



La Tuberculose multi-résistante

JP Van Vooren
Hôpital Erasme
ULB

La Tuberculose : Quelques Chiffres au Niveau Mondial



- ★ 8.000.000 cas
3.000.000 décès en 1995
- ★ 10.000.000 de cas
3.500.000 décès en 2005
- ★ 95% dans le Tiers Monde

1900-2000 : Réduction puis stabilisation (augmentation) de l'incidence de la tuberculose dans le monde occidental



- ✦ Mondialisation : brassage de populations
- ✦ Paupérisation de certains quartiers urbains
- ✦ SIDA
- ✦ Relachement de la lutte antituberculeuse

La résistance de *Mycobacterium tuberculosis*

On en a beaucoup parlé :

- ✦ Etats-Unis, New York, Denver (Europe...)
- ✦ SIDA, toxicomanie, hôpitaux,...

⇒ Psychose, crédits, agitation (publications...)

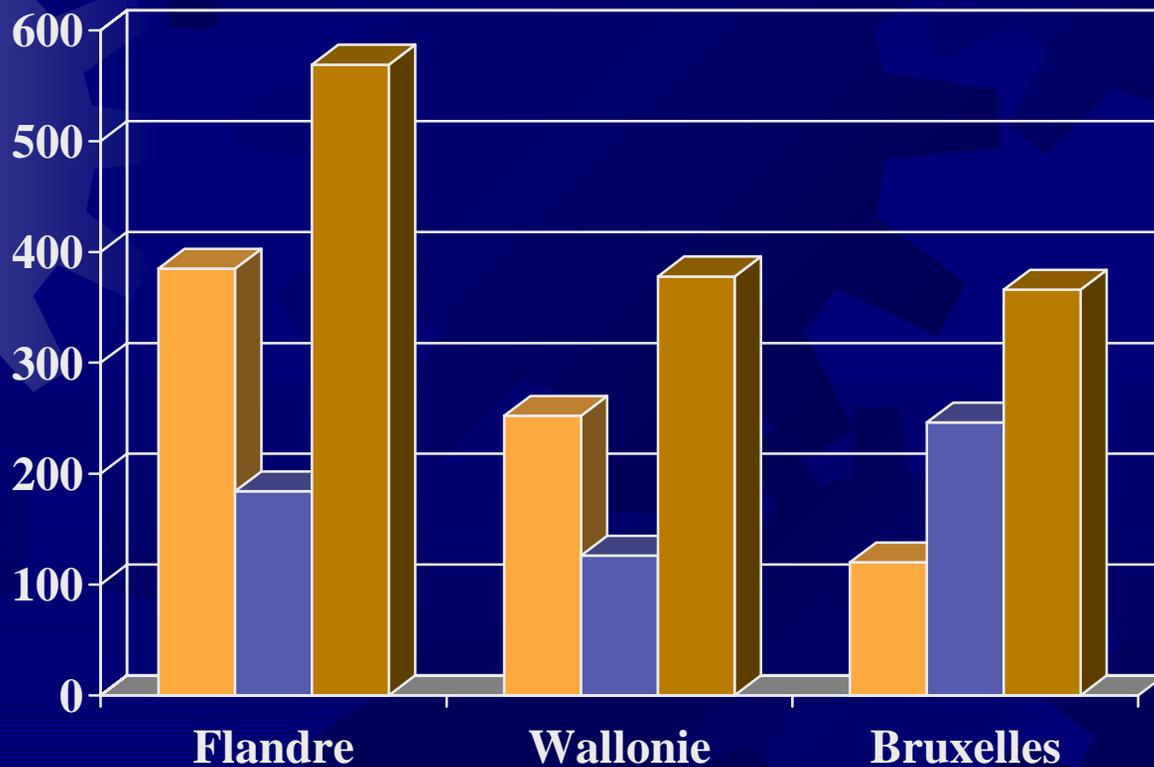


On n'en parle toujours pas assez :

- ✦ Pays du Tiers Monde
- ✦ Prisons d'Europe de l'Est (et d'ailleurs)

⇒ Financement toujours insuffisant des programmes de lutte contre la tuberculose

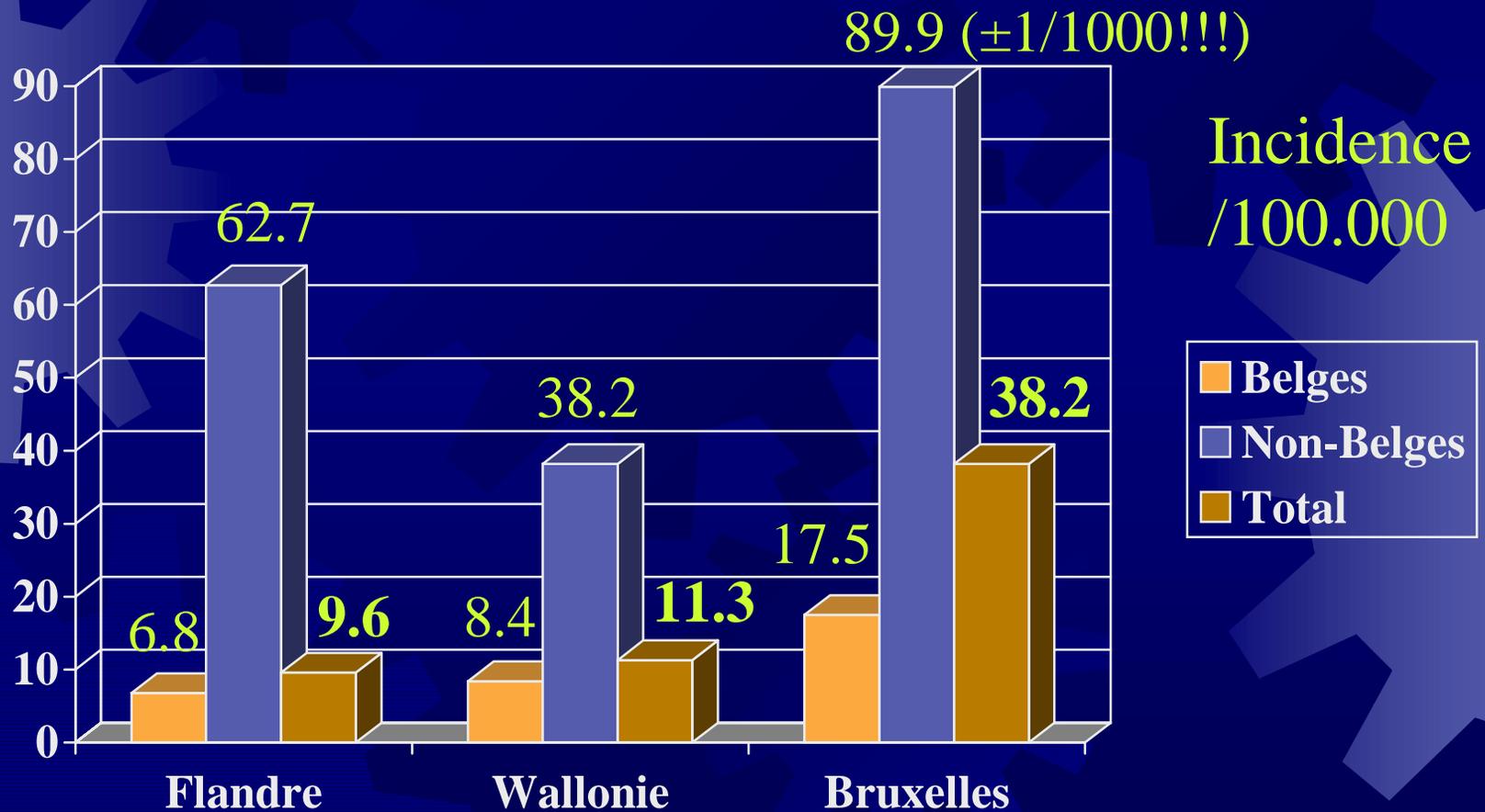
Incidence de la tuberculose en Belgique dans les 3 régions (2000)



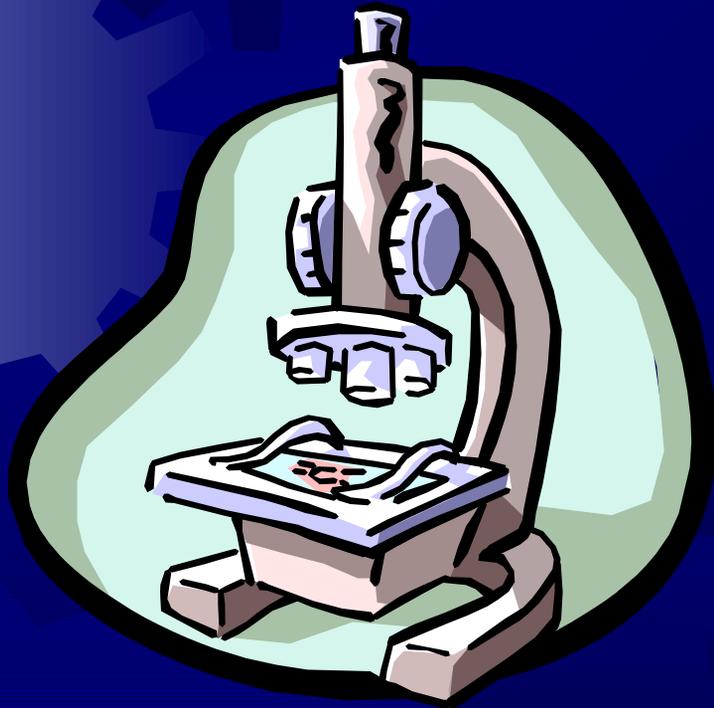
Nombres
de cas



Incidence de la tuberculose en Belgique dans les 3 régions (2000)



La résistance de *M.tuberculosis* aux antimycobactériens



- ★ Résistance croisée
- ★ Résistance additionnelle
- ★ Résistance naturelle
- ★ Monorésistance
- ★ Polyrésistance
- ★ *Multirésistance*
- ★ Résistance primaire
- ★ Résistance secondaire

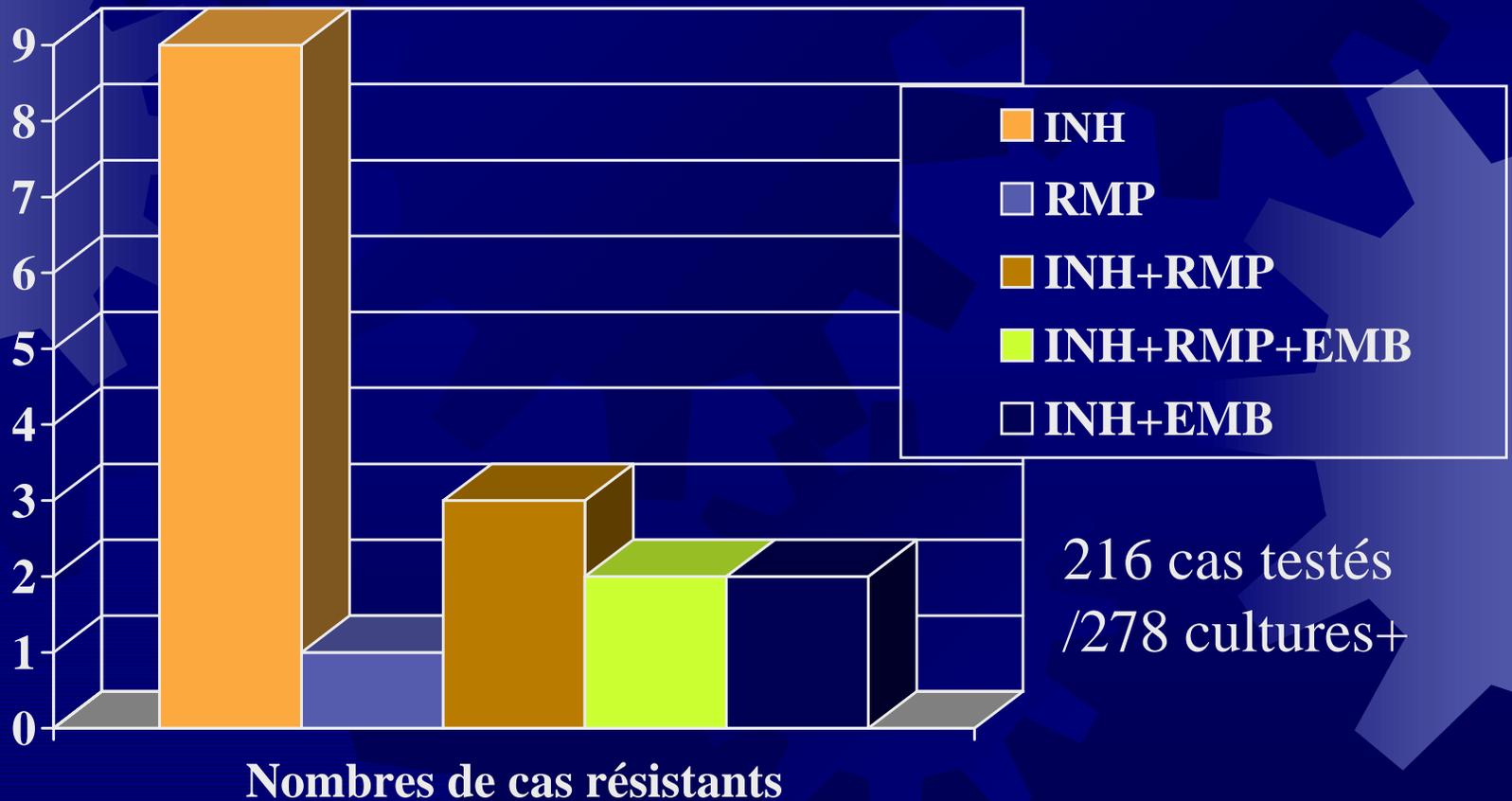
Evolution des résistances en Belgique

Années	Cas testés par antibiogramme	Résistances	
		INH	Rif
	N	N (%)	N (%)
1995	763	32 (4.2)	14 (1.8)
1996	750	47 (6.3)	21 (2.8)
1997	791	84 (10.6)	19 (2.4)
1998	834	65 (7.8)	16 (1.9)
1999	894	68 (7.6)	23 (2.6)
2000	730	47 (6.4)	14 (1.9)

Tuberculoses multirésistantes en Belgique

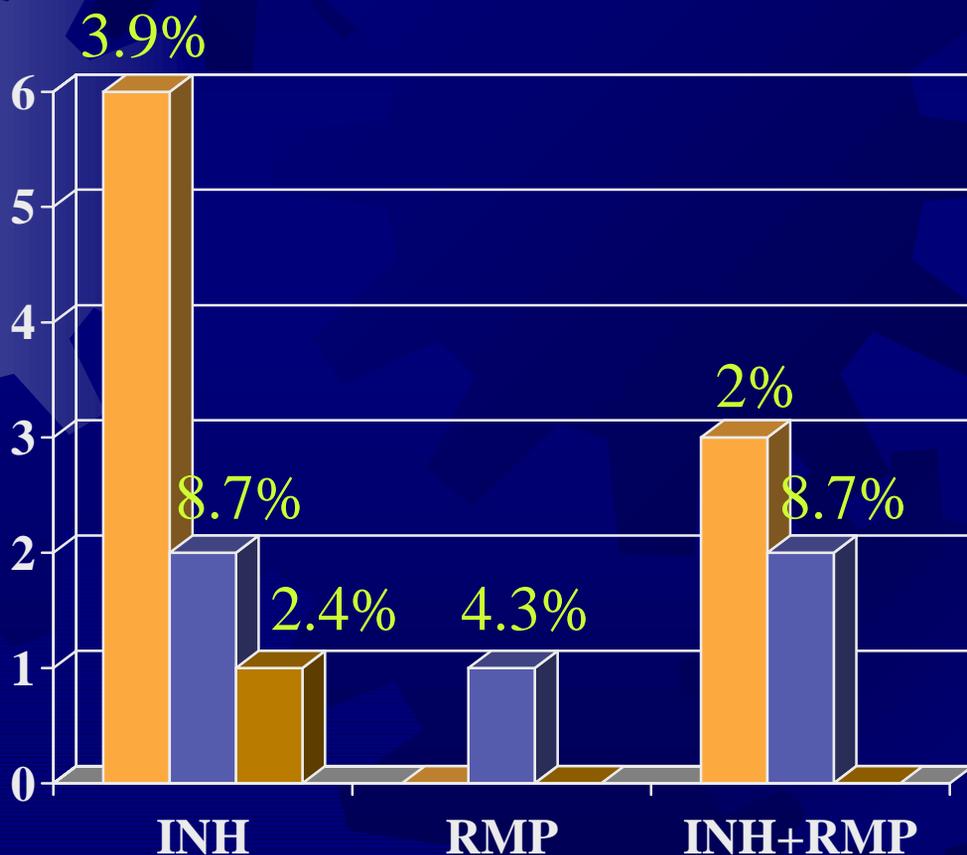
Années	Culture + N (testés)	Prévalence MR		Incidence MR	
		N	% (t)	N	% (t)
1992	1290	15	1.2	10	0.1
1993	1266	17	1.3	10	0.1
1994	1168	11	0.9	6	0.06
1995	832 (763)	9	1.1(1.2)	4	0.04
1996	823 (750)	13	1.6(1.7)	8	0.08
1997	841 (791)	16	1.9(2.0)	11	0.1
1998	870 (834)	14	1.6(1.7)	6	0.06
1999	919 (894)	20	2.2(2.2)	18	0.2
2000	969 (730)	11	1.1(1.5)	?	

Les résistances parmi les cas de tuberculose en 2000 à Bruxelles



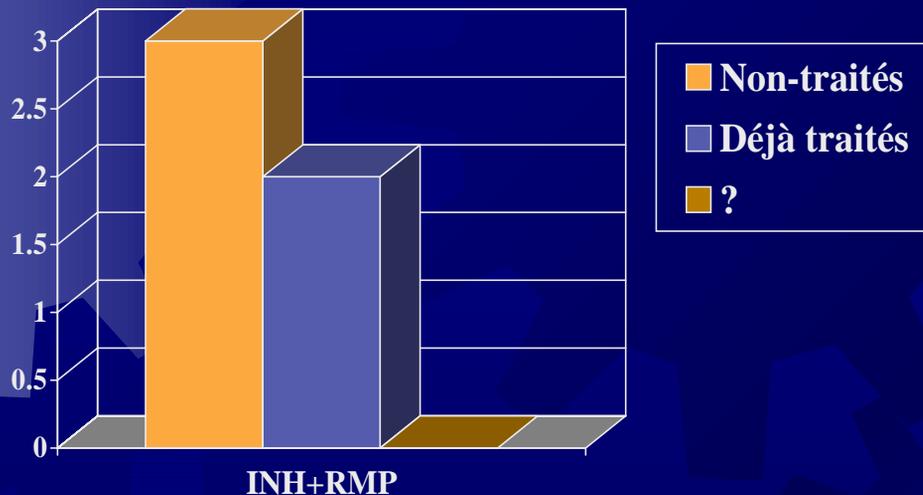
Les résistances parmi les cas de tuberculose en 2000 à Bruxelles

216 cas testés
/278 cultures+
Résistances



- Pas d'antécédents de traitement (N:152)
- Antécédents de traitement (N:23)
- Antécédents inconnus (N:41)

Les multirésistances à Bruxelles en 2000



- ★ 5 personnes d'origine étrangère
- ★ 2 patient(e)s coinfecté(e)s par le VIH
- ★ 1 Tbc ganglionnaire extrathoracique et 4 Tbc pulmonaires
- ★ 2 demandeur(se)s d'asile

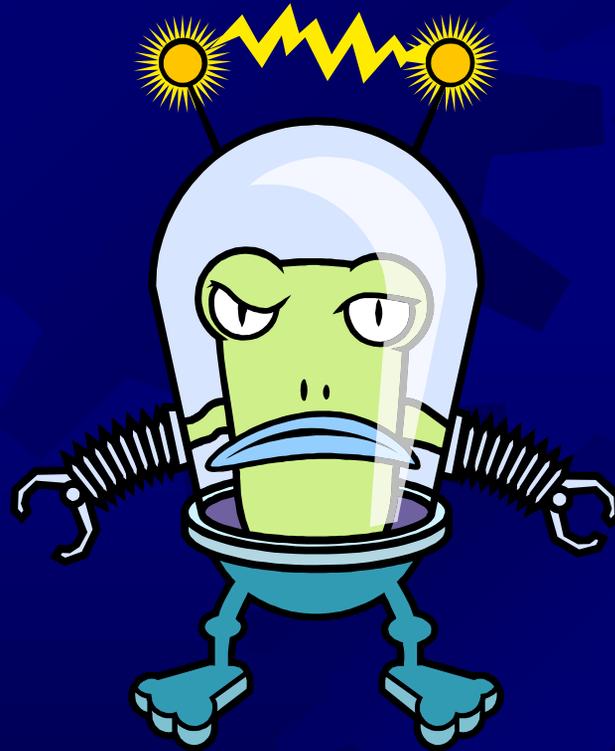
M. tuberculosis : quelques particularités

- ✱ Une enveloppe cellulaire hydrophobe
- ✱ Des enzymes intracellulaires aptes à modifier certains médicaments
- ✱ De nombreux systèmes d'excrétion
- ✱ Une croissance lente

- ✱ Une résistance aux mécanismes de défense classiques de l'hôte

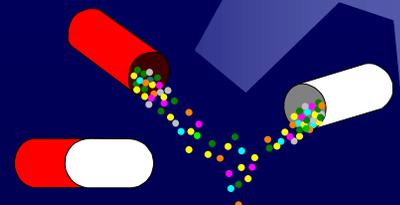
- ✱ Une transmission par l' « air »

Mécanismes d'action des antituberculeux et de résistance des BK

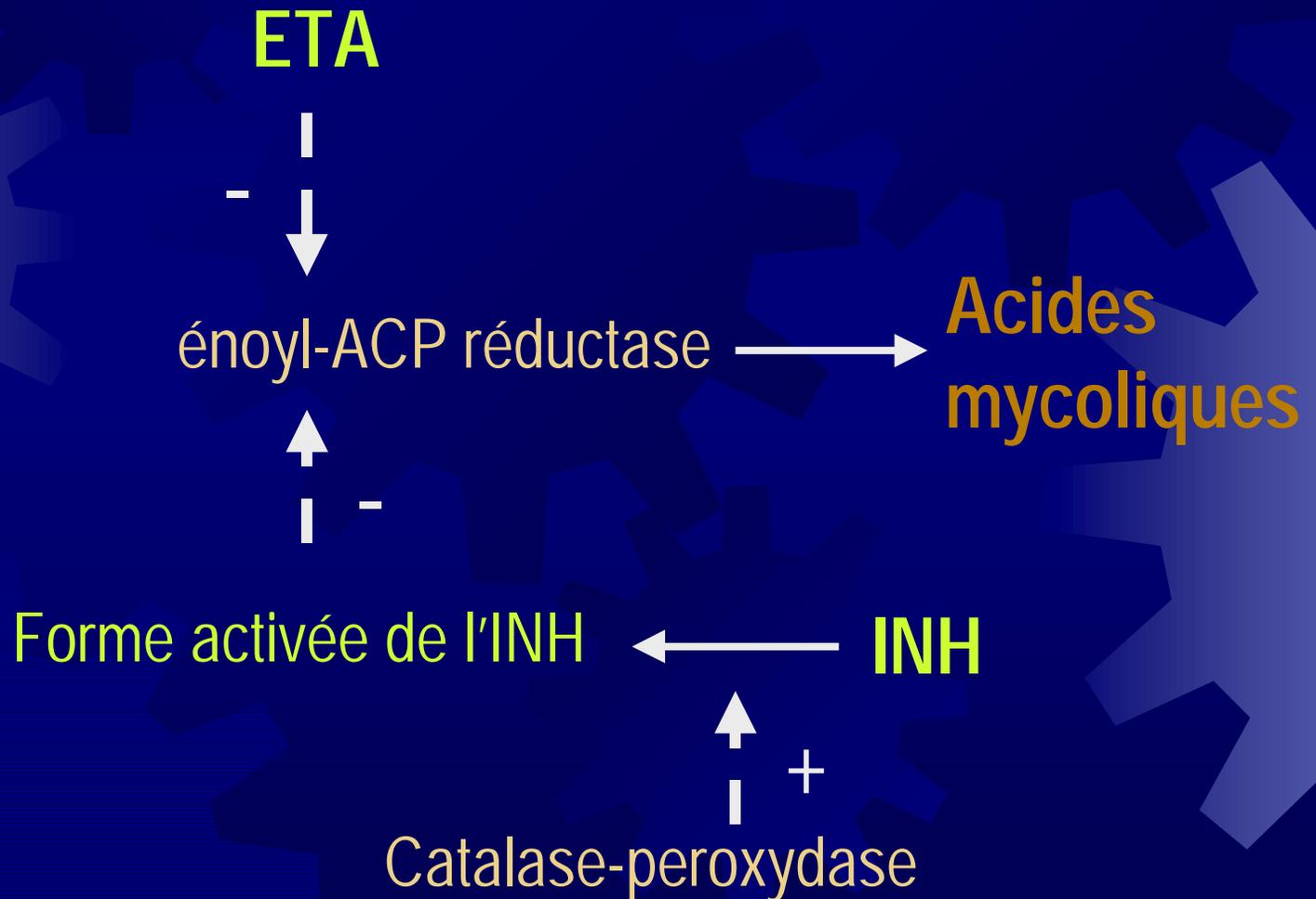


La résistance à l'INH et à l'ETA

- ✱ Synthèse des acides mycoliques
- ✱ Métabolisation de l'INH par une catalase (mutation : 50% des R à l'INH)
- ✱ Trente % des résistances à l'INH, la plupart de celles à l'ETA sont dues à une mutation de l'énoyl-ACP-réductase
- ✱ Autres phénomènes (20%)?
- ✱ Croissance plus lente des mycobactéries mutées in vitro
- ✱ Virulence intacte chez l'homme

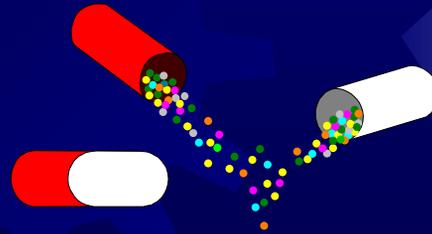


Résistance à l'INH



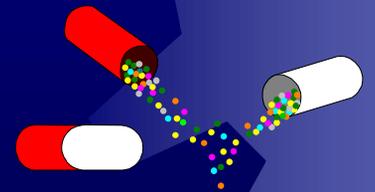
Résistance à la rifampicine (RMP)

- ✱ La RMP se lie à l'ARN polymérase-ADN dépendante
- ✱ Mutations ponctuelles dans le gène codant pour la sous-unité β de l'enzyme, empêchant la fixation de la RMP, retrouvées dans > 95% des isolats cliniques
- ✱ Test LIPA



Résistances aux autres antituberculeux utilis(é)ables

- ★ Pyrazinamide → Acide pyrazinoïque; ↓pH, NAD? (mutations?)
- ★ Ethambutol : synthèse des polysaccharides de paroi (mutations?)
- ★ Aminoglycosides : fixation sur les ribosomes (mutations, perméabilité...)
- ★ Quinolones : ADN gyrase (mutations, pompes d'efflux)



Les mutations

- ★ Non-liées à la présence des antimycobactériens (spontanées)
- ★ Indépendantes les unes des autres

INH RMP PZA EMB CFX

10^5 - 10^8 10^4 10^3 10^7 -

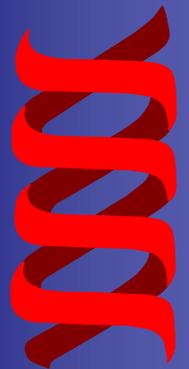
Fréquence des mutations/

Nombre de divisions

10^6

10^8

⇒ INH et RMP : 10^{-13} , 10^{-14}



Les modalités de sélection de mutants résistants

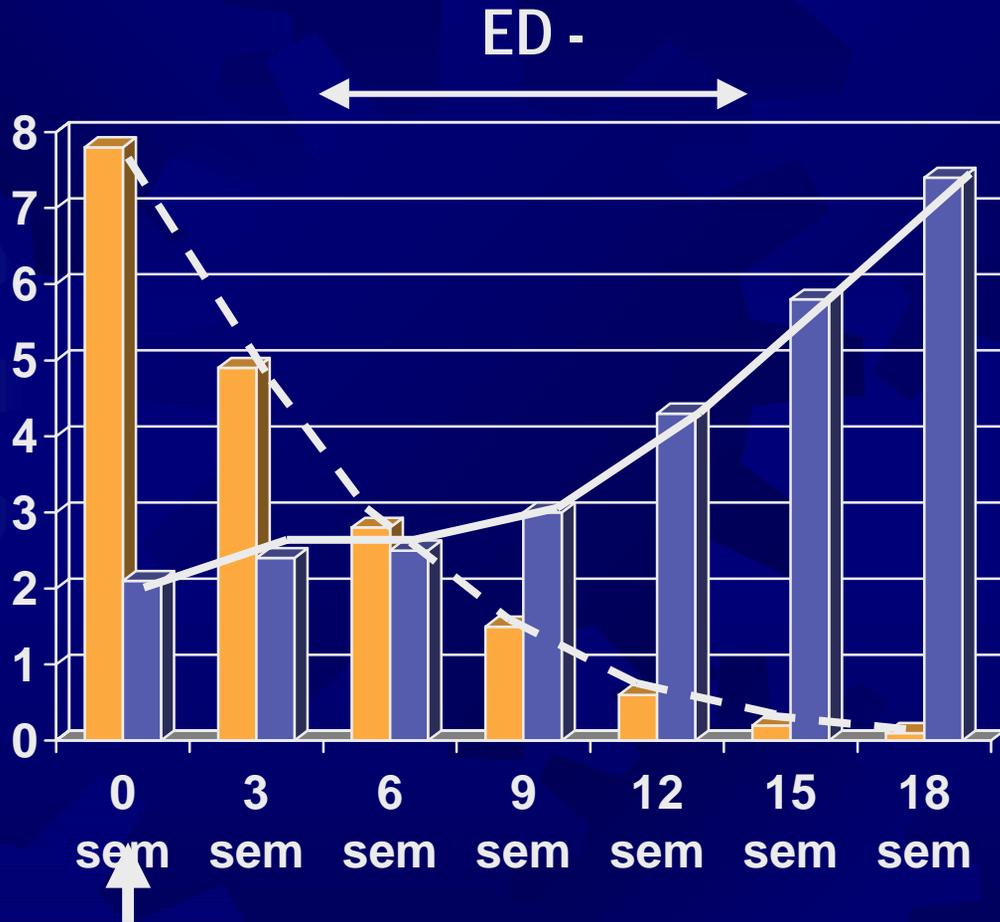
- ☀ Régimes thérapeutiques inadéquats
- ☀ Adhésions thérapeutiques déficientes
- ☀ Malabsorptions ou interactions médicamenteuses
- ☀ Préparations médicamenteuses génériques inactives (RMP) distribuées dans le Tiers-Monde



(⇒ Résistance primaire)

Phénomène « Fall and rise »

Log10
Nbre
BK/ml
Expecto.



■ BK INH S
■ BK INH R

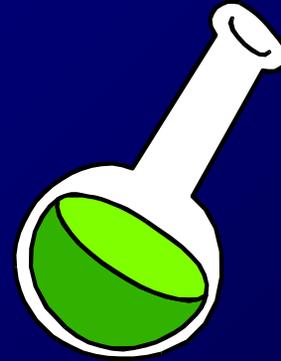
Début de traitement
par INH seul

La sensibilité des BK

- ✦ Tests indirects ou directs
- ✦ Milieux liquides ou solides
- ✦ 1%? ou
- ✦ Technique des proportions (Canetti)
- ✦ Biologie moléculaire

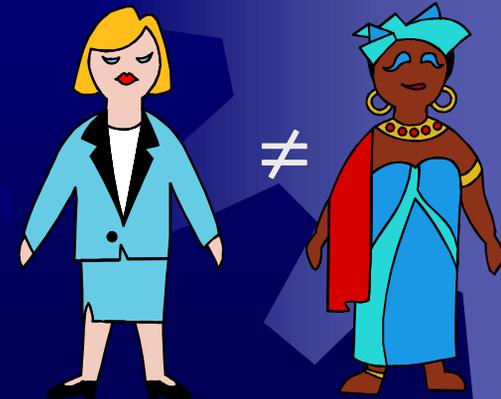
- ✦ Laboratoire de référence?
- ✦ Confirmation par différentes techniques, contaminations?

- ✦ Démarche en 2 temps sauf urgence



Quand faut-il envisager une multi(résistance)?

- ✦ **Pas de suspicion** : *Autochtones* traités pour la première fois et sans contact avec MR
- ✦ **Faible suspicion** : *Autochtones* ayant séjourné ou *Allochtones* provenant de régions où la prévalence des MR (secondaires) est élevée (premier traitement)



Quand faut-il envisager une multi(résistance)?

★ Forte suspicion :

- 💣 Récidive en cas de traitement antérieur (contenant de la RMP ou mal suivi)
- 💣 Contacts avec une source MR
- 💣 Cultures + sous traitement après 4 mois



Les antituberculeux *bactéricides* utilisés en cas de Multirésistance

- ★ Aminoglycosides
(Capréomycine)
- ★ Amikacine (Kanamycine)
> Streptomycine
Toxicités rénale,
vestibulaire et auditive
- ★ Rifabutine
- ★ R croisée avec la RMP
(fréquente)
Troubles hépatiques, GI et
hématologiques

Les antituberculeux *bactéricides* utilisés en cas de Multirésistance

- ✱ Fluoroquinolones
- ✱ Résistances croisées entre les différentes molécules qui semblent toutes efficaces
- ✱ Rash, troubles digestifs, insomnies, vertiges, Atteintes tendineuses...

Les antituberculeux *bactériostatiques* utilisés en cas de Multirésistance

- ★ Thioamides
(Prothionamide, éthionamide)
 - ★ Troubles GI, hépatiques, neuropathies, goût métallique, arthralgies, acné, gynécomastie...
- ★ Cyclosérine
 - ★ Troubles psychiatriques (Pyridoxine), céphalées, anxiété, insomnie...
- ★ Acide PAS
 - ★ Troubles GI, hépatiques, rash, oedèmes

Les antituberculeux dont l'activité n'a pas été suffisamment démontrée

- ☀ Clofazimine

- ☀ Dyscoloration cutanée, troubles GI

- ☀ Macrolides

- ☀ Pas d'effet démontré sur le BK

- ☀ β -lactames

- ☀ Pas d'effet démontré sur le BK

Les doses (orales, IM ou IV)

- ★ Streptomycine (1G/FI)^{MC} 750-1000mg/J
- Amikacine (500mg/FI ou 1G/FI)^{MC} 750-1000mg/J
- ★ Rifabutine (150mg/gél)^{Bf} 300-450 mg/J
- ★ Ofloxacine (200mg/c)^B 600-800 mg/J
- Ciprofloxacine (250 ou 500mg/c)^B 1000-1500 mg/J



Les doses

- ★ Ethionamide ou prothionamide (250mg/c)^{NR} 15-20 mg/Kg/J
500-750 mg/J
- ★ Cyclosérine (250mg/caps)^{NR} 15-20 mg/Kg/J
500-750 mg/J
- ★ PAS (500mg/Gél)^{NR} 150 mg/Kg/J
10–12G/J
- ★ Clofazimine^{NR} 200 mg/J



Traitements empiriques

- ☀ Suspicion de MR **faible**

- ⇒ 4 drogues au départ

- ⇒ Adaptation selon l'antibiogramme

- ☀ Suspicion de MR **modérée ou élevée**

- ⇒ 5 drogues au départ

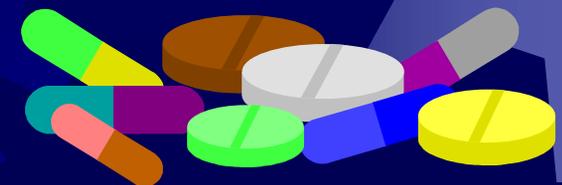
- ⇒ Adaptation selon l'antibiogramme

- ☀ Tuberculose active après **contact avec un patient contagieux porteur de BK MR**

- ⇒ 5 drogues ou...

- ⇒ Prescription selon

- l'antibiogramme du BK du patient source



Schémas conseillés

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

Phase de continuation : Antibiogramme confirmé,
3 Molécules actives au départ,
6 examens directs négatifs

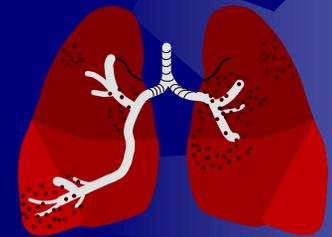
Schémas conseillés

Résistances	Phase initiale	Phase de continuation	Durée
INH + RMP + EMB + «X»	PZA + FQ + AMK + TA + CYC + ? - «X» Chirurgie?	PZA+ FQ + TA + CYC + ? - «X» ou selon tolérance	24 mois

Phase de continuation : Antibiogramme confirmé,
3 Molécules actives au départ,
6 examens directs négatifs

Suivi bactériologique en cas de MR

- ✦ Examen direct au moins 1X/semaine
- ✦ Levée de l'isolement après 6 examens directs successifs consécutifs (au moins 3 jours entre les prélèvements)
- ✦ Culture mensuelle (/2mois?)
- ✦ Antibiogramme si évolutions clinique ou bactériologique défavorables



Surveillance du traitement

- ★ Examens physique, biologiques, ORL...
et encadrement psychologique,
- ★ DOT ?
 - USA : prisons...
 - Afrique...
- ★ Moyens financiers?



La tuberculose MR est-elle guérissable?

★ Immunodéprimés?



★ Non-immunodéprimés

- < 5% de mortalité
- Influence du nombre de drogues reçues, du nombre de résistances, de l'âge et de l'exposition préalable ou non aux fluoroquinolones

(Telzak et al, NEJM 1995; Tahaoglu et al, NEJM 2001)

Les sujets-contact de patients tuberculeux MR

Pas de règles bien établies mais :

- ✦ Sujets immunodéficients : Donner
PZA + EMB ou PZA + FQ (6-12 mois?).
- ✦ Virage (non-immunodéficient): Envisager
idem

Les sujets-contact de patients tuberculeux MR

✱ ID+ (pas d'antécédent):

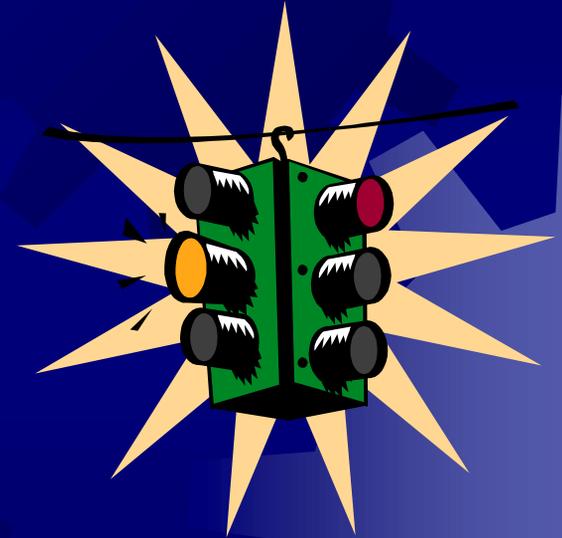
Evaluer le risque :

- Contagiosité, degré d'exposition,
- Age et pays d'origine de la personne-contact,
- Séquelles radiologiques éventuelles

Discuter l'opportunité de **idem**

Problèmes éthiques... et pratiques

- ✦ Isolement où?
- ✦ Soins jusqu'où?
- ✦ Qui va (doit) soigner?
- ✦ Soins Intensifs?
(limitations thérapeutiques?)
- ✦ Qui paie?



Avenir ?

- ✦ Nouvelles drogues?, nouvelles pistes thérapeutiques?
- ✦ Retour à des techniques anciennes (collapsothérapie ou chirurgie...)?



Thérapies « parallèles »?

- ★ IFN γ (aérosol)

(Condos et al, The Lancet. 1997;
349 : 1513 - 5)



- ★ IFN α (aérosol)

(Giosuè et al, Am J Respir Crit Care Med. 1998; 4 :
1156 - 62)

- ★ M vaccae

(Stanford et al, Respir Med. 2001; 95(6) : 444 - 7)

Traitement amélioré des
tuberculoses sensibles dans
les pays où l'endémie est
élevée
(via de meilleurs programmes
de lutte)

