

Tuberculose à bacilles multirésistants et ultrarésistants



Nicolas Veziris,
Jérôme Robert

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)

EPIDEMIOLOGIE

Épidémiologie de la tuberculose

Tuberculose:

2 milliard d'infectés

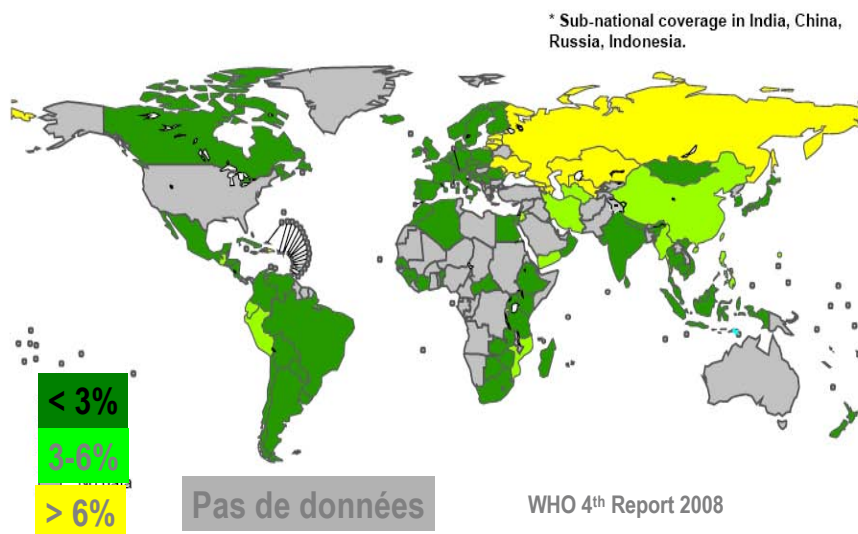
8 à 10 millions de nouveaux cas par an

1 à 2 millions de morts par an

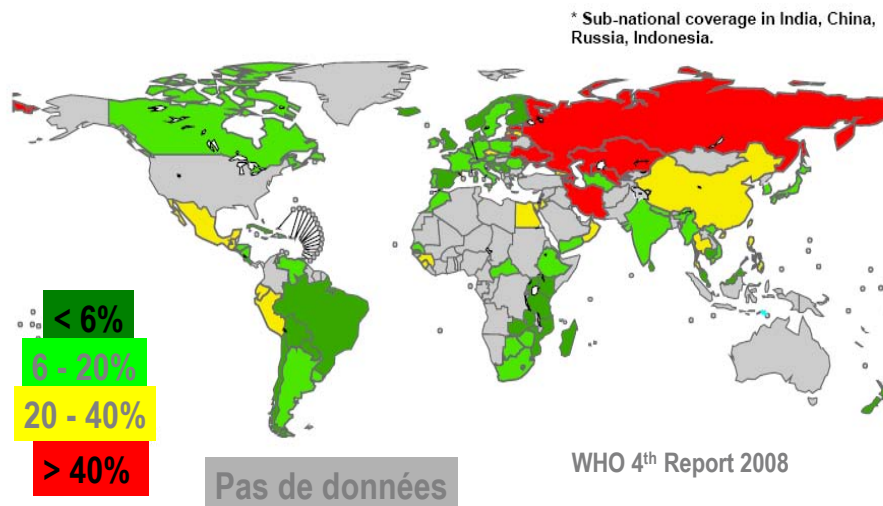
Multirésistance dans le monde

- 420 000 nouveaux cas/an
 - Primaire : 240 000 (3% des nouveaux cas)
 - Secondaire : 180 000 (20% des cas déjà traités)
- Chine, Inde, Russie : 260 000 (= 60% du total des cas MDR)
- > 10% MDR :
 - Estonie (17%)
 - Géorgie (16%)
 - Azerbaïdjan (15%)
 - Moldavie (15%)
 - Kazakhstan (14%)
 - Ouzbékistan (13%)

MDR-TB parmi les nouveaux cas 1994-2007 (%)



MDR-TB parmi les cas déjà traités 1994-2007 (%)



XDR-TB : principaux points rapport OMS 2008

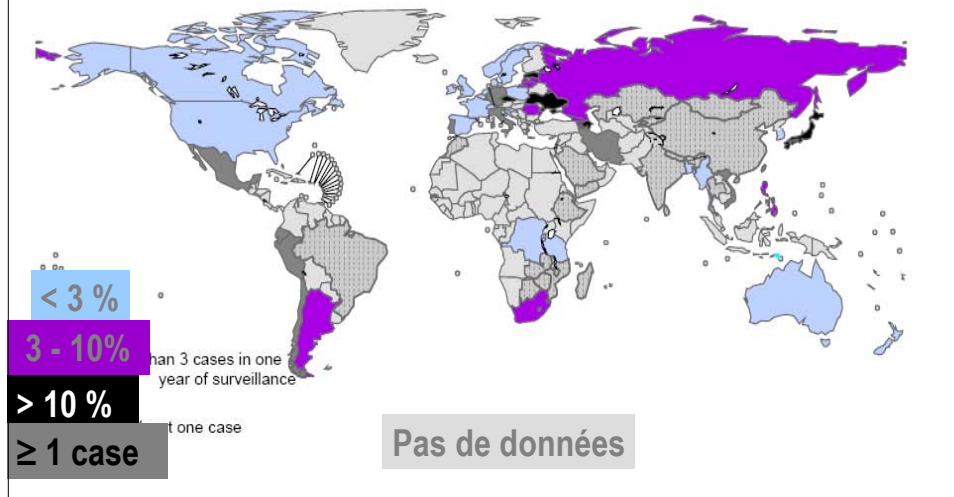
- Données pour 5 000 cas MDR 2002-07 de 39 pays ou régions (24 en Europe)

% XDR TB parmi MDR TB :

- **0 - 1% dans 14/39** (e.g. Canada, Royaume-Uni, France, Danemark)
- **2 - 10% dans 15/39** (e.g. USA, Australie, Pays-Bas, Suède, Lettonie, Roumanie, Moldavie, Arménie, Géorgie)
- **> 10% dans 10/39** (33% Irlande, 33% Slovénie, 31 % Japon, 24% Estonie, 20% Tchéquie, 15% H.Kong, 15% Ukraine, 14% Lituanie, 13% Azerbaïdjan)

XDR-TB % parmi les cas MDR

* Sub-national averages applied to Russia



Tuberculose multirésistante en France : réseau CNR-MyRMA 1992 - 2005

Année	Cas MDR	Total cas	% MDR
1992	48	8441	0,6
1993	40	8539	0,5
1994	58	7751	0,7
1995	40	7119	0,6
1996	29	6441	0,5
1997	26	5917	0,4
1998	39	5766	0,7
1999	48	5597	0,9
2000	51	5569	0,9
2001	48	5445	0,9
2002	79	5609	1,4
2003	77	5381	1,4
2004	68	5331	1,3
2005	65	5352	1,2
2006	60	4933	1,2
2007	44	4708	0,9
2008	58	4791	1,2

1% de MDR en France

Résistance aux antituberculeux, données réseau AZAY-Mycobactéries 1995-2004

	% MDR parmi patients	
	Sans antécédents de traitement (N= 10 707)	Avec antécédents de traitement (N= 1019)
Total	0,7	7
Nés en France	0,3	2
Nés à l'étranger	1,2	13

Khue, ERJ 2007

Les antécédents de traitement sont le principal facteur de risque de résistance

Evolution des caractéristiques des tuberculose MDR en France 1992-2005

	1992-99 (n=264)	2002-03 (n=137)	2004-05 (n=118)
< 24 ans	8	32	31
25-34 ans	30	39	38
35-44 ans	25	18	13
45-64 ans	23	16	13
> 65 ans	14	5	5
Hommes	70	56	64
Nés à l'étranger	56	84	83
HIV +	21	16	17
Pulmonaire	85	89	91
M +	59	64	56
Resistance Primaire	41	61	58

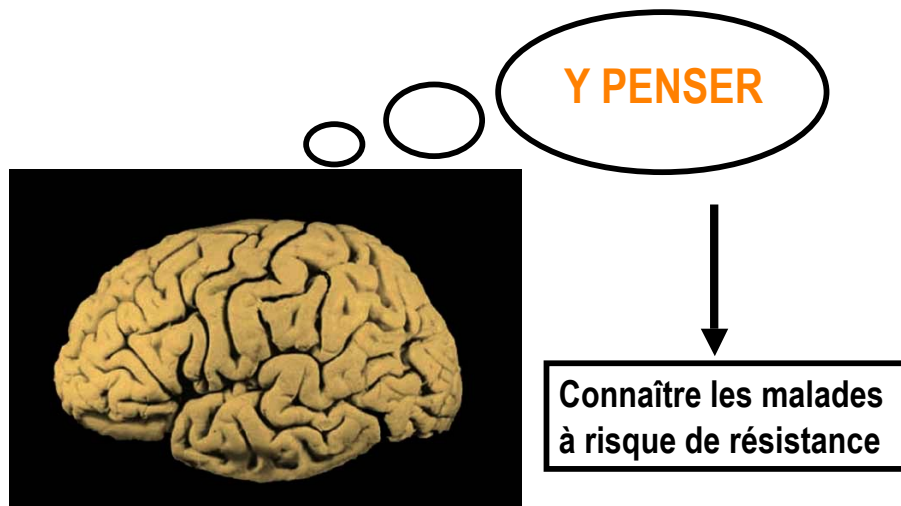
Tuberculose ultra-résistante : souches reçues au CNR 2001 - 2009

Année	Souches MDR reçues au CNR-MYRMA	Souches XDR reçues CNR- MYRMA	% XDR parmi MDR
2001	29	0	0
2002	47	1	2
2003	60	2	3
2004	51	1	2
2005	60	1	2
2006	53	2	4
2007	38	2	5
2008	51	2	4
2009	51	4	8

< 5 XDR / an
en France

DIAGNOSTIC

Le meilleur outil diagnostique



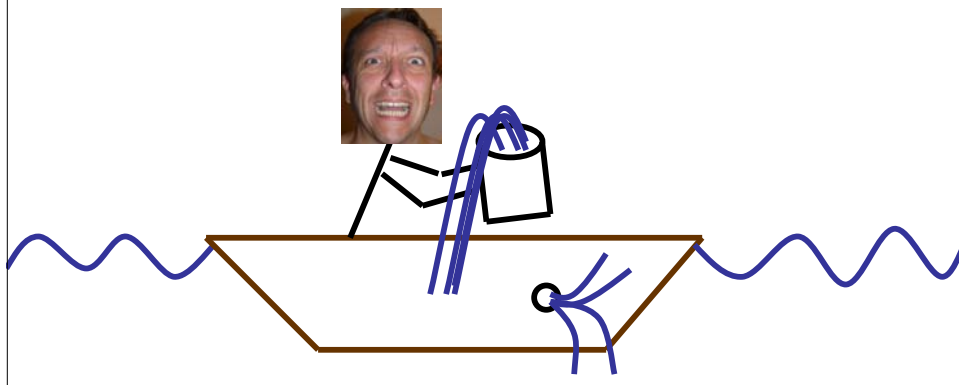
Quand suspecter une résistance ?

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

TRAITEMENT

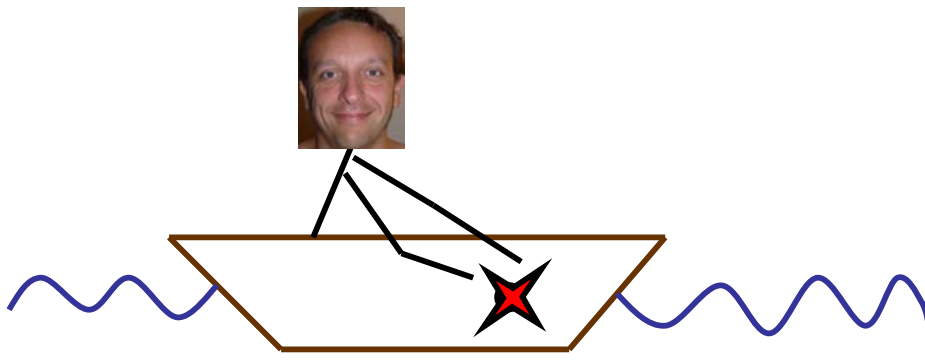
Quand le bateau prend l'eau...

on peut écoper
= traiter les TB MDR et XDR



Mais il vaut mieux...

Boucher le trou
= prévenir l'apparition des résistances



**Boucher le trou =
éviter de créer de la résistance primaire**

1. Prévention de la transmission nosocomiale

= prévention de la résistance primaire

Tuberculose ultrarésistante : Afrique du Sud début des années 2000

- 53 XDR
- 100% VIH+
- Mortalité 98%

- 2/3 des cas probablement nosocomiaux

Gandhi Lancet, 2006

Boucher le trou = éviter de créer de la résistance secondaire

2. Eviter la sélection de mutants résistants

= prévention de la résistance secondaire

Comment éviter de créer de la résistance secondaire

- 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

Mahmoudi, JAMA 1993

En désespoir de cause...

- XDR-TB: entering the post-antibiotic era?
Raviglione Int J Tuberc Lung Dis 2006
- Drug resistant tuberculosis: back to sanatoria, surgery and cod-liver oil?
Murray Eur Respir J. 1995



Classification OMS des antituberculeux de seconde ligne

- Groupe 1** : Isoniazide, Rifamycines, Pyrazinamide, Ethambutol
- **Groupe 2** : Streptomycine, Amikacine, Kanamycine, Capréomycine
- **Groupe 3** : Fluoroquinolones
- **Groupe 4** : Ethionamide, PAS, Cyclosérine, Thiacétazone
- **Groupe 5** : Linézolide, Clofazimine, Amoxicilline-ac.clavulanique, Clarithromycine

Débuter le traitement

- 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

Poursuivre le traitement

- 4 à 6 médicaments auxquels la souche est sensible
 - Médicaments restants du groupe 1
 - Des Aminosides 3 à 6 mois minimum
 - Fluoroquinolones
 - Compléter avec les groupes 4 et 5
- Traitement total 18 à 24 mois
- Au moins 1 an après négativation des cultures

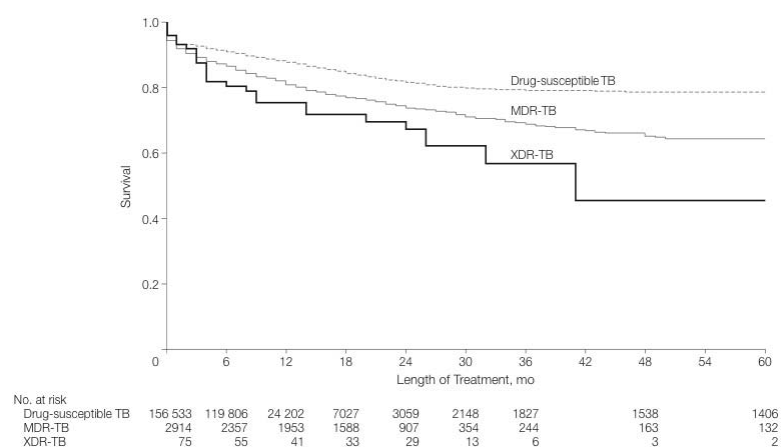
Effets indésirables

- troubles digestifs
 - cochléo-vestibulaires
 - cutanés
 - neuropathie périphérique
 - manifestations psychiatriques
- Entraînent l'interruption du médicament dans 12 à 39% des cas

Place de la chirurgie

- But : diminuer la charge bactérienne
- Indication : si guérison improbable avec le ttt médicamenteux (moins de 3 drogues utilisables)
- Idéalement : juste après négativation des expectorations
- Résultats : pas d'étude contrôlée
 - Morbimortalité de 2 à 22 %
 - Kim (ERJ 2006) rapporte 72 % de guérison

Pronostic des cas MDR et XDR aux USA (1993-2007)



Shah, JAMA 2008

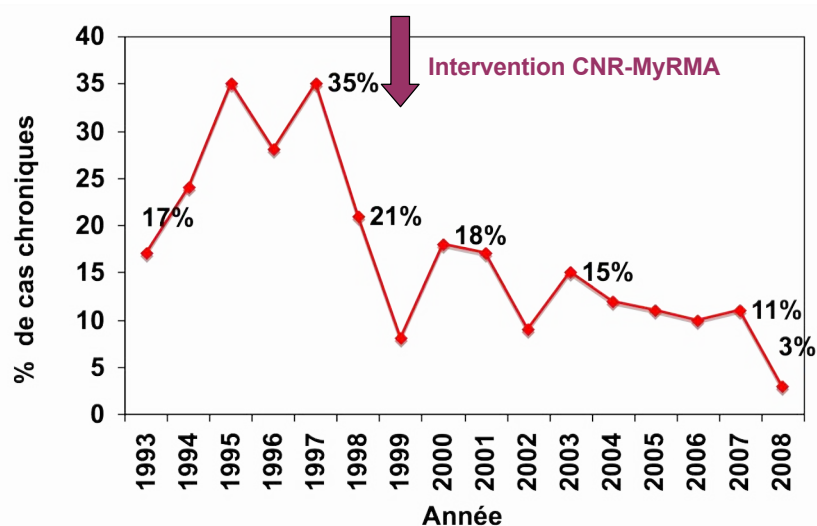
Pronostic des TB MDR et XDR : France

- MDR : 45 cas
- 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

- XDR 2004-8 : 8 cas
 - 3 décès
 - 2 guérisons
 - 3 négatifs en culture

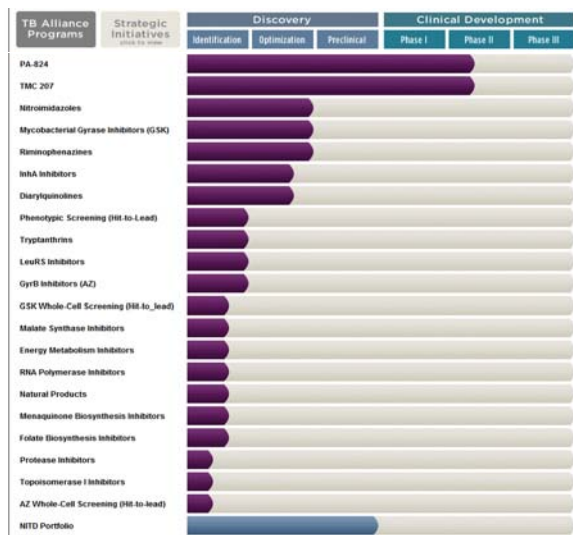
Uffredi IJAA 2007
Données CNR 2004-10

Evolution de la proportion de cas chroniques de TB MDR, France, 1993-2008



ANTITUBERCULEUX EN DEVELOPPEMENT

Antituberculeux en développement : portfolio global alliance against TB

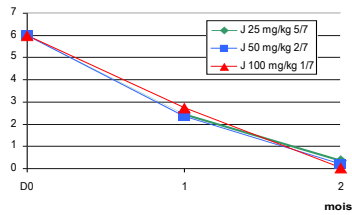


TMC 207

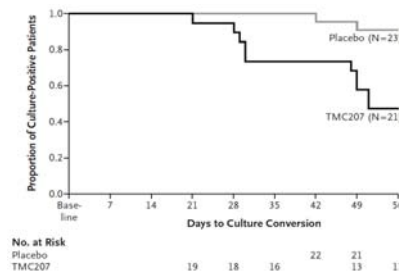
- Mécanisme d'action original : inhibition ATP synthase
- CMI = 0,01 mg/l



TMC 207 : modèle murin



TMC 207 : homme

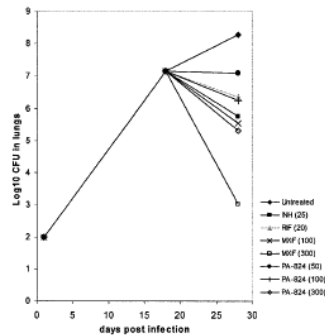


Andries, Science 2005; Veziris, AJRCCM 2009; Diacon, NEJM 2009

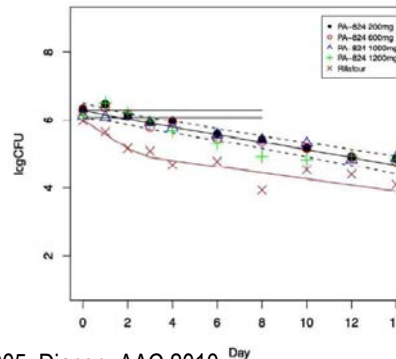
PA-824

- Mécanisme d'action complexe: inhibition synthèse acides mycoliques, empoisonement au NO
- CMI = 0,1 mg/l

PA-824: modèle murin



PA-824: homme



Manjunatha, CBI 2009; Lenaerts, AAC 2005; Diacon, AAC 2010

Conclusion

- Problème de santé publique au plan international mais reste un problème de prise en charge individuelle en France
- Y penser ⇒
 - bien traiter les tuberculoses sensibles
 - diagnostic précoce
 - ne jamais rajouter les antibiotiques un par un
- En cas de problème
 - 01 42 16 20 83
 - Staff thérapeutique 1^{er} jeudi du mois au CNR