

# Tuberculose à *M. tuberculosis* XDR : épidémiologie mondiale et prise en charge



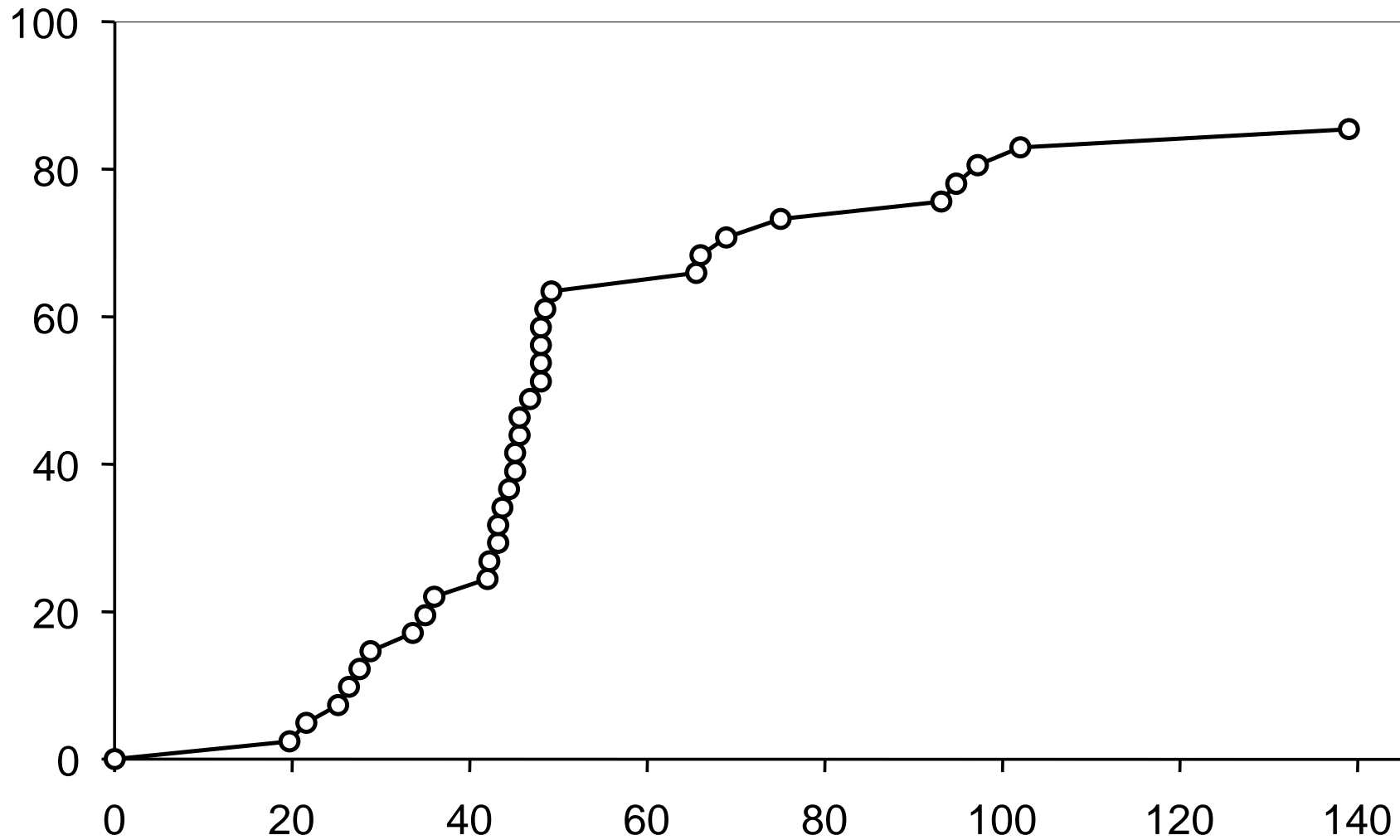
Dr Nicolas Veziris

Laboratoire de Bactériologie,  
Pitié-Salpêtrière

Centre National de Référence  
des Mycobactéries

# L'essai streptomycine 1948

Pourcentage cumulatifs de bacilles résistants



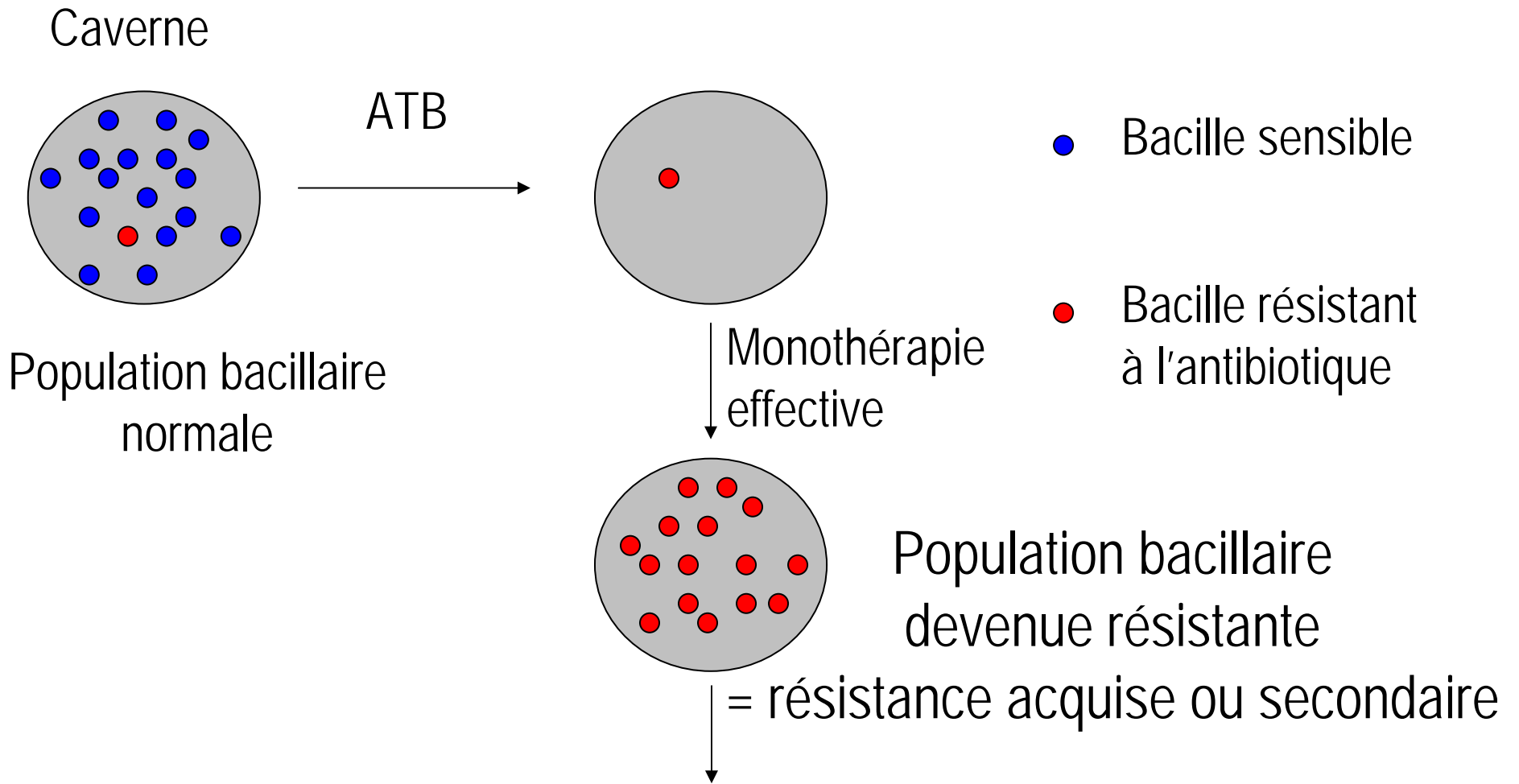
Jours après initiation traitement

# Tuberculose ultrarésistante : Afrique du Sud début des années 2000

- 53 XDR
- 100% VIH+
- Mortalité 98%

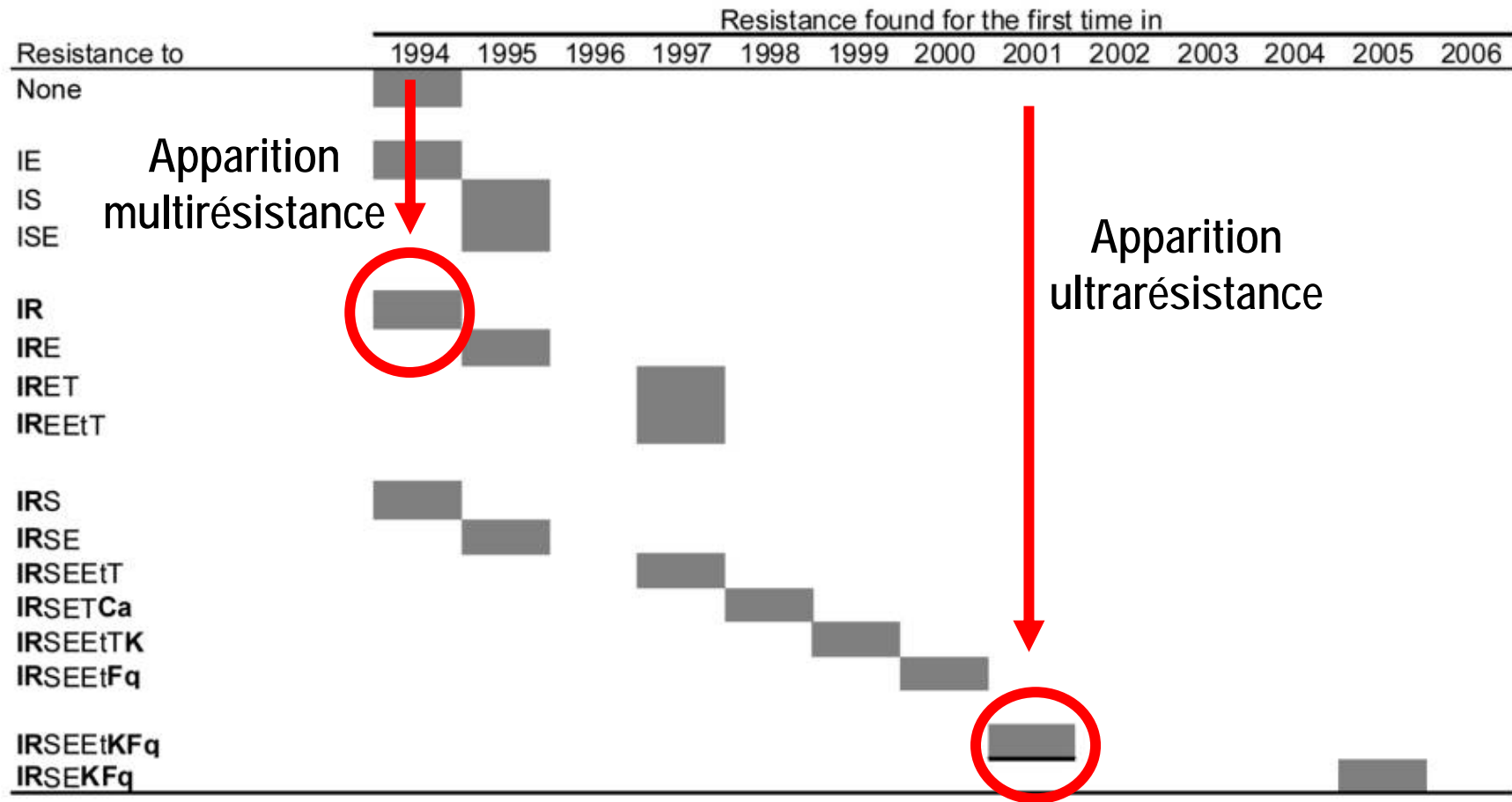
Gandhi Lancet, 2006

# Bases microbiologiques : Sélection de mutants résistants



Cas secondaires = résistance primaire

# Evolution de la résistance aux antibiotiques de la souche F15/LAM4/KZN en Afrique du Sud



# 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



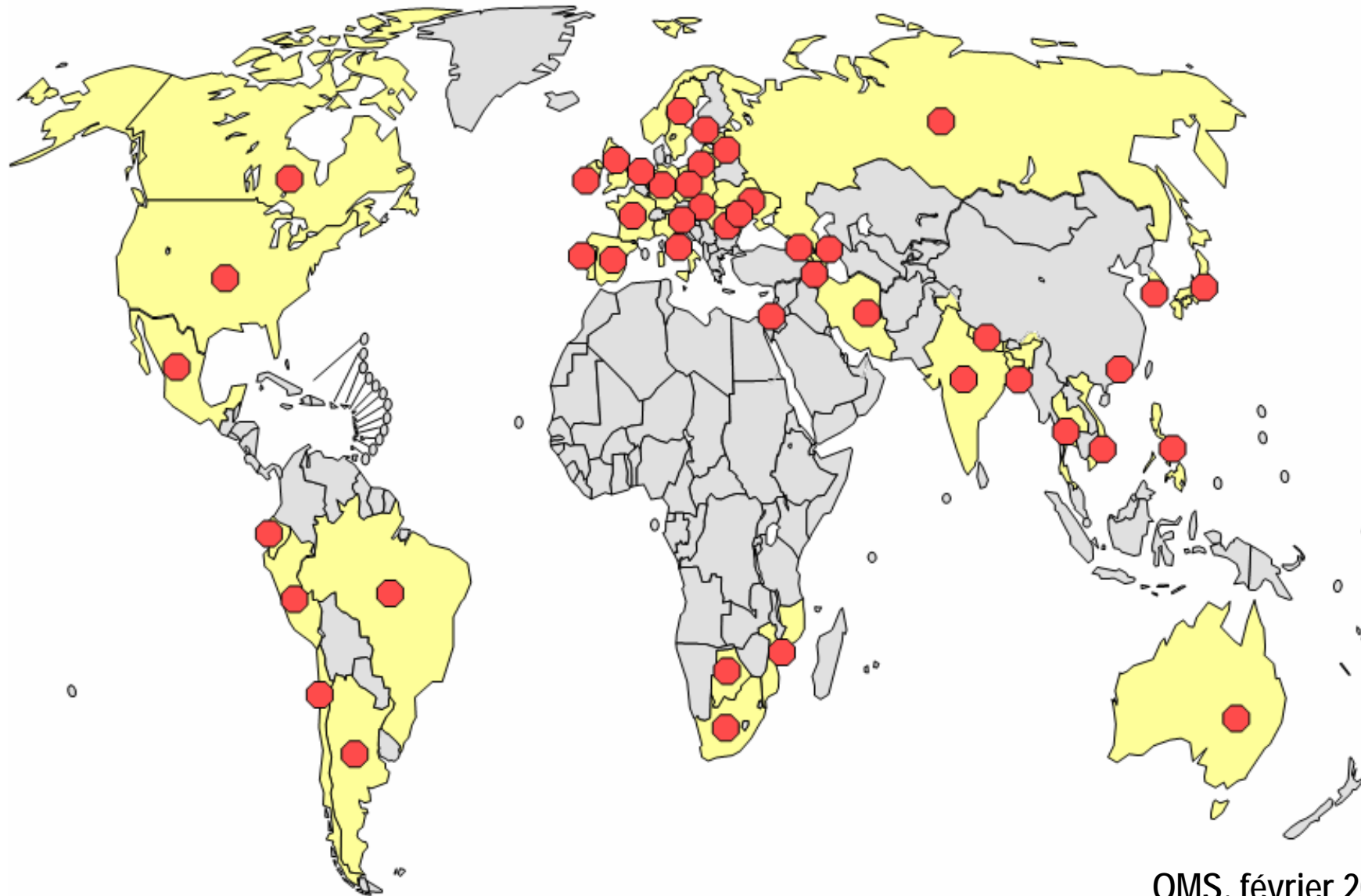
# Multirésistance dans le monde

- 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)

# Pays ayant déjà signalés des cas de tuberculoses XDR



## Pronostic des TB MDR et XDR : Lituanie

Profil de résistance	Guérisons	Décès	Perdus de vue	Echecs
MDR	67%	6%	14%	13%
XDR	28%	10%	7%	55%

Lemaine, IUATLD 2006

# 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 : 1 cas (DC)
  - 2005 : 1 cas (vivant)
  - 2006 : 2 cas (1DC, 1 vivant)

**PRISE EN CHARGE**

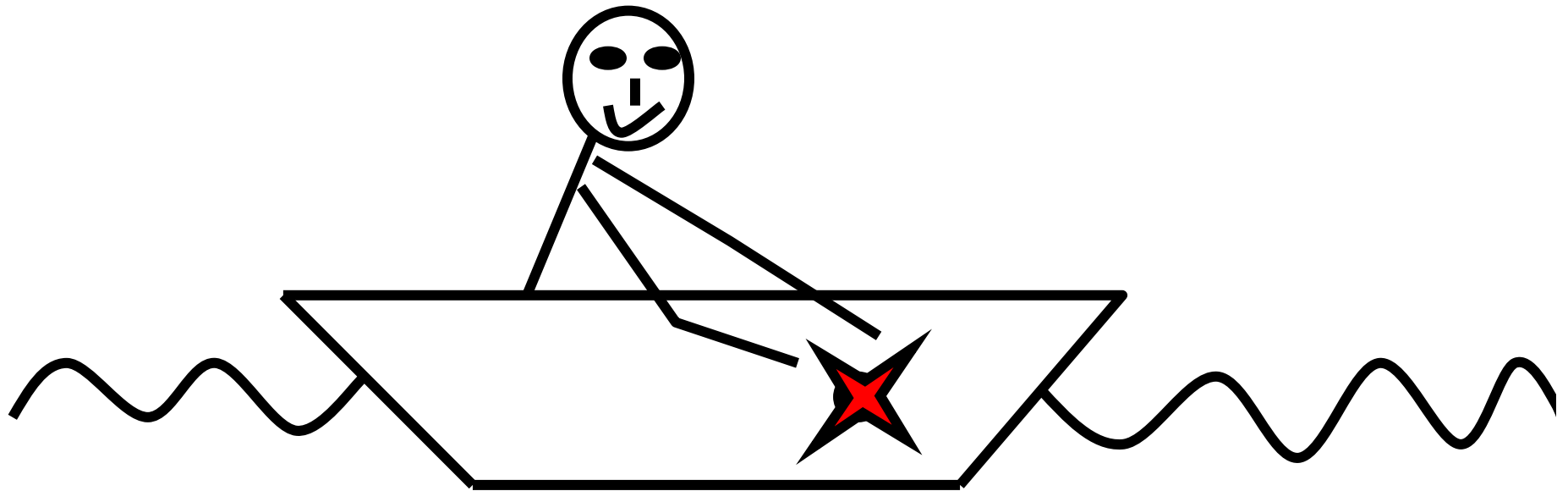
# Quand le bateau prend l'eau...

on peut écoper



Mais il vaut mieux...

boucher le trou





# Boucher le trou

## = éviter de créer de la résistance

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

# Tuberculose multirésistante : USA début des années 90

- 357 patients
- 86% VIH+
- Mortalité 83%
- 70% des cas reliés dont 96% de cas nosocomiaux

Frieden JAMA, 1996

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

2. Eviter la sélection de mutants résistants

= prévention de la résistance secondaire

# La majorité des XDR sont des cas secondaires

- Afrique du Sud : 699 souches MDR envoyées au CNR entre Juin 2005 et Décembre 2006
- 41 (6%) XDR
- Typage moléculaire (Spoligotypage) a identifié :
  - 17 génotypes

⇒ 63% à 75% des XDR sont acquis

# Comment éviter de créer de la résistance

- 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

# 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

# Antibiotiques théoriquement disponibles pour traiter les tuberculoses ultrarésistantes

- Pyrazinamide → bactéricide à pH acide
  - Ethionamide → faiblement bactéricide
  - Ethambutol
  - PAS
  - Cyclosérine
  - Linezolide → ?
- bactériostatique



# Antibiotiques peut-être disponibles pour traiter les tuberculoses demain

	CMI mg/l	Activité in vivo
PA 824 (nitroimidazopyrane)	0,1	Bonne*
OPC-67683	0.006	Très élevée**
R207910 (diarylquinoline)	0,01	Très élevée***

\*Stover Nature 2000

\*\*Matsumoto ICAAC 2005

\*\*\*Andries Science 2005

# 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 et multirésistantes
  - diagnostic précoce
  - ne jamais rajouter les antibiotiques un par un