

Traitement de la tuberculose-maladie

Prof. Pierre Tattevin

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale,
Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes
INSERM U835, Université Rennes I

Mme Z, 28 ans, Congolaise

- AEG, fièvre, toux sèche depuis 2 mois

- Urgences
- Avis infectieux
- Quel mot clé ?





Isolement TB, France 2017

1. Toute suspicion de TB respiratoire doit-être isolée

- Difficultés lorsqu'on n'y croit peu (exemple, AEG isolée)

2. Levée de l'isolement si examen microscopique (EM) nég.

- Si on n'y croit plus (diagnostic alternatif), *ou bien*
- A J15 le patient s'est amélioré sous traitement (fièvre, toux), *ou bien*
- Si les cultures sont négatives

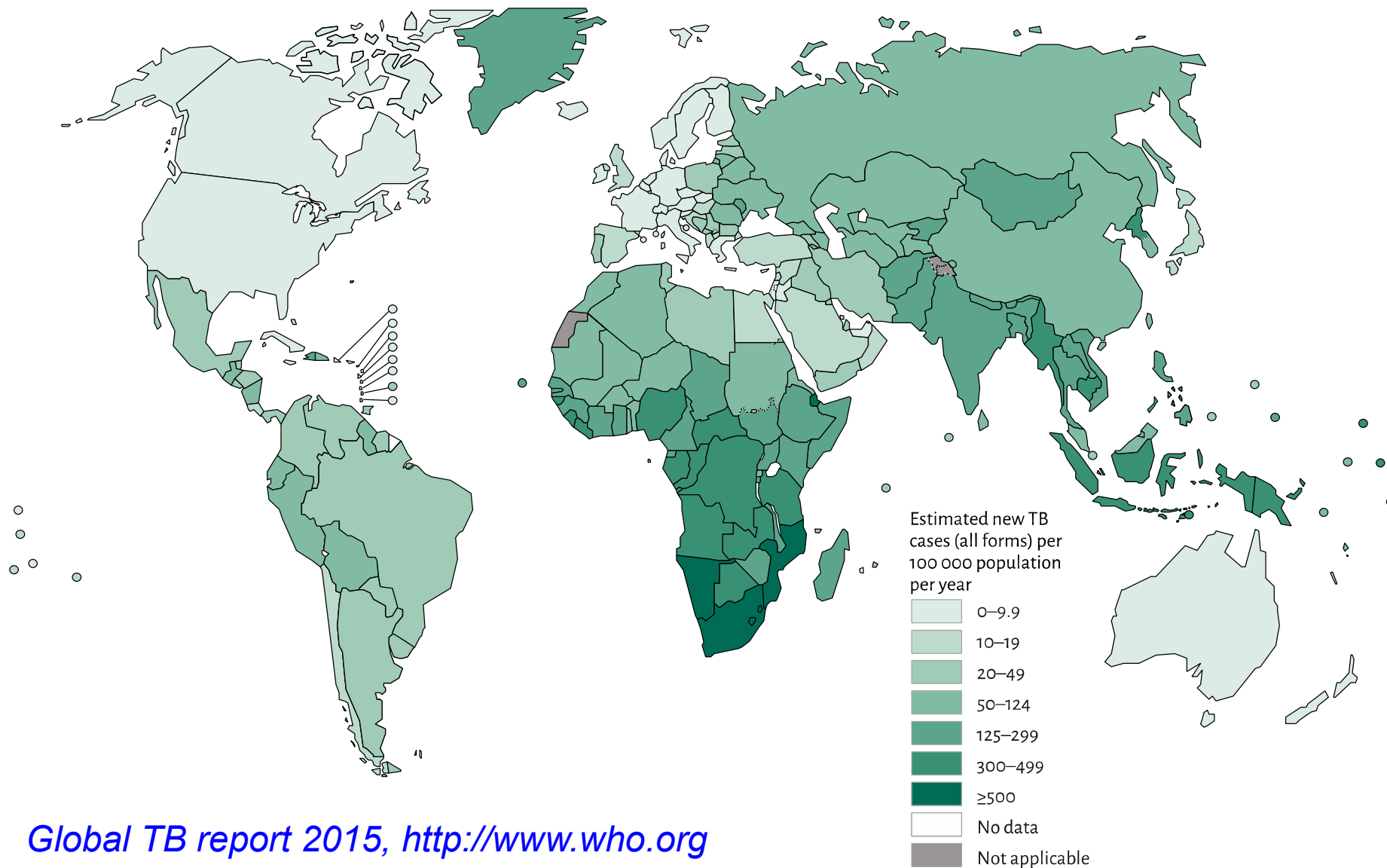
Maintien de l'isolement, même si EM négatif, tant que la suspicion persiste

3. Levée de l'isolement chez les patients avec EM positif

- A J15 le patient s'est amélioré sous traitement (fièvre, toux)

Epidémiologie TB

Estimated TB incidence rates, 2014



Global TB report 2015, <http://www.who.org>



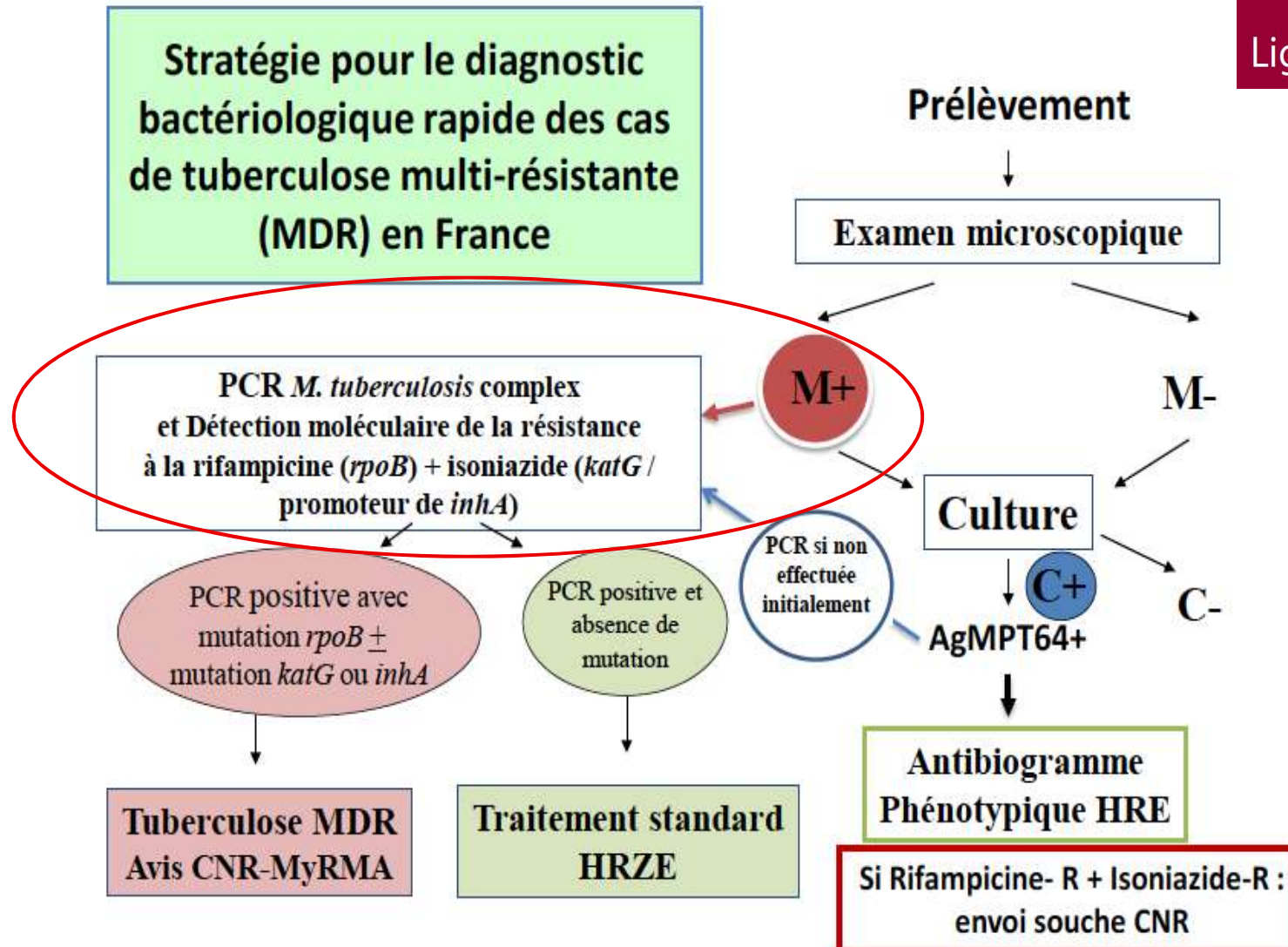
Mme Z, 28 ans, Congolaise

- **AEG, fièvre, toux sèche depuis 2 mois**

- ECBC : présence de BAAR

- Autres tests ?**

**Stratégie pour le diagnostic
bactériologique rapide des cas
de tuberculose multi-résistante
(MDR) en France**

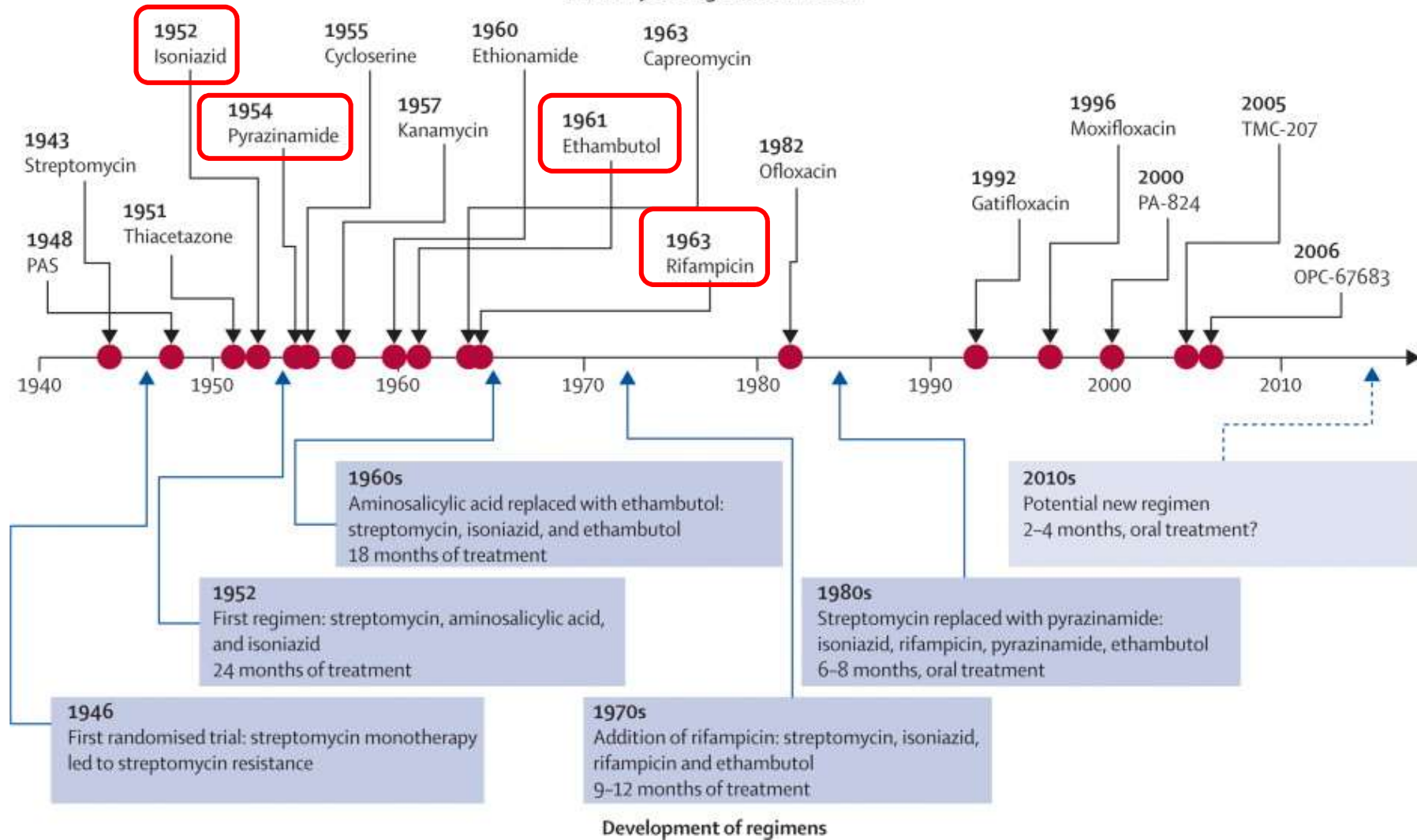




Mme Z, 28 ans, Congolaise

- **AEG, fièvre, toux sèche depuis 2 mois**
 - **ECBC PCR BK +**
 - **Tests résistance négatifs => traitement ?**
 - INH, 4-5 mg/kg/j
 - RMP, 10 mg/kg/j
 - PZA, 20-25 mg/kg/j

Discovery of drugs for tuberculosis

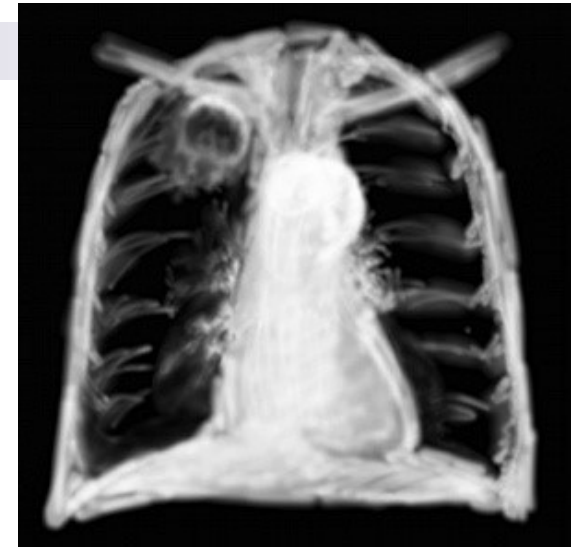


Ma et al. Lancet 2010;375:2100

Généralités

■ Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
 - Quadri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 50 ans...
- **> 95% de guérison !**



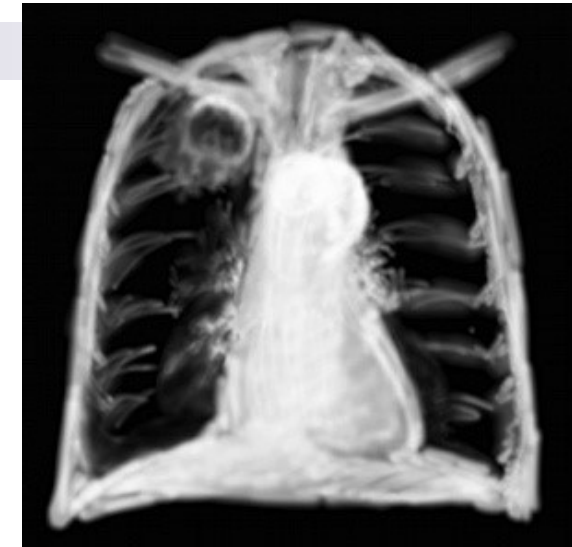
Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 ⁸ bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 ⁵ bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 ⁵ bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 ⁻⁶	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 ⁻⁷	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 ⁻⁵	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 ⁻⁶	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

Généralités

■ Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
 - Quadri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 50 ans...
- **> 95% de guérison !**



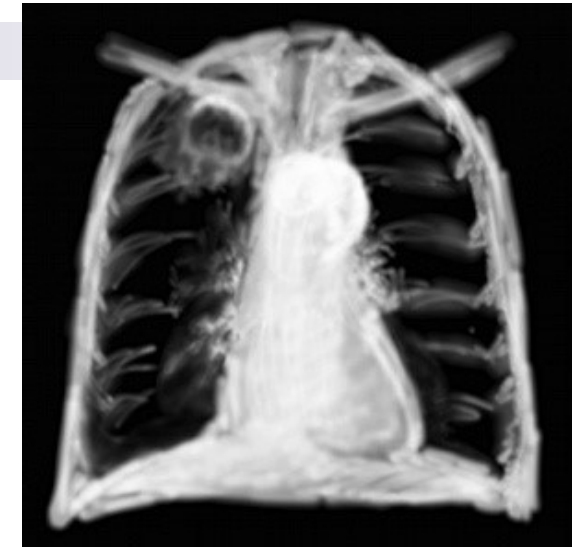
Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 ⁸ bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 ⁵ bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 ⁵ bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 ⁻⁶	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 ⁻⁷	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 ⁻⁵	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 ⁻⁶	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

Généralités

■ Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
 - Quadri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 50 ans...
- **> 95% de guérison !**



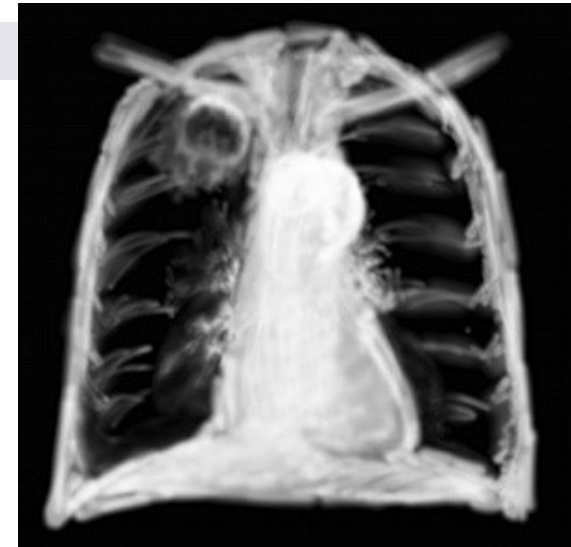
Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 ⁸ bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 ⁵ bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 ⁵ bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 ⁻⁶	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 ⁻⁷	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 ⁻⁵	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 ⁻⁶	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

Généralités

■ Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
 - Quadri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 50 ans...
- **> 95% de guérison !**



Antibiotiques	Activité sur les bacilles		Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 ⁸ bacilles	À multiplication lente		
		À pH acide (macrophage) ~10 ⁵ bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 ⁵ bacilles	
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 ⁻⁶ Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 ⁻⁷ 18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 ⁻⁵ 9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 ⁻⁶ Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.



Rationnel du traitement anti-BK

INH => bactéricide précoce majeur

- 95% de l'inoculum balayé en 2 jours
- Bactéricidie dès 18 mg/j (effet croissant jusqu'à 300 mg/j)

PZA => bactéricide, actif en milieux acide

- Risque de rechute après 6 mois de traitement passe de 22% à 8%

RMP => bactéricide, actif sur bactéries à métabolisme ralenti

- Risque de rechute après 6 mois de traitement passe de 6% à 3%

EMB => bactériostatique, intérêt seulement si souche INH-R

- A interrompre si souche multi-S



Mme Z, 28 ans, Congolaise

- **Test de grossesse positif... Qu'est-ce que ça change ?**
 - Vitamine B6 pendant tout le traitement
 - Vitamine K 10 mg/j, début 15 jours avant terme + traitement du nouveau-né



Mme Z, 28 ans, Congolaise

- Créatininémie, 600 $\mu\text{mol/L}$, qu'est ce que ça change ?
 - PZA seulement 3 fois/semaine

Tt TB maladie: cas particuliers

1. Insuffisance rénale majeure (Cl. Créat < 30 ml/mn)

- INH et RMP posologies standard
- PZA et EMB 3 fois/semaine

2. Grossesse

- Quadrithérapie standard
- Vit. B6 systématique pendant tout le traitement (25 mg/j)
- Vit. K pendant les 2 dernières semaines de grossesse (10 mg/j PO) et au nouveau-né (risque hémorragique)

3. TB extra-pulmonaire

- Durée de traitement idem que TB pulmonaire, sauf
- TB neuro-méningée (9 à 12 mois)



Mme Z, 28 ans, Congolaise

- **Surveillance transaminases (J0, J7, J14, J30)**
 - **3 N à J7 =>**
 - Vérification posologies, comédications, virus hépatites
 - Surveillance rapprochée (2/semaine)
 - **7 N à J10 =>**
 - Stop INH et PZA, poursuite RMP et EMB
 - Réintroduction INH, 3 mg/kg/j, si BH normalisé
 - **Réintroduction PZA à haut risque**



Traitement anti-BK 'amputés'

Si RMP inutilisable (tolérance)

⇒ 18 mois !

2 mois INH/EMB/PZA +/- MOX + 16 mois INH/EMB +/- MOX

Alternative = schéma 'classique', avec rifabutine au lieu de RMP

Si INH inutilisable (résistance = 5%, ou tolérance)

=> 6 mois RMP/EMB/PZA +/- MOX

Si PZA inutilisable

=> 2 mois INH/RMP/EMB +/- MOX + 7 mois INH/RMP +/- MOX

Si EMB inutilisable

=> on s'en fout si TB multi-S !

Mme Z, 28 ans, Congolaise

■ Enquête contacts: lesquels ?



- 2 enfants à son domicile, 3 & 5 ans
- Son compagnon (vit avec elle 15 j/mois)
- 1 fille restée au Congo, 12 ans, pas vue depuis 3 ans
- Ses collègues de travail (entretien, banque, équipes variées, 20 h/semaine)
- Sa voisine de palier (causent dans l'escalier, 10 minutes 'de temps en temps')
- Ses copines de fiesta (1/ mois, bar ou discothèque, jusqu'au bout de la nuit)

Mme Z, 28 ans, Congolaise

■ Enquête contacts: lesquels ?



- 2 enfants à son domicile, 3 & 5 ans
- Son compagnon (vit avec elle 15 j/mois)
- 1 fille restée au Congo, 12 ans, pas vue depuis 3 ans
- Ses collègues de travail (entretien, banque, équipes variées, 20 h/semaine)
- Sa voisine de palier (causent dans l'escalier, 10 minutes 'de temps en temps')
- Ses copines de fiesta (1/ mois, bar ou discothèque, jusqu'au bout de la nuit)

Quelles tuberculoses sont réellement contagieuses ?



**TB-maladies
&
TB respiratoires**



Les observations

■ Etudes expérimentales

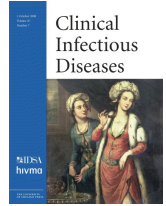
Prélèvements air

- Espace confiné (pas de ventilation) => gouttelettes viables **30 minutes après émission** (transmission possible sans contact)
- Rayons UV détruisent les gouttelettes => **pas de risque en 'extérieur'**

Cobayes sur circuits de ventilation des chambres de patients TB

- Démonstration de la **transmission aéroportée**
- **Pas de transmission après initiation anti-TB** si BK sensible
- Notion de cas '**super-contagieux**' :
3/77 patients (**4%**) => 33/48 transmissions cobayes (**69%**)

Riley RL, 1950's



How Contagious Is Tuberculosis?

Kent A. Sepkowitz

Clin Infect Dis 1996;23:954

From the Infectious Disease Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York Hospital–Cornell Medical Center, New York,

Revue de la littérature

- **Seules les TB ‘respiratoires’ sont contagieuses**
 - Lésions parenchyme pulmonaire ou voies aériennes (TB laryngées)
 - Mais pas TB pleurale ou médiastinale isolée

- **Une TB bacillifère non traitée & non isolée entraîne 10 contaminations/an en moyenne dans l’entourage**

- **Des épidémies ‘record’ ont documenté le phénomène de ‘super-contagiosité’**
 - > 200 contaminations pour 1 cas index

Styblo K, 1970’s

Etudes cas groupés

- **Épidémies nosocomiales, familiales, écoles, avions, bus scolaires, bar...**

- **Etude des facteurs associés à la conversion de l’IDR**

The 'school bus driver' outbreak (New York)

- ✓ School bus driver, **smear positive, late diagnosis**
- ✓ Infection rates in children who rode his bus (n=258)

Daily duration (min) of bus ride	No. (%) of PPD + riders/total tested
<10	8/37 (22)
10–39	58/191 (30)
>40	17/30 (57)

Demonstration of a 'dose-effect'





Facteurs associés au diagnostic d'ITL dans les enquêtes autour d'un cas (1)

Evaluation of a Model for Efficient Screening of Tuberculosis Contact Subjects

Khaoula Aissa¹, Fouad Madhi¹, Nathalie Ronsin², France Delarocque³, Aurélie Lecuyer³, Bénédicte Decludt^{5†}, Natacha Remus¹, Laurent Abel⁴, Christine Poirier², and Christophe Delacourt^{1,6,7}, for the CG94 Study Group*

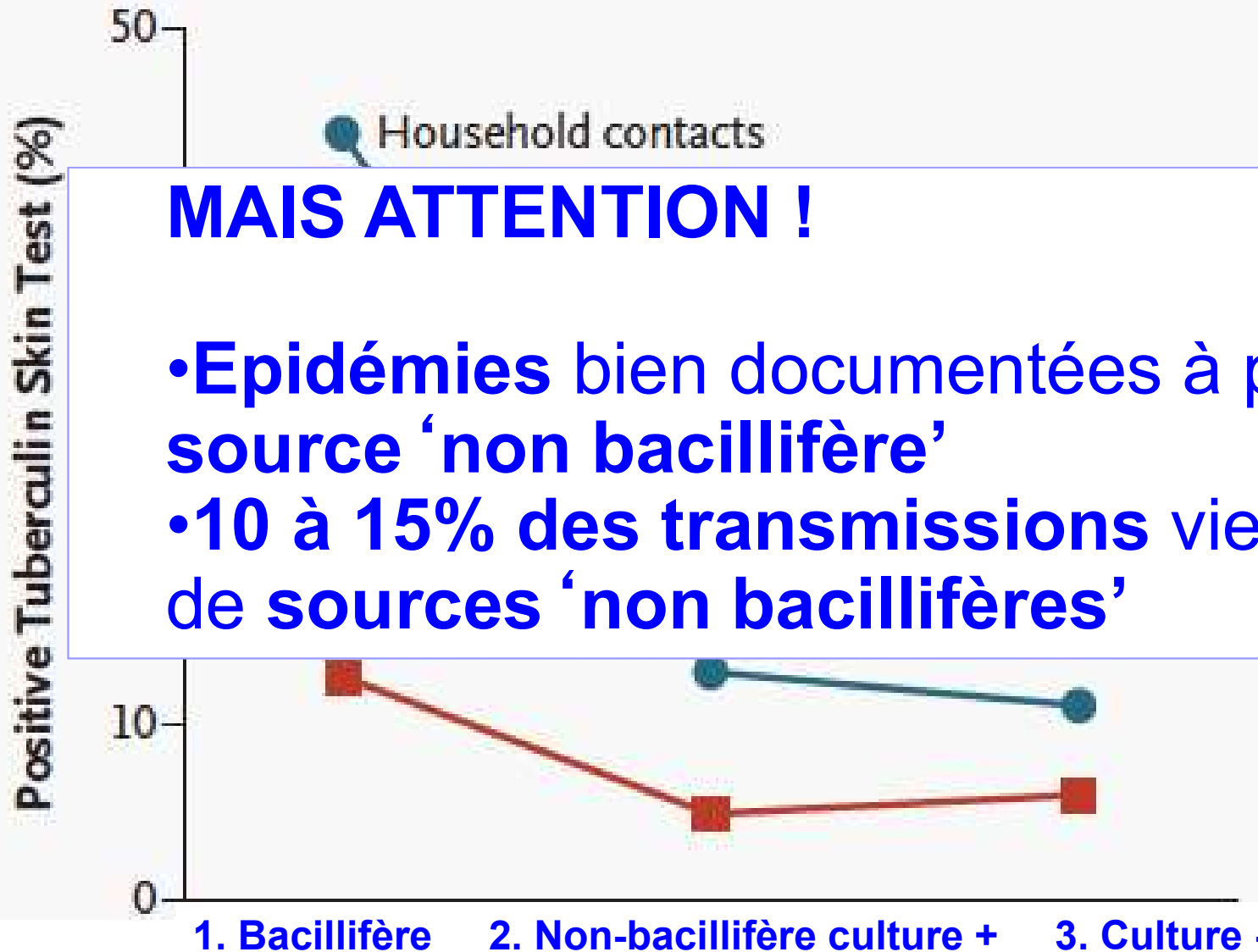
■ Etude Val-de-Marne, 2005

- 325 TB pulmonaires documentées
- 2009 contacts investigués
 - ⇒ 15 TB maladies (1%)
 - ⇒ 410 ITL (26%)

Facteurs associés au diagnostic d'ITL dans les enquêtes autour d'un cas (2)

Analyse multivariée	OR (IC95%)	P
Lien cas index-contact = famille (1^{er} degré)	2.10 (1.34-3.29)	0.001
Cas index et contact dorment sous le même toit	2.08 (1.35-3.21)	0.0009
Cas index, bacillifère ++ (> 100 BAAR/champ)	1.84 (1.22-2.78)	0.004
Cas index, caverne(s)	1.56 (1.10-2.21)	0.013
Cas contact, tabagisme	1.62 (1.07-2.44)	0.021

TB bacillifères (= bacilles vus au microscope)



MAIS ATTENTION !

- **Epidémies** bien documentées à partir de **source 'non bacillifère'**
- **10 à 15% des transmissions** viennent de **sources 'non bacillifères'**



Impact du traitement anti-TB

■ Très probablement majeur

□ Effet bactéricide précoce de l'INH

=> inoculum baisse de 95% (presque 2 log₁₀) en 2 jours

□ Etudes historiques randomisées: pas d'impact du traitement à domicile (vs. sanatorium) dans le taux de contamination des contacts familiaux

■ Si BK multi-sensible + observance parfaite

■ En contexte 'faible endémie', levée isolement si

□ 2 semaines de traitement bien pris

+ Amélioration des symptômes (fièvre, toux)

+ Pas de FDR de résistance (ATCD TB, Europe de l'Est)

Conséquences pour les enquêtes autour d'un cas (1)



■ Hiérarchiser les efforts !

- Certes, toute TB 'respiratoire' doit être considérée comme contagieuse jusqu'à preuve du contraire,
- mais il faudra être irréprochable sur:
 - TB avec Examen Microscopique (EM) positif
 - et/ou Lésions cavitaires
 - et/ou Contacts à risque d'évolution rapide vers la TB-maladie (Immunodéprimés, enfants < 2 ans)
 - et/ou Notion de cas groupés
 - et/ou Suspicion (ou confirmation) de TB résistante

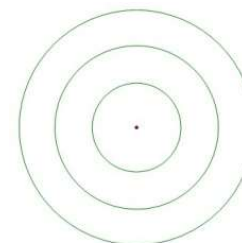
Conséquences pour les enquêtes autour d'un cas (2)



■ Stratégie des 'cercles concentriques' (recos Europe)

Premier cercle (risque maximal)	-Sujets vivant sous le même toit - Exposés lors de gestes à haut risque sans protection (endoscopie bronchique ou ORL, expecto. induite, kiné respi) - Partage espace confiné avec <u>durée cumulée exposition > 8 h si EM positif, 40 h si EM négatif</u>
Deuxième cercle (risque intermédiaire)	Contacts réguliers, mais moins étroits et/ou moins prolongés (amis, collègues travail proches, loisirs, étudiants même classe, visites au domicile, passagers même rangée avion vol > 8 h)
Troisième cercle (risque faible)	Sujets vivant dans la même communauté , même école, même lieu de travail, même loisirs, mais contacts sporadiques

- Dépistage du 1^{er} cercle (risque max)**
- Si pas d'ITL diagnostiquée, on s'arrête là**
- Si ITL, on passe au cercle suivant (etc...)**





Mme Z, 28 ans, Congolaise

- **Et si sa TB avait été multi-résistante ?**

TB MDR & XDR: définitions, généralités

- **Multirésistante (MDR) = résistance à isoniazide & rifampicine**
- **Ultra-résistante (XDR) = MDR 'aggravée'**
 - Résistance à **toutes les quinolones** (oflo, lévoflo, moxiflo, etc.)
 - Résistance à **≥ 1 injectable de 2^{ème} ligne** (amikacine, kanamycine, capréomycine)

NB. Formes cliniques, contagiosité idem TB sensibles, mais traitements longs, lourds et coûteux

18 à 24 mois +/- chirurgie

Traitements de 2^{nde} ligne, mal tolérés

Injectables, multiples prises quotidiennes...



IT CAN TAKE

**14,600
PILLS
TO TREAT**

ONE
PERSON
WITH

DRUG-RESISTANT TB

IF YOU STACK UP THE # OF PILLS END-TO-END



1.7cm

THAT'S EQUIVALENT
TO THE HEIGHT OF THE
GOLDEN GATE BRIDGE

228
meters

WE NEED BETTER TREATMENT NOW

<http://www.msaccess.org>

Traitement des TB multi-résistantes (MDR, XDR)

**NB. Une affaire d'experts !
(CNR Myrma, la Pitié, N. Véziris)**

Classification anti-TB (1)

	<i>Daily dose</i>
1 First-line oral anti-tuberculosis drugs (use all possible drugs)	
Isoniazid	5 mg/kg
Rifampicin	10 mg/kg
Ethambutol	15 mg/kg
Pyrazinamide	25–30 mg/kg
2 Fluoroquinolones (use only one, because they share genetic targets)	
Ofloxacin	15 mg/kg
Levofloxacin	15 mg/kg (750–1000 mg)
Moxifloxacin	7.5–10 mg/kg (400 mg)
3 Injectable anti-TB drugs (use only one, because they have very similar genetic targets)	
Streptomycin	15 mg/kg
Kanamycin	15 mg/kg
Amikacin	15 mg/kg
Capreomycin	15 mg/kg

Classification anti-TB (2)

	<i>Daily dose</i>
4 Other less effective second-line anti-tuberculosis drugs (use all possible drugs if necessary)	
Ethionamide/prothionamide	15 mg/kg
Cycloserine/terizidone	15 mg/kg
p-aminosalicylic acid	150 mg/kg
5 Other less effective drugs or drugs with limited clinical experience (use all possible drugs if necessary)	
Clofazimine	100 mg
Amoxicillin/clavulanate	875/125 mg/12 hours
Linezolid	600 mg
Imipenem	500–1000 mg/6 hours
Clarithromycin	500 mg/12 hours
High-dose isoniazid	10–15 mg/kg
Thiacetazone	150 mg

Number of drugs

“At least four effective drugs” never used in the past or proved susceptible by DST taking into account DST reliability and cross-resistance

Drug selection

- Use FLDs if still effective
- One injectable
- One new-generation FQ
- Use Group 4 drugs until four effective drugs found
- If necessary, use Group 5 drugs to strengthen the regimen or when four effective drugs are not found within the previous groups; count two Group 5 drugs as one effective drug

Length of injectable administration

- At least 4 months after smear or culture conversion
- Longer if there are not three effective drugs during continuation phase or if they are from Group 5

Surgery

- Consider only if:
- Few effective drugs are available
 - Localised lesions
 - Sufficient respiratory reserve

Le régime 'Bangladesh' pour les TB-MDR

(pas d'antibiogramme, coût 220 USD, succès 80%)

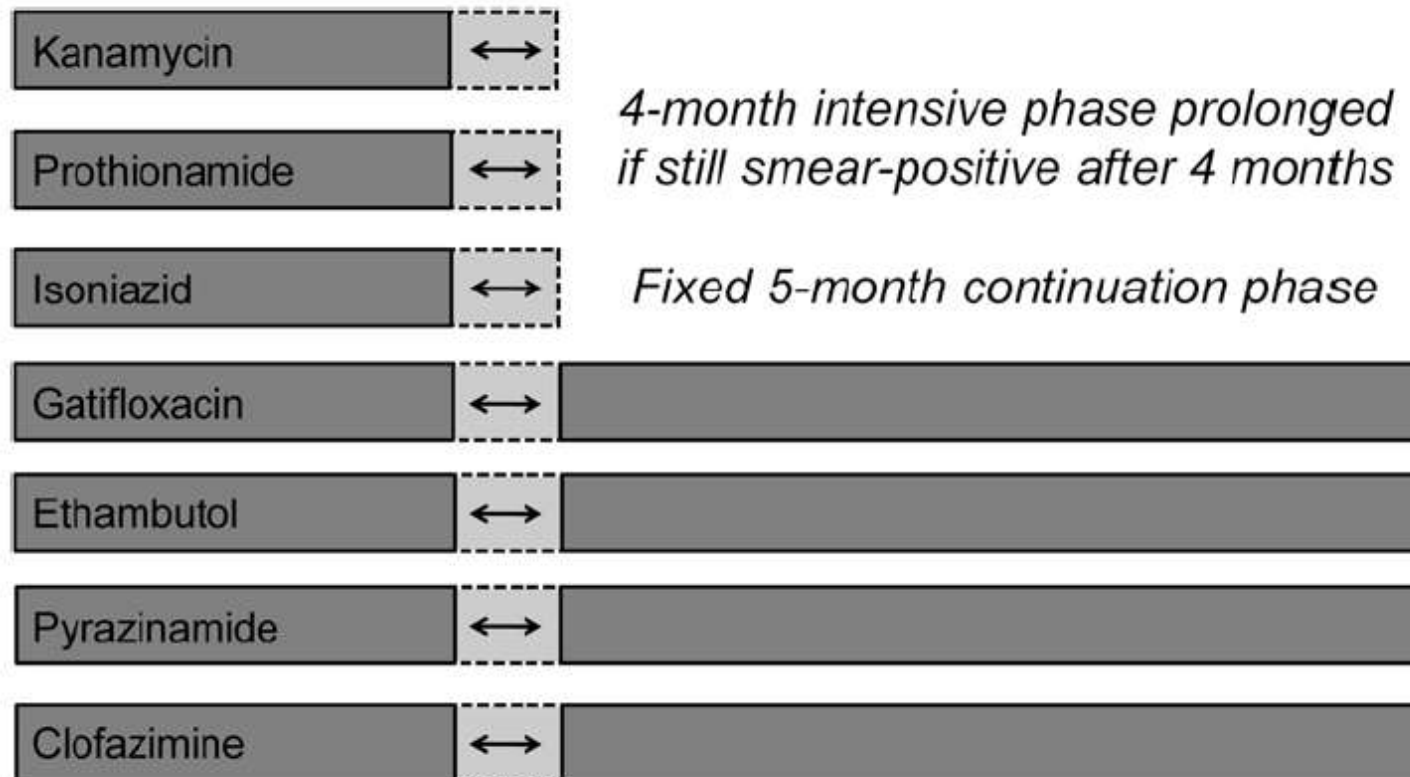


Figure 13.3 Bangladesh regimen: minimum duration of 9 months with drugs used in the intensive phase and throughout. (Data from Van Deun, Kya Jai Maug et al.)

Take Home Messages

1. Seules les TB-maladies et respiratoires sont contagieuses

- A isoler même si examen microscopique négatif
- Isolement à maintenir 2 semaines minimum si TB respiratoire confirmée (conditions levée isolement: i. le patient va mieux; ii. Pas de suspicion de TB MDR)

3. Enquêtes autour d'un cas remises à jour

- Cercles concentriques, suivi simplifié

4. Traitement TB maladie multi-sensible

- RHZ2/RH4, sauf neuro-méningée (RHZ2/RH7)

5. Traitement TB MDR

- Une affaire d'experts !