

Tuberculose à bacilles multirésistants



Dr Nicolas Veziris

Laboratoire de Bactériologie-
Hygiène, Pitié-Salpêtrière

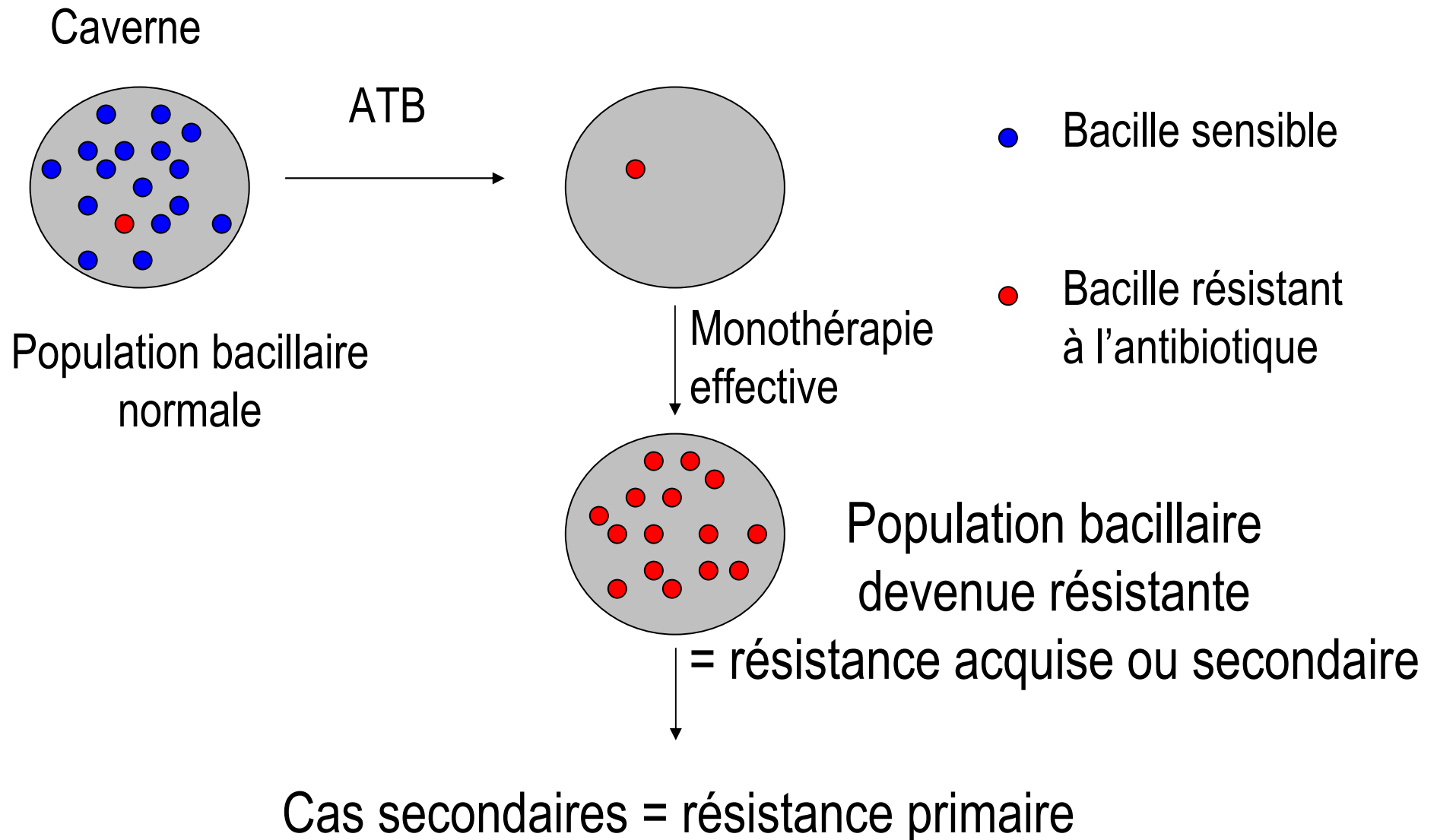
Centre National de Référence
des Mycobactéries

Définitions

- La multirésistance (MDR) de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques est définie par la résistance simultanée à au moins :
 - isoniazide
 - rifampicine
- L'ultrarésistance (XDR) est définie par la résistance à l'isoniazide et la rifampicine ainsi que
 - fluoroquinolones
 - un des aminosides de réserve (amikacine, kanamycine, capréomycine)

MECANISME DE LA RESISTANCE

BASES MICROBIOLOGIQUES: SELECTION DE MUTANTS RESISTANTS



EPIDEMIOLOGIE

Épidémiologie de la tuberculose

Tuberculose:

2 milliard d'infectés

8 à 10 millions de nouveaux cas par an

1 à 2 millions de morts par an

Multirésistance dans le monde

- 5% des nouveaux cas de tuberculose (OMS, 2006)
 - 400 000 nouveaux cas par an
 - 200 000 chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement (2%)
 - 200 000 chez des patients ayant déjà reçu un traitement (20%)

Ultrarésistance dans le monde

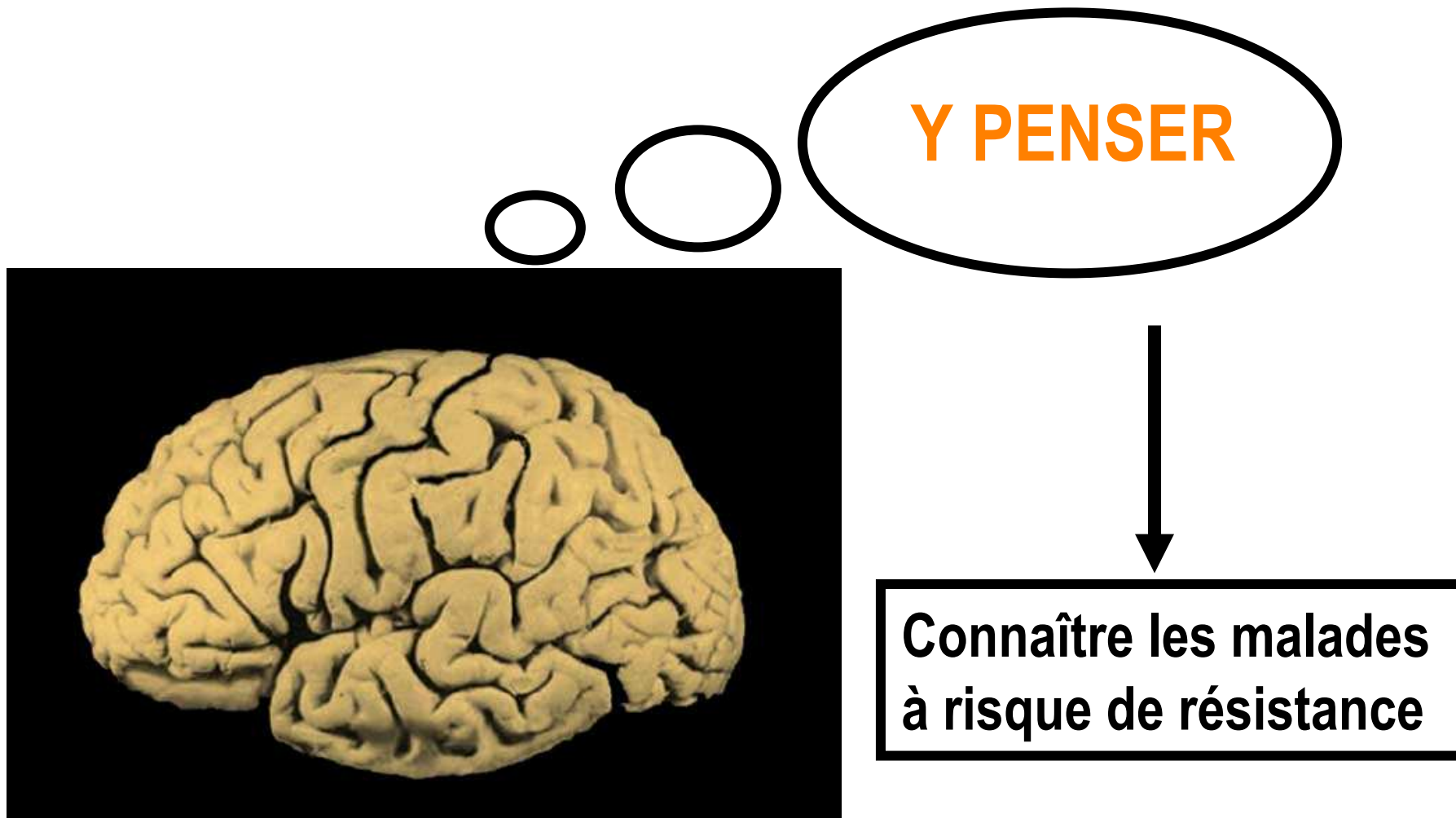
- 14 laboratoires supra-nationaux 2000-2004 : 17690 souches de 48 pays
- XDR = résistance à au moins 3 ATB de seconde ligne
- 3520 MDR (20%)
- **347 XDR (10% des MDR)**

Tuberculose multirésistante en France 1992 - 2005

Année	N Cas	% total cas	% chro	Cas déclarés pour la première fois en													
				92	93	94	95	96	97	95	99	00	01	02	03	04	05
1992	48	0.6	-	48													
1993	40	0.5	17%	7	33												
1994	58	0.7	24%	8	6	44											
1995	40	0.6	35%	3	7	4	26										
1996	29	0.5	28%	1		3	3	22									
1997	26	0.4	35%	2	1	1		4	18								
1998	39	0.7	21%	1		2	1	1	3	31							
1999	48	0.9	8%	1			1			2	44						
2000	51	0.9	18%	2			2			3	2	42					
2001	48	0.8	15%								1	6	41				
2002	79	1.3	9%		1				1			2	3	72			
2003	78	1.4	16%										1	11	65		
2004	68	1.4	12%											3	5	60	
2005	64	1.3	9%				1						1			4	58

DIAGNOSTIC

Le meilleur outil diagnostique



Quand suspecter une résistance ?

- Antécédents de traitement (récents +++)
- Patient né à l'étranger
- VIH+

Diagnostic : affirmer

Confirmation diagnostique rapide

= diagnostic de la résistance à la rifampicine

- **Pourquoi ?**

- Antibiotique clef du traitement de la tuberculose
- La résistance
 - est synonyme de multirésistance
 - est de mauvais pronostic

- **Comment ?**

- diagnostic moléculaire basé sur l'étude des mutations présentes dans la cible de la rifampicine (gène RpoB)

- **Avec quoi ?**

- Culture ou prélèvement si riche en bacilles (=BAAR +)
- Kits commercialisés : Genotype MTBDR ou séquençage du gène rpoB

Etudes complémentaires et indispensables

- **Génotypiques**

- Gènes *katG*, *inhA* : résistance à l'isoniazide, à l'éthionamide
- Gène *pncA* : résistance au pyrazinamide
- Gènes *gyrA*, *gyrB* : résistances aux fluoroquinolones
-

- **Phénotypiques**

- Antibiogramme complet des molécules de première et de seconde ligne

TRAITEMENT

PREVENTION

= éviter de créer des multirésistants

- Écueils à éviter:
 - Addition d'une seule molécule à un régime en échec
 - Non détection d'une résistance pré-existante
 - Mise en place d'un régime thérapeutique inadéquat
 - Négligence de problèmes de compliance
 - Traitement préventif inapproprié
- Prévention de la transmission nosocomiale

Antibiotiques théoriquement disponibles pour traiter les tuberculoses multirésistantes

- Fluoroquinolones
 - Aminosides (amika, kana, capréomycine)
 - Pyrazinamide → bactéricide à pH acide
 - Ethionamide → faiblement bactéricide
 - Ethambutol
 - PAS
 - Cyclosérine
 - Linezolide → ?
- bactéricide
- bactériostatique

Traitement : en pratique

- **Les grands principes:**

- Ne jamais garder d'antituberculeux en réserve
- Débuter 3 à 5 antituberculeux que le patient n'a jamais reçu
- Un aminoside doit être inclus dans la phase initiale du traitement
- Maintien d'un traitement complet tant que la culture de l'expectoration est positive

- **Quel traitement ?**

- Dans le cas d'un MDR « simple »
 - Traitement d'attaque pendant au moins 3 mois
 - Amikacine + Moxifloxacine + Ethionamide + Pyrazinamide +/- Ethambutol
 - Durée : 12 à 18 mois

Effets secondaires chez les enfants

- 93 enfants de 0,4 à 14 ans (Schaaf 2003, Drobac 2006, Mukherjee 2003) :
 - 37 ont présenté des effets indésirables
 - 30 gastrites
 - 5 effets psychiatriques
 - 4 hypothyroïdies
 - 2 hypoacousie
 - 2 cutanés
 - 1 néphrotoxicité
 - 1 hypokaliémie
 - 0 musculo-squeletique
 - 8 arrêts (vomissements), 3 adaptations de dose

Pronostic des TB MDR

- 45 cas adultes (Uffredi IJAA 2007)
- Toutes les souches testées contre tous les ATB
- Collaboration avec le CNR pour le traitement
 - 33 oui
 - 12 non
- Succès thérapeutique global = 58%
 - 70% pour les 33 cas en collaboration avec CNR
- Enfants (Schaaf 2003, Drobac 2006, Mukherjee 2003)
 - 7/93 (8%) évolution défavorable

Traitement de l'infection tuberculeuse

- Peu ou pas de données dans la littérature
- Souches semblent aussi transmissibles que des souches sensibles
 - **Teixeira L 2001** : 44% infections contre 37% dans l'entourage de TB sensible.
- Inefficacité de la chimioprophylaxie standard (Sneag 2007)

Evaluation de la chimioprophylaxie chez des enfants très exposés (Schaaf, Pediatrics 2002)

	Chimioprophylaxie (N=41)	Pas de chimioprophylaxie (N=64)
Age médian (mois)	19	31
% Cas index M+	95%	67%
Durée médiane de contact (mois)	6	2
Initialement		
Inf/Non Inf %	68/32	52/48
Evolution		
TB maladie %	5	20
Infecté %	83	48
Non Infecté %	12	31

CONCLUSION

- Problème de santé publique au plan international mais reste un problème de prise en charge individuelle en France
- Y penser \Rightarrow
 - diagnostic précoce
 - Adapter la traitement ou chimioprophylaxie à l'antibiogramme du cas index