

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



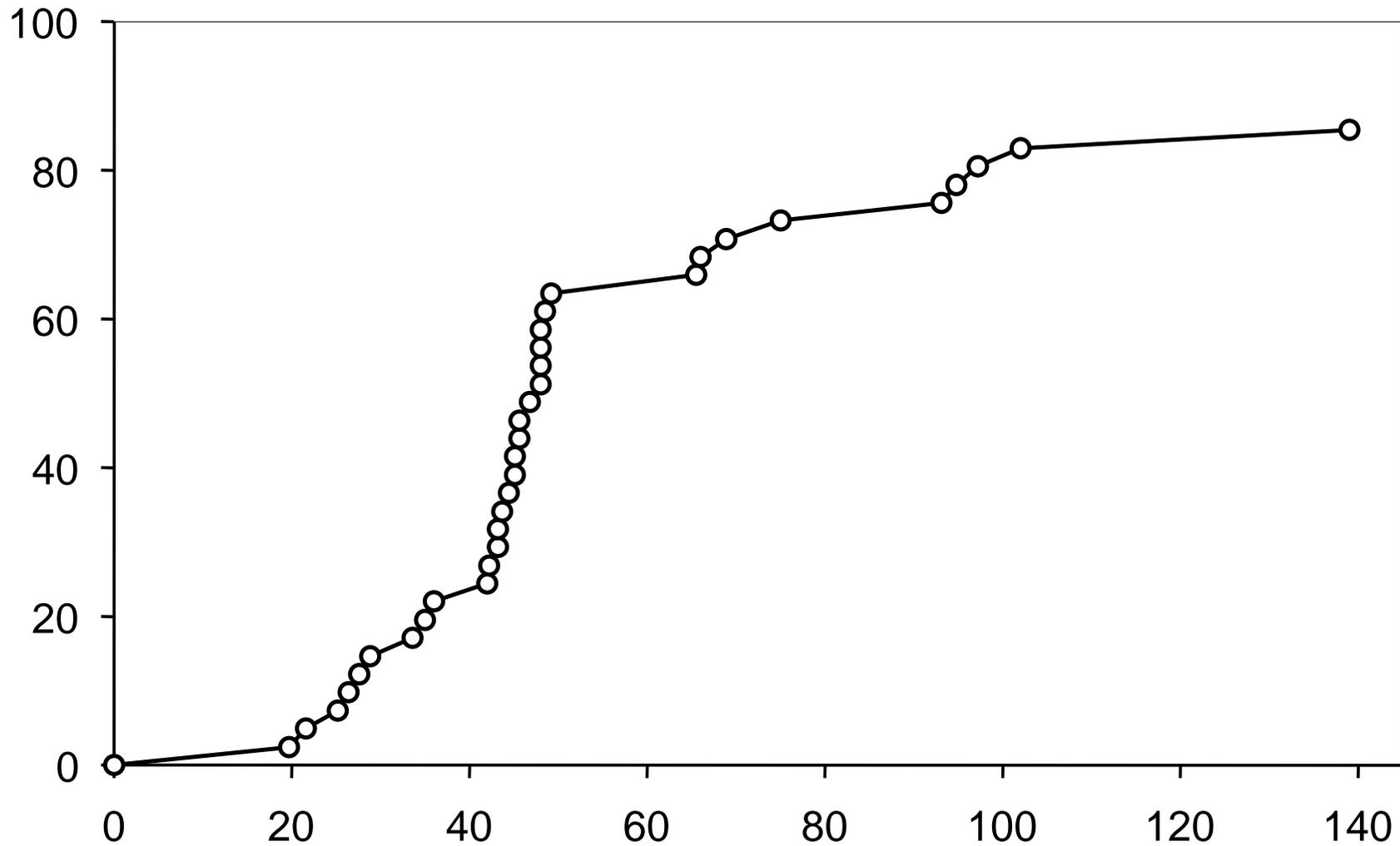
Dr Nicolas Veziris

Laboratoire de Bactériologie,
Pitié-Salpêtrière

Centre National de Référence
des Mycobactéries

L'essai streptomycine 1948

Pourcentage cumulatifs de bacilles résistants



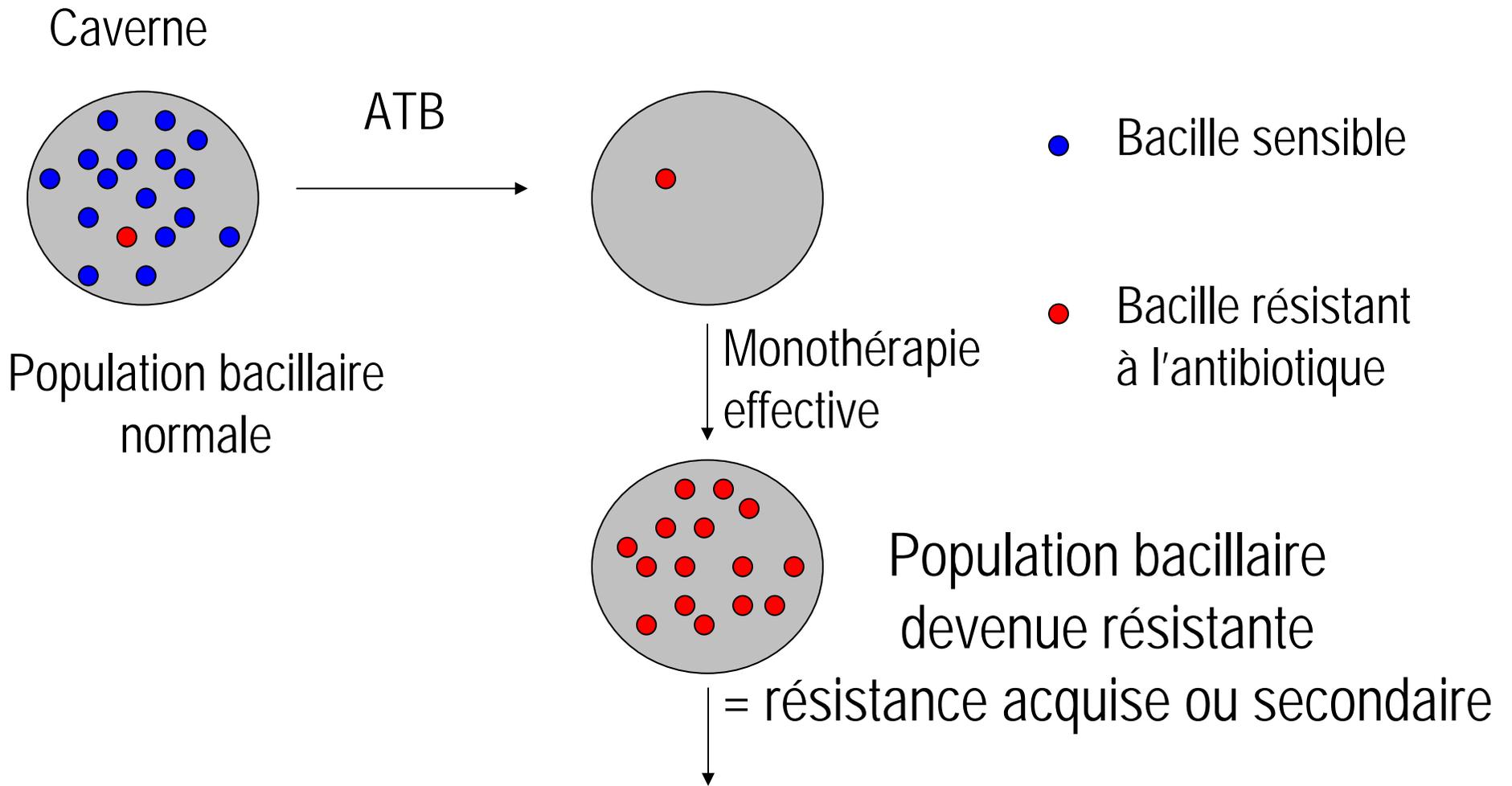
Jours après initiation traitement

Tuberculose ultrarésistante : Afrique du Sud début des années 2000

- 53 XDR
- 100% VIH+
- Mortalité 98%

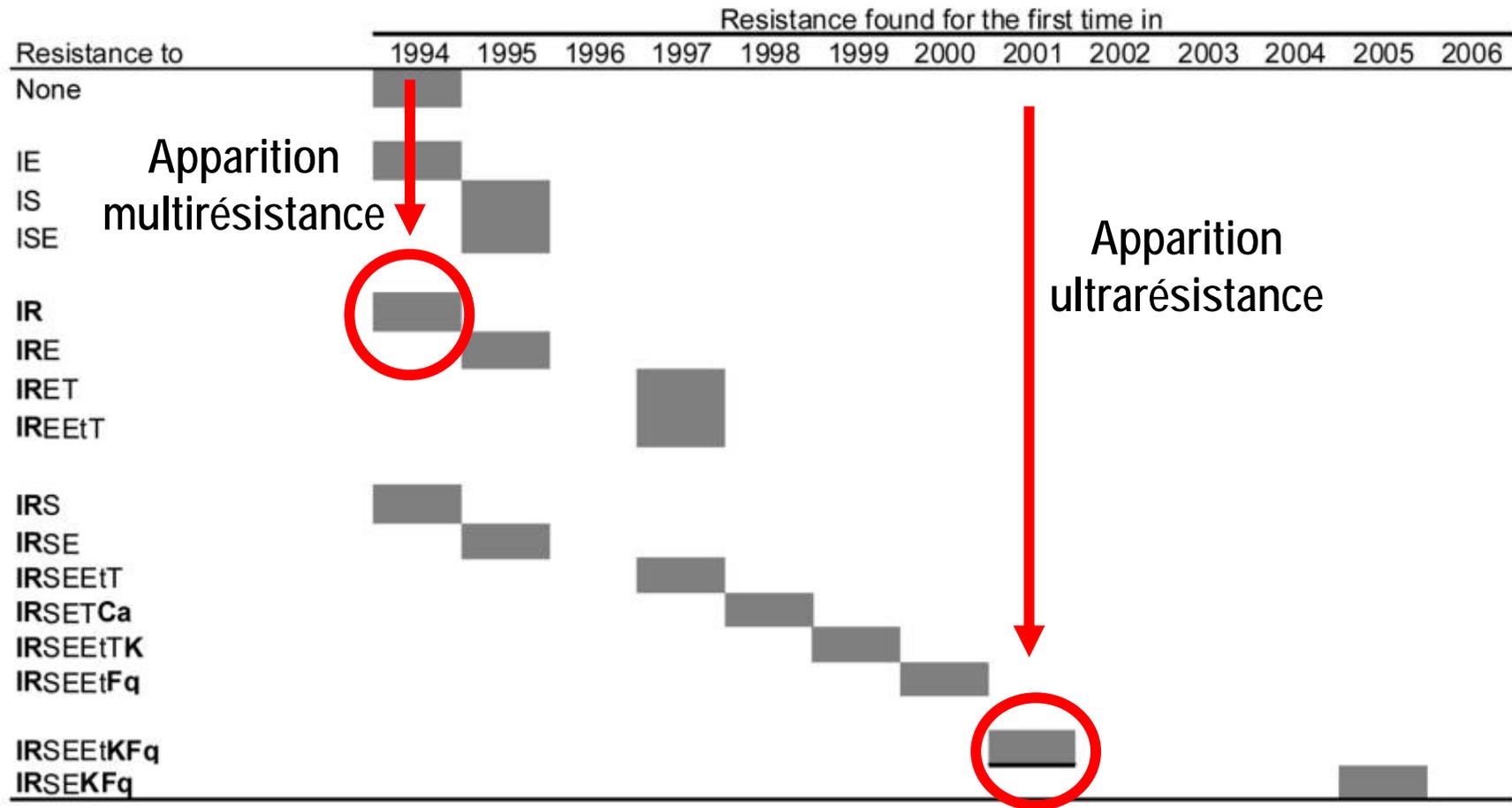
Gandhi Lancet, 2006

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

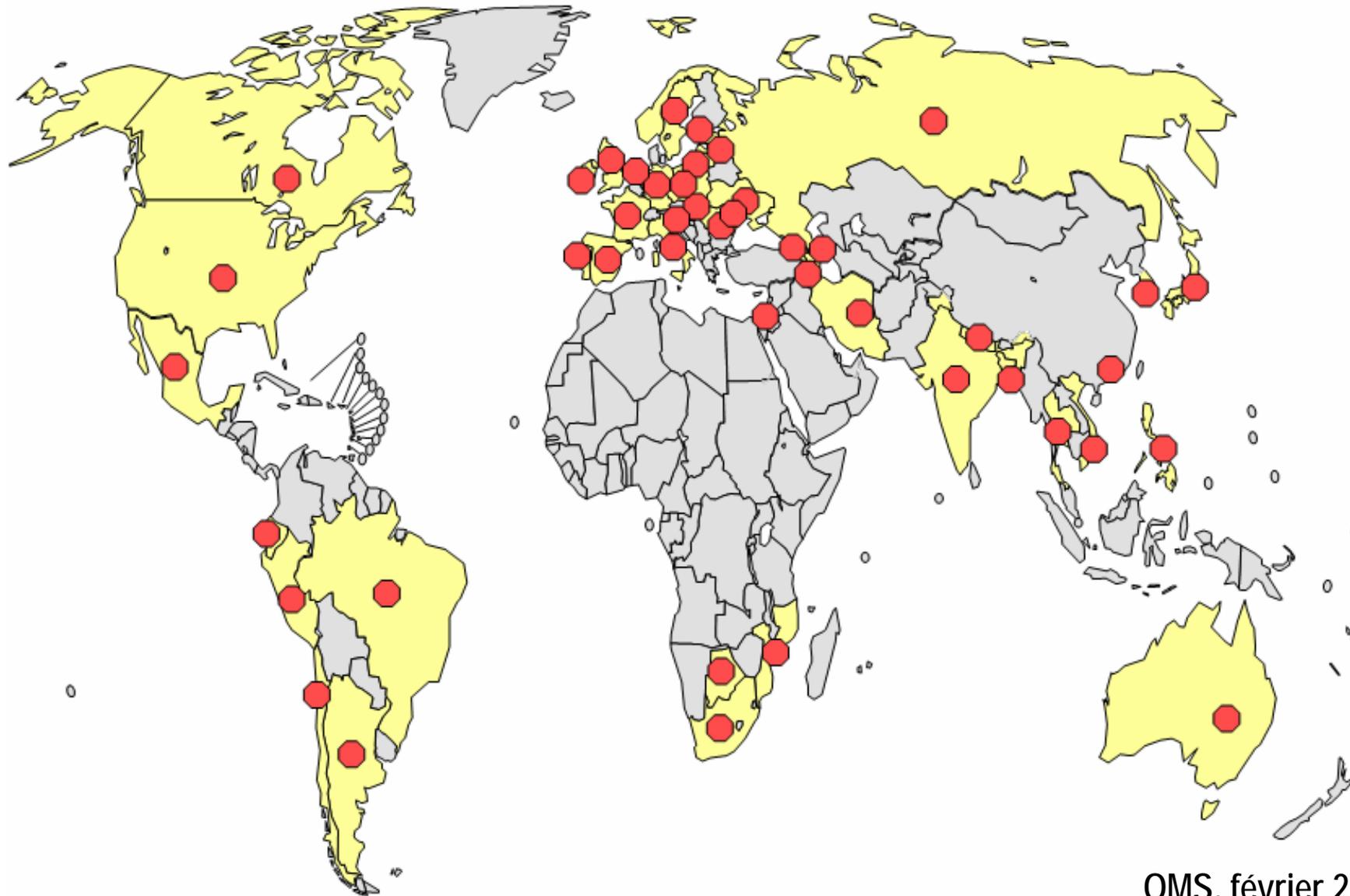
Multirésistance dans le monde

- 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



OMS, février 2008

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%

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

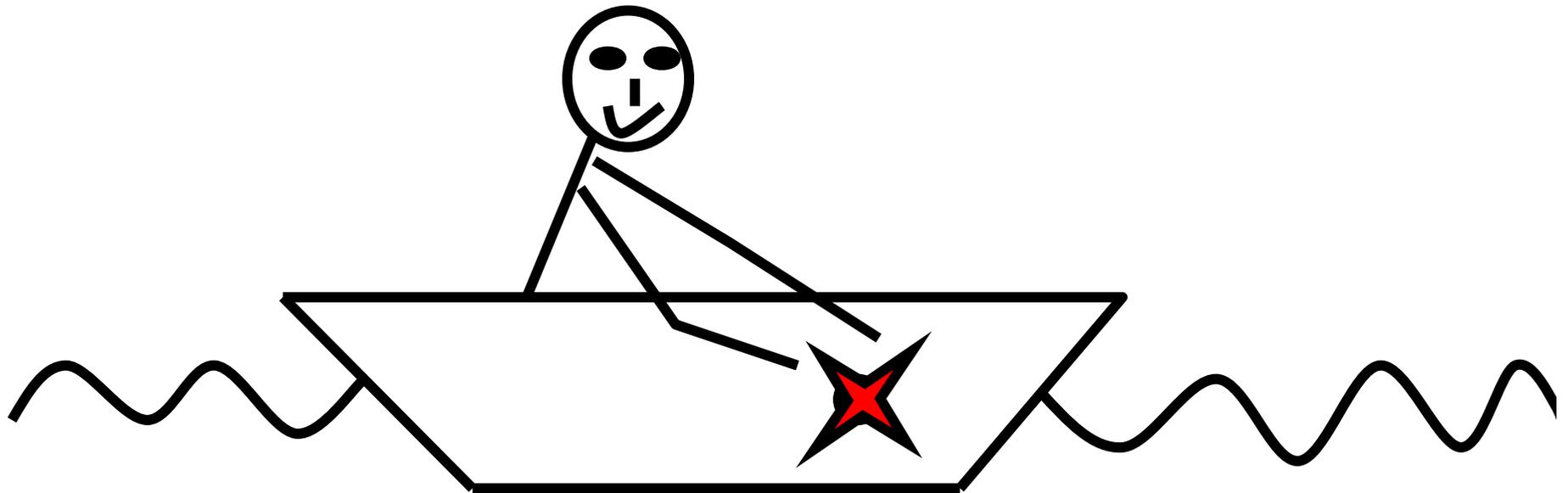
Quand le bateau prend l'eau...

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