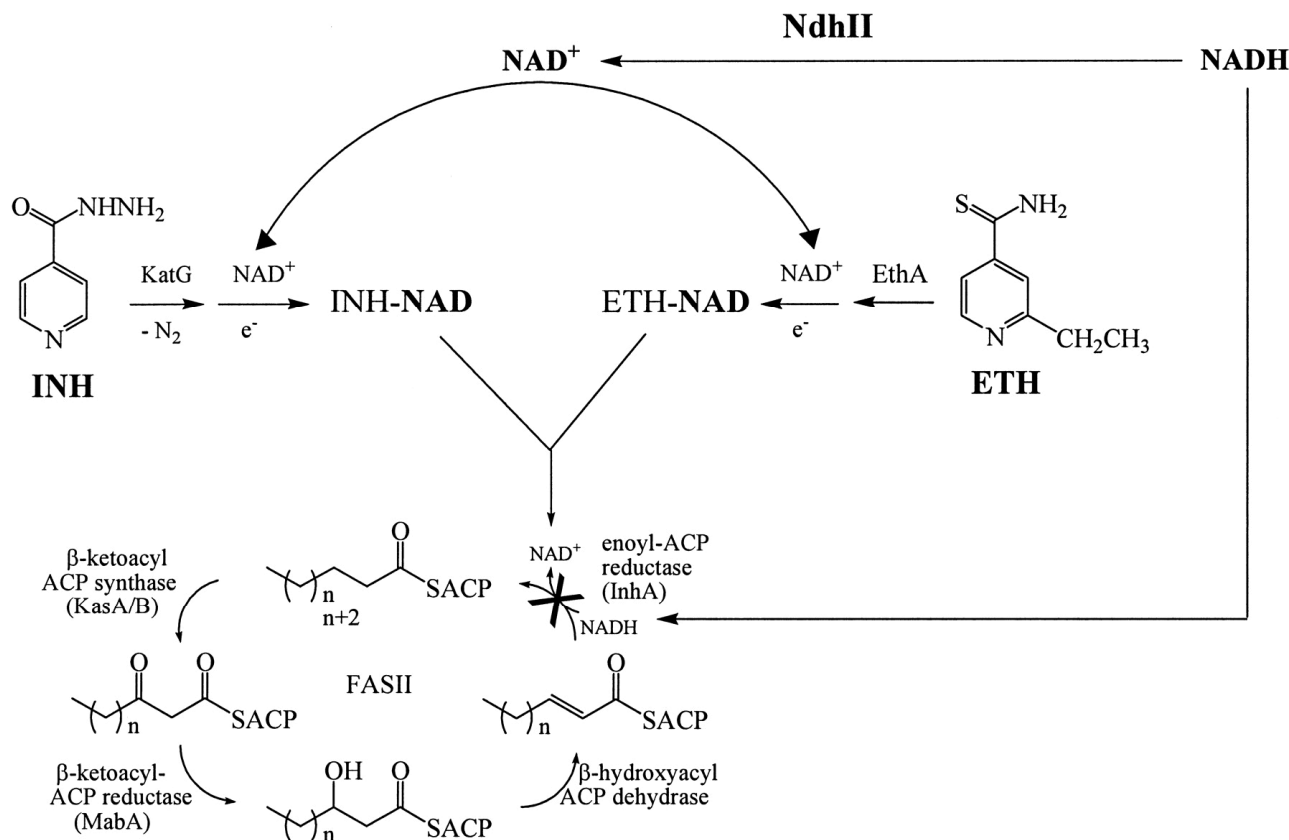
ethionamide



prothionamide

Inhibiteurs de la synthèse des acides mycoliques

Inhibiteurs de la enoyl-Acyl Carrier Protein-reductase



Vilcheze et al., Antimicrob Agents Chemother. 2005 49:708-20.

Proposed mechanism of action of INH and ETH. INH and ETH are both prodrugs that are activated by the catalase-peroxidase KatG or the monooxygenase EthA, respectively. The activated forms react with NAD⁺ to form an INH-NAD or ETH-NAD adduct. These adducts inhibit the common target InhA, the NADH-dependent enoyl-ACP reductase of the fatty acid synthase type II system, resulting in mycolic acid biosynthesis inhibition and cell lysis.

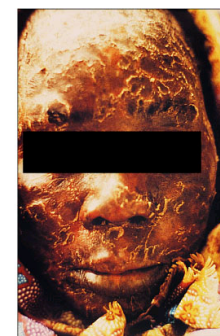
Propriétés pharmacologiques de l'isoniazide

Pharmacocinétique:

- absorption orale réduite par les aliments riches en graisses ou en hydrates de carbone
- large distribution dans l'organisme, y compris dans le SNC
- métabolisation hépatique

Effets secondaires:

- toxicité hépatique pouvant nécessiter l'arrêt du traitement
- neurotoxicité: névrite périphérique (par inhibition du métabolisme de la vitB6)
- arthralgies
- lupus (anticorps anti-nucléaires chez 20 % des patients; rarement apparition de symptômes)



© Elsevier 2004. Infectious Diseases 2e - www.idreference.com

Interactions médicamenteuses:

- inhibiteur du CYP 2E1: interaction avec les anti-épileptiques
- inhibiteur des MAO et des histaminases: flushing, hypertension, palpitations si alimentation contenant
 - de la tyramine (fromage vieux, vin rouge, bière)
 - de l'histamine (poissons)



Propriétés pharmacologiques de la pyrazinamide

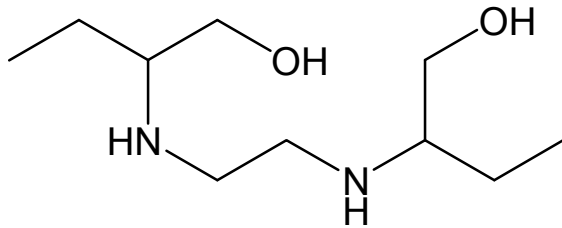
Pharmacocinétique:

- bonne absorption orale
- large distribution dans l'organisme, y compris dans le SNC
- métabolisation hépatique

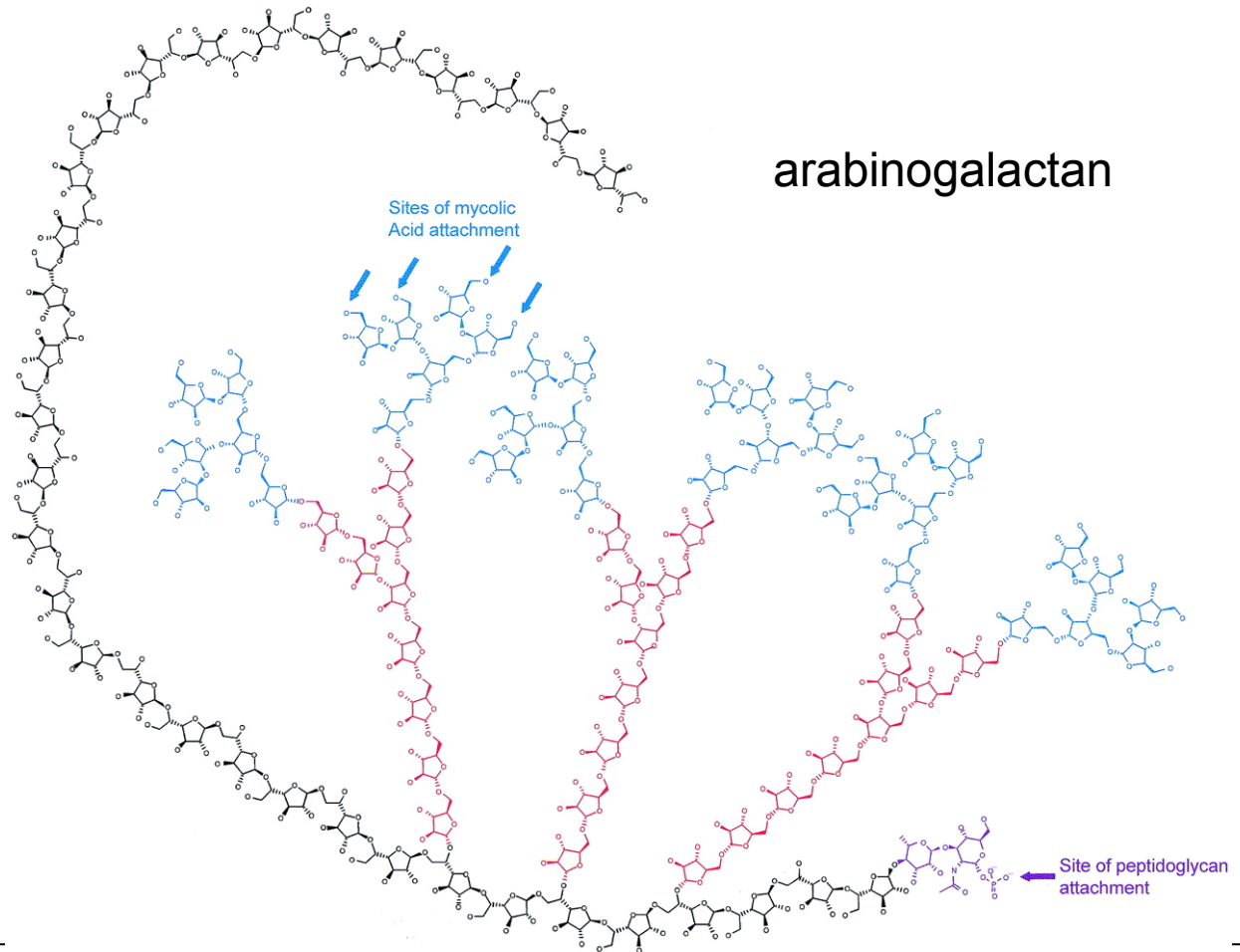
Effets secondaires:

- toxicité hépatique
- augmentation de l'uricémie et arthralgies
→ contre-indiqué chez les patients atteints de goutte

Inhibiteur de la synthèse d'arabinogalactan



ethambutol



arabinogalactan

Propriétés pharmacologiques de l'éthambutol

Pharmacocinétique:

- absorption orale légèrement ralentie par la prise de nourriture

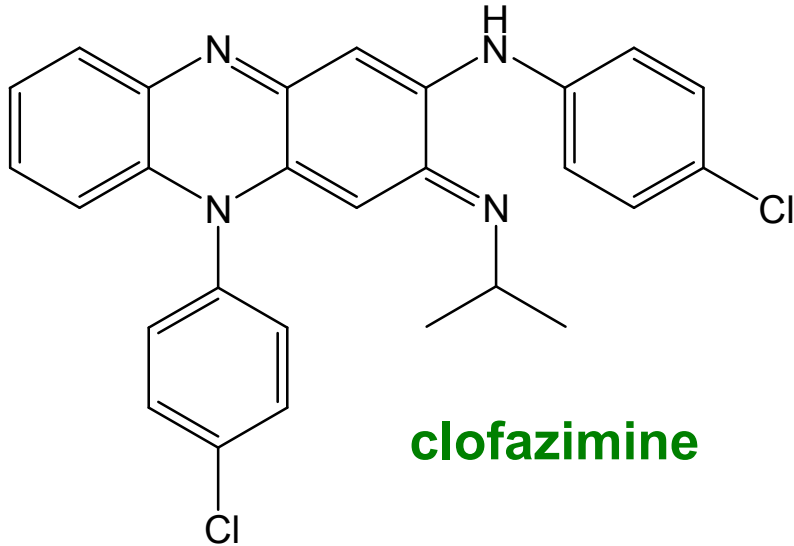
Effets secondaires:

- toxicité oculaire (névrite optique)
(diminution de l'acuité visuelle, restriction du champ visuel, perte de la vue des couleurs)
- augmentation de l'uricémie
→ contre-indiqué chez les patients atteints de goutte

Interactions médicamenteuses:

- $\text{Al}(\text{OH})_3$ [anti-acide]: réduit l'absorption de l'éthambutol

Rimiofenazines

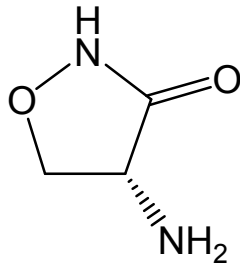


clofazimine

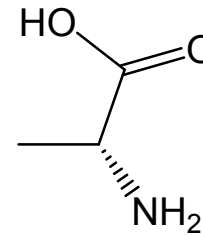
Mode d'action mal défini:

- génération de peroxyde d'hydrogène intracellulaire
- liaison aux bases guanine de l'ADN
- stimulation de la phospholipase A₂ (PLA₂) → accumulation de lysophospholipides

D-cyclosérine



D-cyclosérine

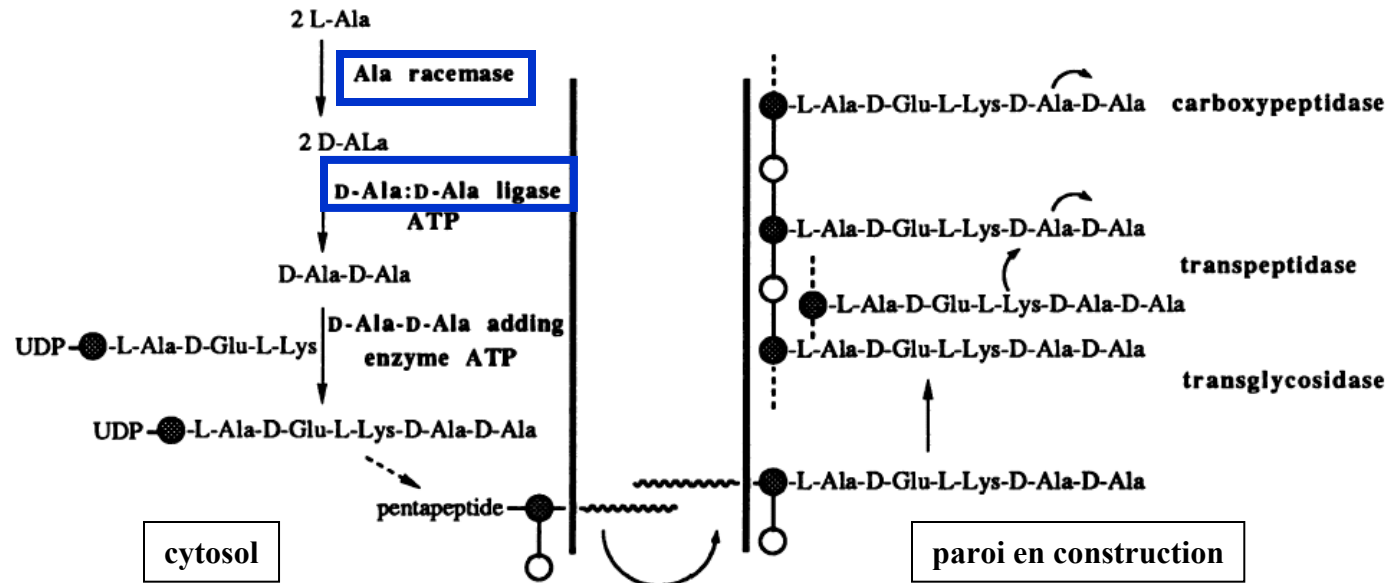


Analogue structural de la D-alanine

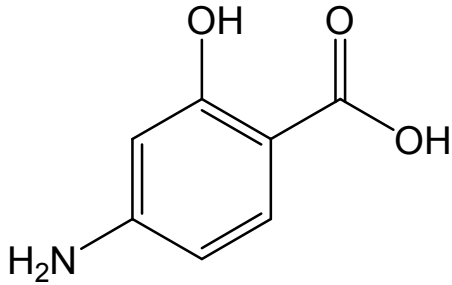
Mode d'action :

inhibition de la D-Ala racémase (et D-Ala-D-Ala ligase)

→ inhibition des étapes précoces de la synthèse de la paroi



Acide para-aminosalicylique



Mode d'action mal défini:

inhibition de la fonction du salicylate dans les mycobactéries
→ inhibition de la formation de mycobactine (sidérophore)

Pharmacocinétique:

- bonne absorption orale
- métabolisation hépatique

Effets secondaires

- troubles gastro-intestinaux

Autres antituberculeux dans d'autres classes d'antibiotiques

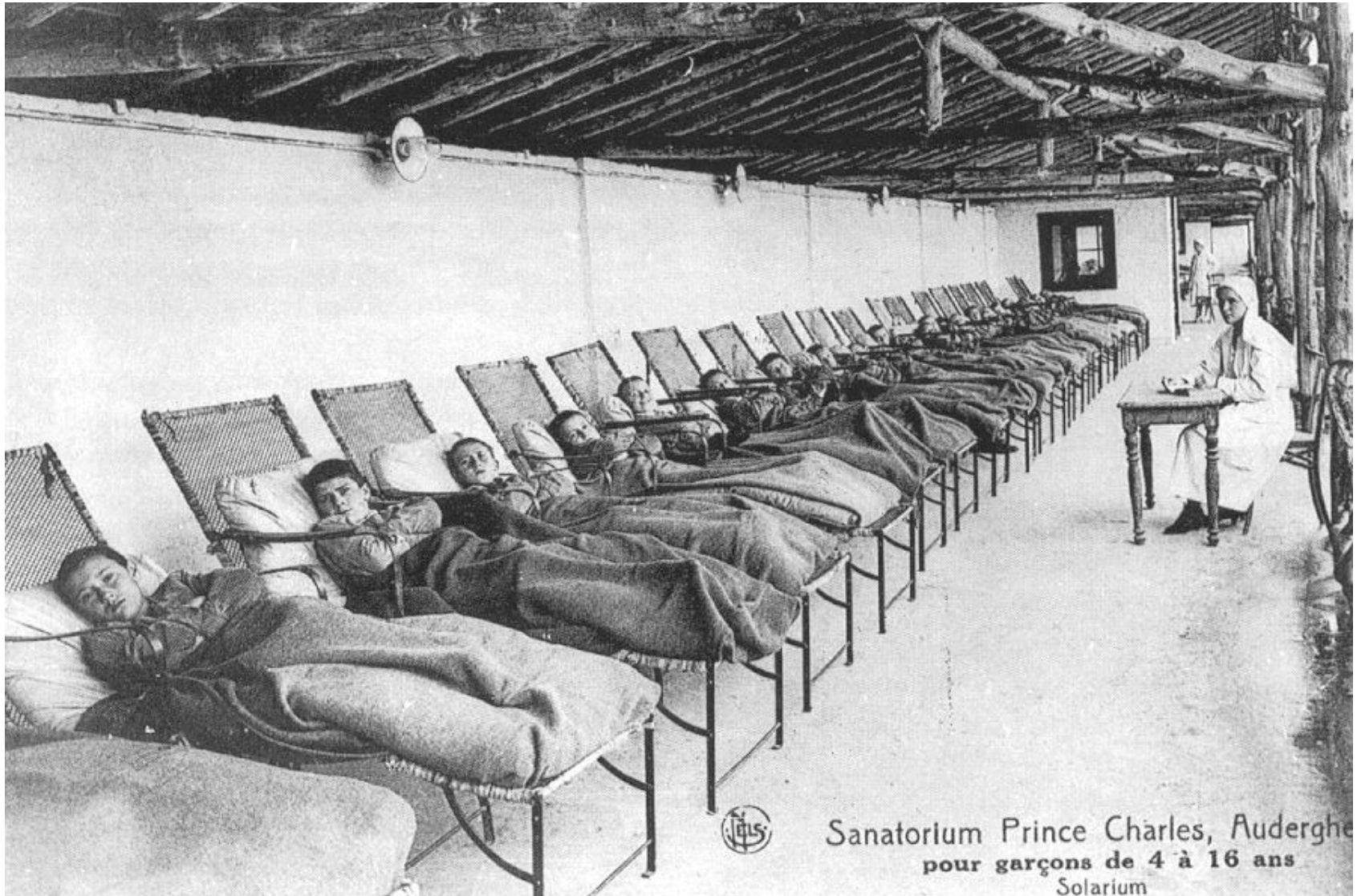
- **rifampicine**, rifabutine (*ansamycines*)
- **streptomycine**, **kanamycine** (*aminoglycosides*)
- **ofloxacine**, **moxifloxacine** (*fluoroquinolones*)
- capreomycin, viomycin, enviomycin (*polypeptides*)
- clarithromycine (*macrolides*)
- linezolid (*oxazolidinones*)
- terizidone (*isoxazoles*)
- thioacétazone *
- thioridazine **
- bedaquiline ***

* jamais utilisé seul; réactions cutanées fatales chez des sujets HIV+

** neuroleptique à activité antibactérienne [retiré mais parfois encore utilisé].

*** premier nouvel antituberculeux décrit depuis 40 ans; enregistré en 2012 pour les tuberculoses multirésistantes; inhibe la pompe à protons l'ATP synthase de *M. tuberculosis*.

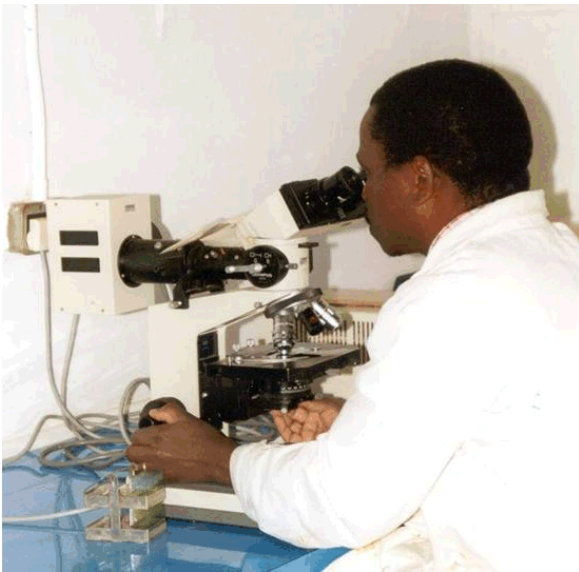
Prise en charge des patients tuberculeux avant l'ère antibiotique



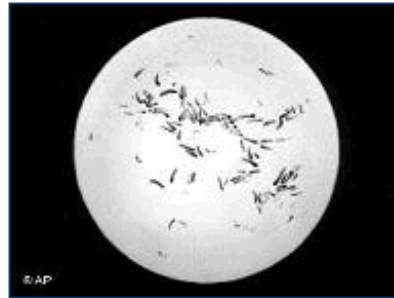
et aujourd'hui ?

CURRENT AFFAIRS | 07.04.2004

The Silent Killer



L'Afrique



Ⓜ Tuberculosis bacteria under the microscope

On World Health Day, Deutsche Welle reports on the spread of tuberculosis. The disease is making a comeback, and drug resistant strains in Eastern Europe threaten the continent.

Mundo

Anuncia Gates millonaria donación para combatir tuberculosis

+Más de 14 millones de personas afectadas
+ 10 millones de personas en riesgo de contraer la enfermedad

☎ Recibe lo mejor de las noticias en tu celular

Davos, Suiza, 27 de enero de 2006 (FIA).- Bill Gates el presidente de la empresa con mayor facturación en el negocio de software, Microsoft, anunció hoy una donación de 600 millones de dólares para ayudar a erradicar la tuberculosis en el mundo.



REUTERS
Bill Gates presidente de Microsoft

Principes généraux du traitement

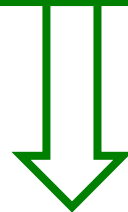
- Bactéries à multiplication lente → traitement long (plusieurs mois)
 - ⇒ mauvaise compliance
 - ⇒ risque de sélection de résistance
 - ⇒ polythérapie
- Bactéries intracellulaires
 - ⇒ antibiotiques capables de pénétrer dans les cellules eucaryotes
- Bactéries à métabolisme particulier
 - ⇒ peu sensibles aux antibiotiques classiques
 - ⇒ options thérapeutiques limitées
 - ⇒ antibiotiques à faible index thérapeutique (compliance !)
- Souvent, infection opportuniste chez des patients SIDA
 - ⇒ deux traitements lourds (polythérapie) concomitants
 - ⇒ risques d'interactions médicamenteuses et de mauvaise compliance

Stratégie de traitement

Adhérence au traitement essentielle pour éviter la sélection de résistance

**Recommandation de l'OMS:
inclure les patients dans un programme
de suivi thérapeutique**

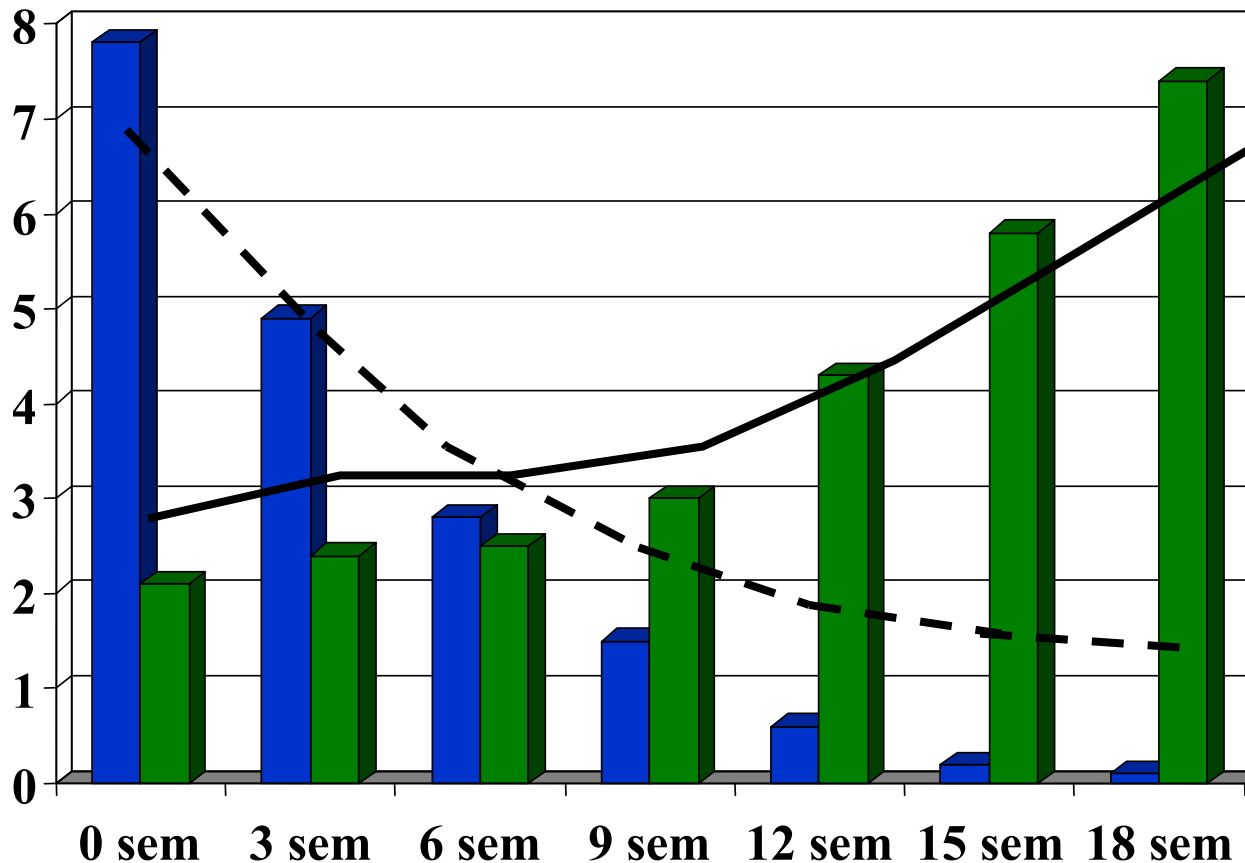
The DOTS Strategy
Directly Observed Treatment Shortcourse



78-96% de succès thérapeutique

Résistance et monothérapie : Phénomène « Fall and rise »

Log10
Nbre
BK/ml
Expecto.



début de traitement
par INH seul



La polythérapie réduit les risques de sélection de résistance

- Mutations conférant la résistance non-liées à la présence des antimycobactériens (spontanées)
- Indépendantes les unes des autres

Fréquence des mutations/ Nombre de divisions

INH	RMP	PZA	EMB	CFL
10^{-5}	10^{-8}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-7}
10^{-6}				10^{-8}

⇒ Probabilité de sélection de mutants résistants à INH ET RMP : 10^{-13} à 10^{-14}

The DOTS * Strategy

Combines five elements

- Government commitment to tuberculosis control
- Microscopy services for diagnosis
- Short course therapy & supervised in the first 2 months
- Drug supply
- Recording/reporting system

Benefits of DOTS

- Cures the patient
- Prevent new infection
- Stop multidrug resistant tuberculosis
- Cost effective

* DOTS: Directly Observed Treatment Short course

The DOTS Regimen (WHO [1993 – 1998 +])

DOTS is 6 month therapy

- **Intensive phase (2 months; daily) :**
isoniazide + rifampin * + pyrazinamide
+ ethambutol + streptomycin if resistance > 4 %
until susceptibility is known
- **Continuation phase (4 months; 3 X a week):**
isoniazide + rifampin *

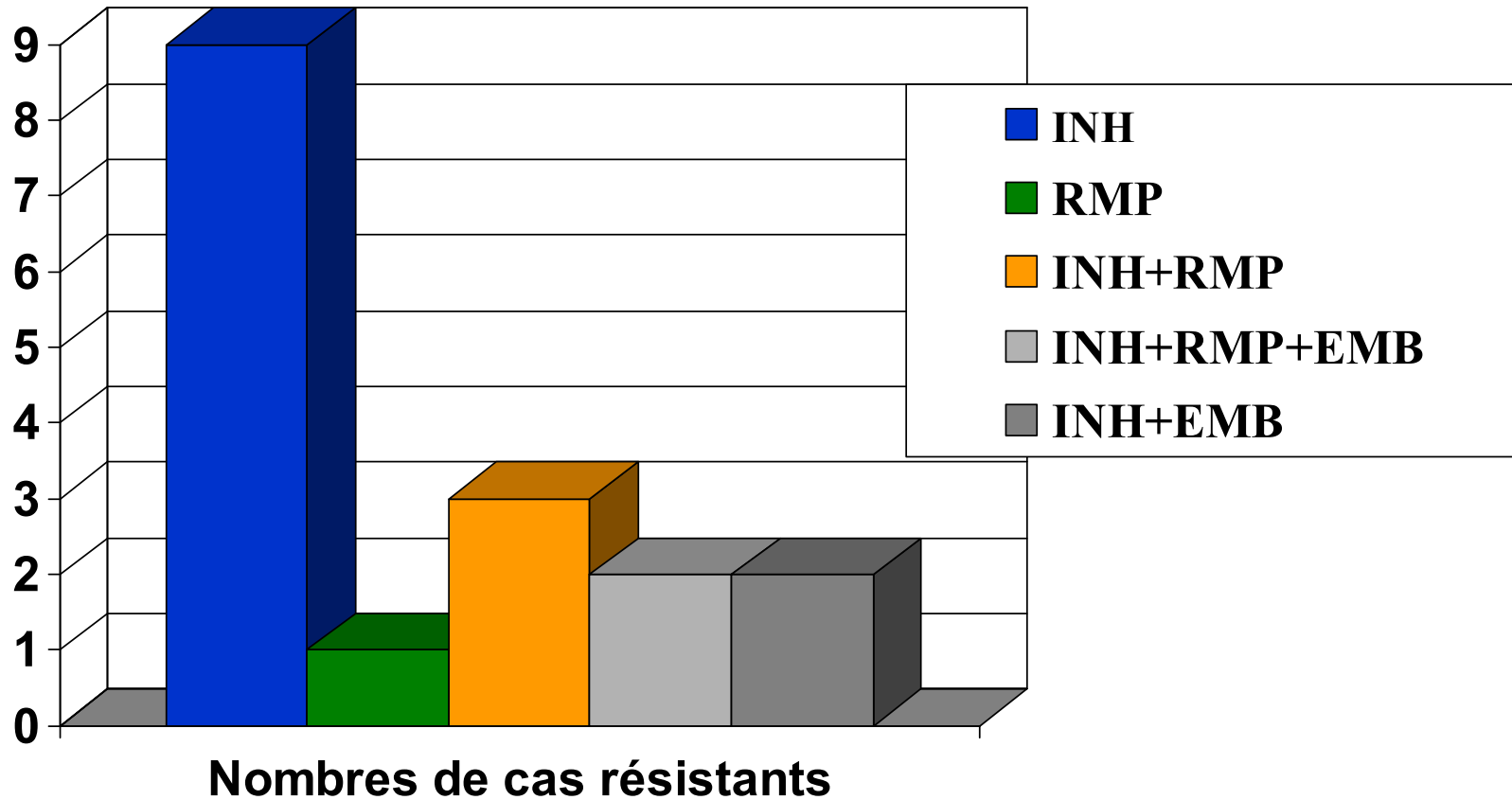
* HIV patient:

rifampin = inducer of the metabolism of anti-retroviral agents (NNRTI; PI) → prefer rifabutin at low doses

+ DOTS+: pour mycobactéries multi-résistantes

Multirésistance en Belgique

Encore un phénomène rare (pour le moment ...)



Antibiotiques utilisables vis-à-vis des souches multirésistantes:

Bactéricides

aminoglycosides
fluoroquinolones
rifabutine

(thioamides)

Bactériostatiques

cyclosérine
acide para aminosalicylique
clofazimine

Traitement de la tuberculose multirésistante

Résistances	Phase initiale	Phase de continuation	Durée
INH + RMP	PZA+ EMB + FQ+ AMK (+TA)	PZA + EMB + FQ	18-24 mois
INH + RMP + EMB	PZA + FQ + AMK + TA (+ CYC)	PZA+ FQ + TA	18-24 mois

Tuberculose et grossesse

- Risque +++ de la tuberculose pour le nouveau-né (transmission dans le post-partum)
- Médicaments théoriquement tératogènes :
 - INH : prévenu par pyridoxine
 - RIF à fortes doses (spina bifida)
 - PZA contre-indiqué (mais n'indique pas l'ITG)
 - Aminoglycosides contre-indiqués
- **Traitement indiqué : RIF + INH + ETH**
- Attendre 2ème trimestre si possible (forme peu grave et non bacillifère)
- Isolement de l'enfant à la naissance si mère bacillifère
- Allaitement possible si mère non bacillifère et absence de tuberculose mammaire

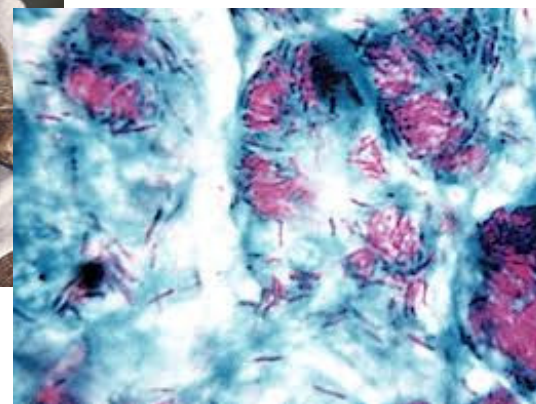
Tuberculose et HIV

- Impératif: traiter efficacement à la fois contre le HIV et le BK !
- Attention au syndrome de restauration immune
- Pas de problème avec les analogues nucléosidiques, mais préférer l'efavirenz (non nucléosidique):
800 mg/j
- Si on met en oeuvre un inhibiteur de la protéase, préférer la rifabutine à la rifampicine
- Surveillance des taux plasmatiques des médicaments

Lèpre



A 24-year-old man from Norway, infected with leprosy, 1886.

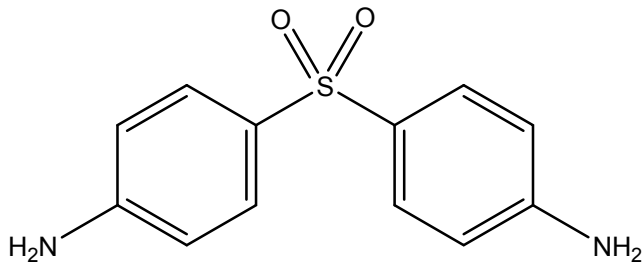


Leprosy (Hansen's disease) is

- caused by the bacterium *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepromatosis*.
- initially symptoms for 5 and up to 20 years
- for granulomas of the nerves, respiratory tract, skin and eyes
- causes inability to feel pain and thus loss of parts of extremities due to repeated injuries
- **is curable.**

Agents anti-lépreux

- forme paucibacillaire (forme tuberculoïde):
 - **dapsone** et **rifampicine** (6 mois)
- forme multibacillaire (forme lépromateuse):
 - **dapsone**, **clofazimine**, **rifampicine** (12 mois)



dapsone

- décrite dès 1937 (France et Angleterre)
- inhibe la synthèse bactérienne de l'acide dihydrofolique (compétition avec l'acide para-aminobenzoïque), quoique de structure différente des sulfonamides
- administration orale ou topique
- hémolyse (sévère chez les patients déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase) et méthémoglobinémie