

Les infections à mycobactéries

(M. tuberculosis, MAC, M. marinum)

G. Beaucaire et I. Lamaury

Pôle « Gestion du risque infectieux - CHU de Pointe à Pitre

Université des Antilles et de la Guyane

Les infections à mycobactéries

- **Epidémiologie de la tuberculose (TB) et état de la résistance aux anti-tuberculeux dans le monde, en France**
- **Aspects thérapeutiques de la TB**
- **Aspects thérapeutiques des mycobactérioses atypiques**
- **Un nouveau Plan de Lutte et de Prévention de la TB en France**

Introduction

➤ Agents causals:

- famille des mycobactéries : *Mycobacterium species* [nombreuses espèces (54)]
- Mycobactéries du complexe *tuberculosis* :
 - *Mycobacterium tuberculosis* : le bacille de Koch (BK)
 - *M. bovis et africanum*
- BAAR (coloration de Ziehl-Neelsen)
- aérobic strict, croissance lente (2 à 8 semaines)

Introduction

- **Maladie infectieuse transmissible par voie aérienne**
- **Réservoir = l'Homme ++**
 - Gouttelettes de Pflügge
 - Source transmission: TB pulmonaire (bacillifère ++ = BARR + ex direct) et laryngée
- **Pb prévention et dépistage dans l'entourage des sujets atteints++**

Physiopathologie

➤ Tuberculose infection / TB maladie

- Tuberculose-infection (TB-I)

infection par le bacille sans signe de maladie évolutive

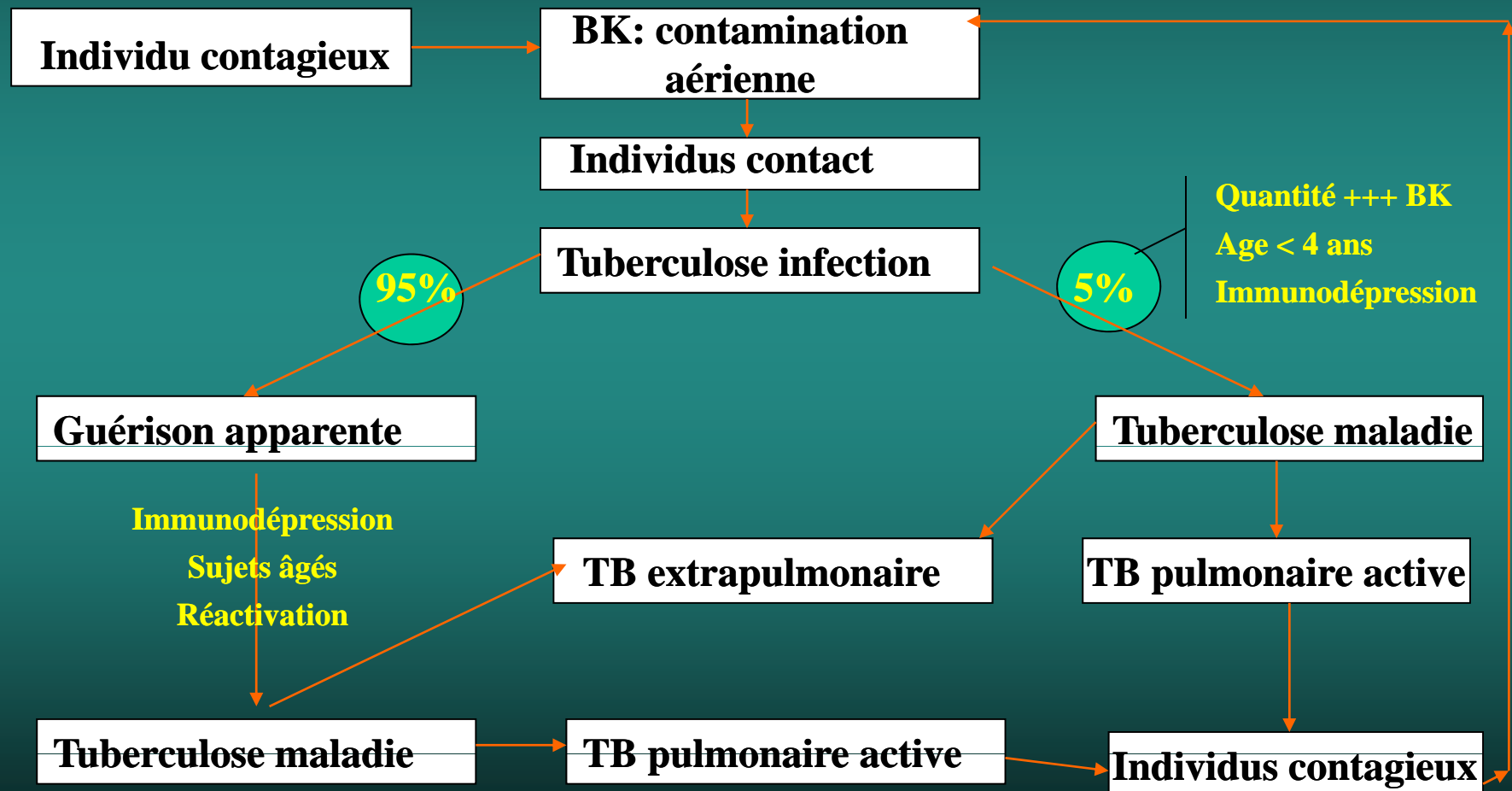
- Tuberculose-maladie (TB-M)

infection active responsable d'une maladie évolutive

- Risque accru de maladie chez immunodéprimés, VIH +, précarité, migrants

➤ TB pulmonaire ++ (TBP) mais aussi extra-pulmonaire (TBEP)

Histoire naturelle de la TB



Epidémiologie de la TB

Enjeu Majeur de Santé Publique au Plan Mondial

- **1/3 population mondiale infectée par *M. tuberculosis* (2 milliards)**
- **Ennemi public bactérien N° 1 :**
 - 8.3 millions de nouveaux cas de TB-M/an dont 3,5 M bacillifères
 - 95 % des cas : pays en voie de développement (PVD)
 - Incidence en croissance : + 2 % / an
- **2-3 millions DC /an = 3^{ème} cause de DC par maladie infectieuse**
 - 25 % de mortalité (100 000 enfants)
 - A l'origine de 26 % des décès évitables (PVD)

(Dye, Science, 295, 2002)

Epidémiologie mondiale

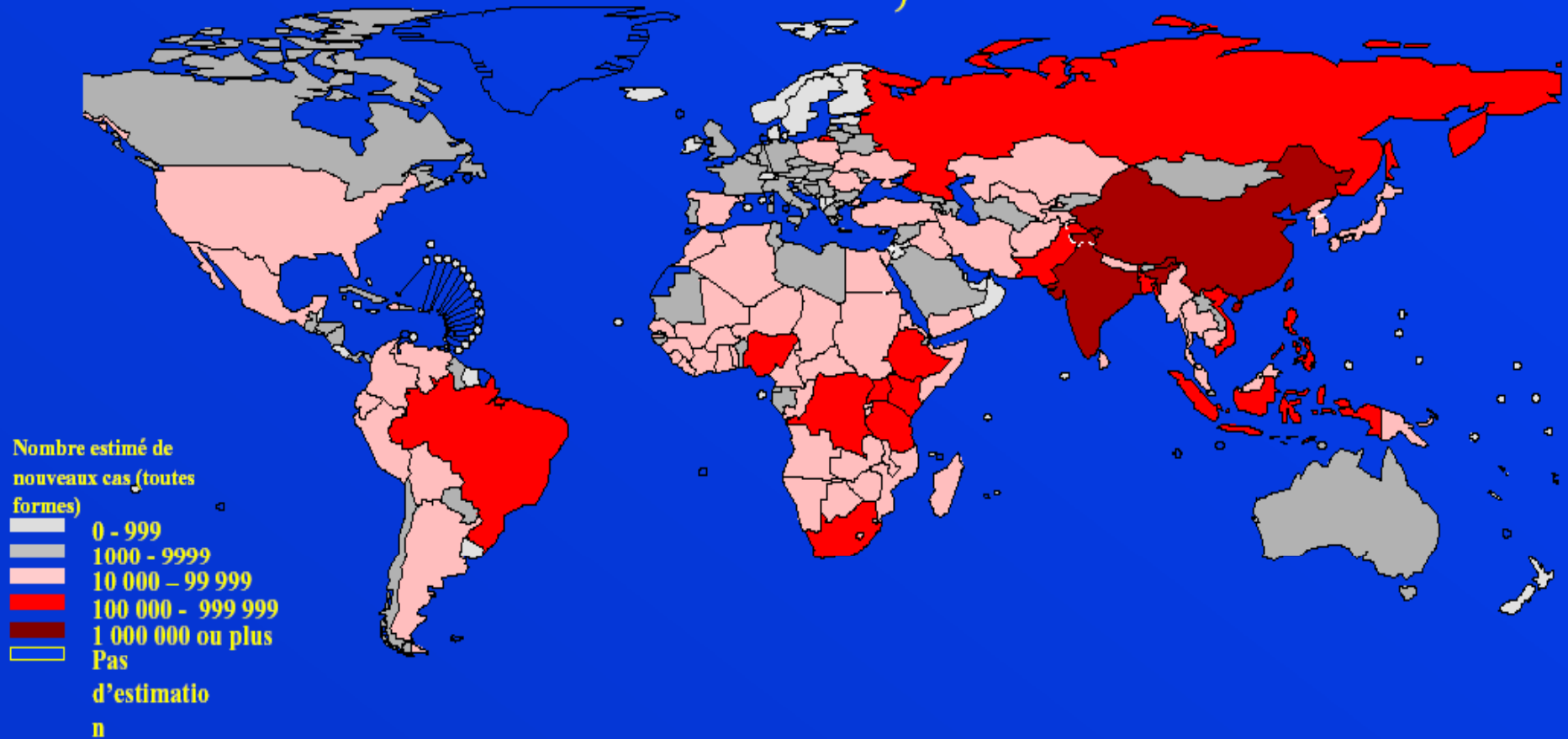
➤ Tiers-monde (PVD) +++

- 95% morbidité
- 98% mortalité
- > 80% des cas mondiaux dans 22 pays

➤ Urgence mondiale (OMS 93)

- démographie des pays pauvres, absence de programme de lutte, immigration
- épidémie VIH (1/3 VIH + avec BK)
- plus de souches multirésistantes et même ultra-résistantes, épidémies nosocomiales

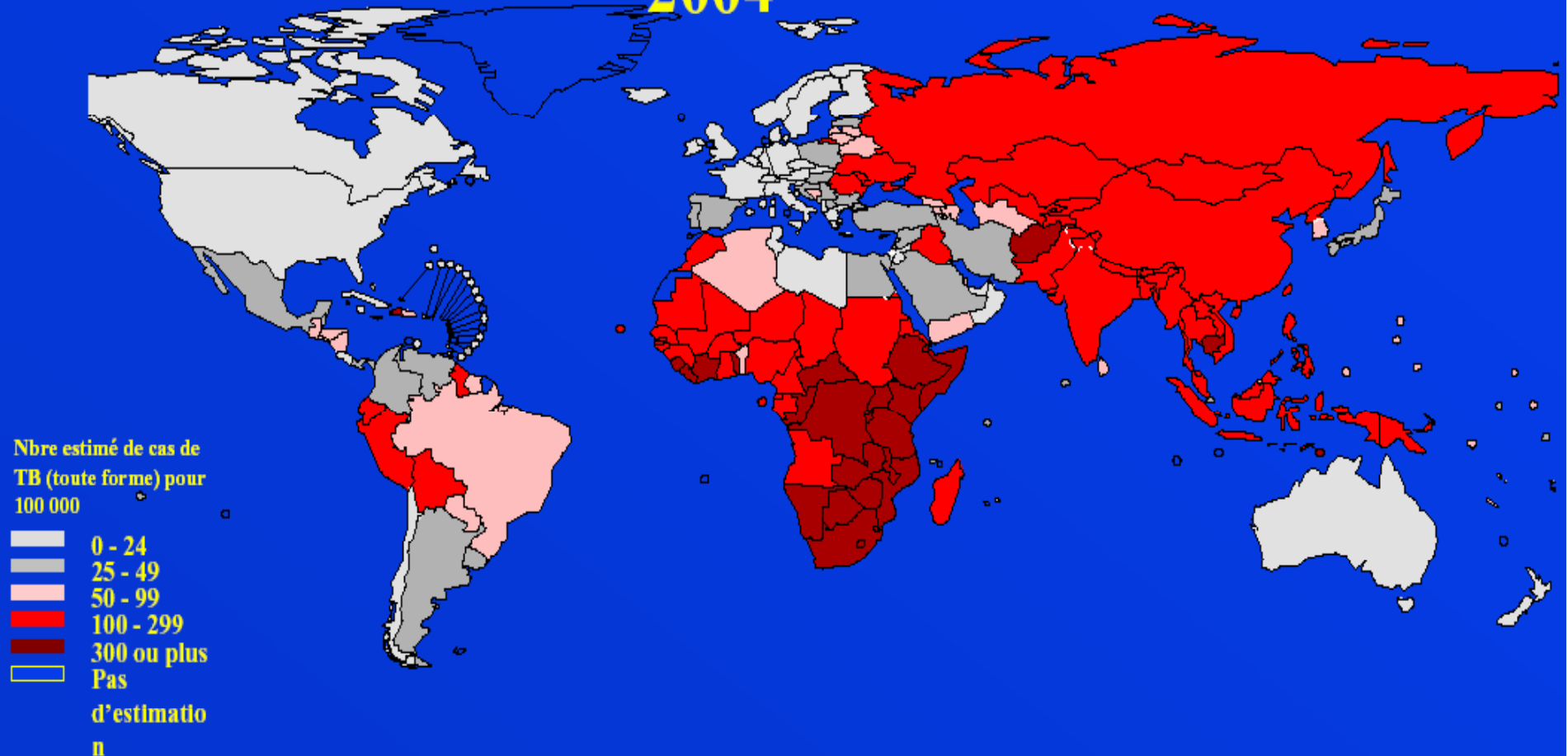
Nombre estimé de nouveaux cas de tuberculose, 2004



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

© WHO 2005. All rights reserved

Taux estimé d'incidence de tuberculose, 2004

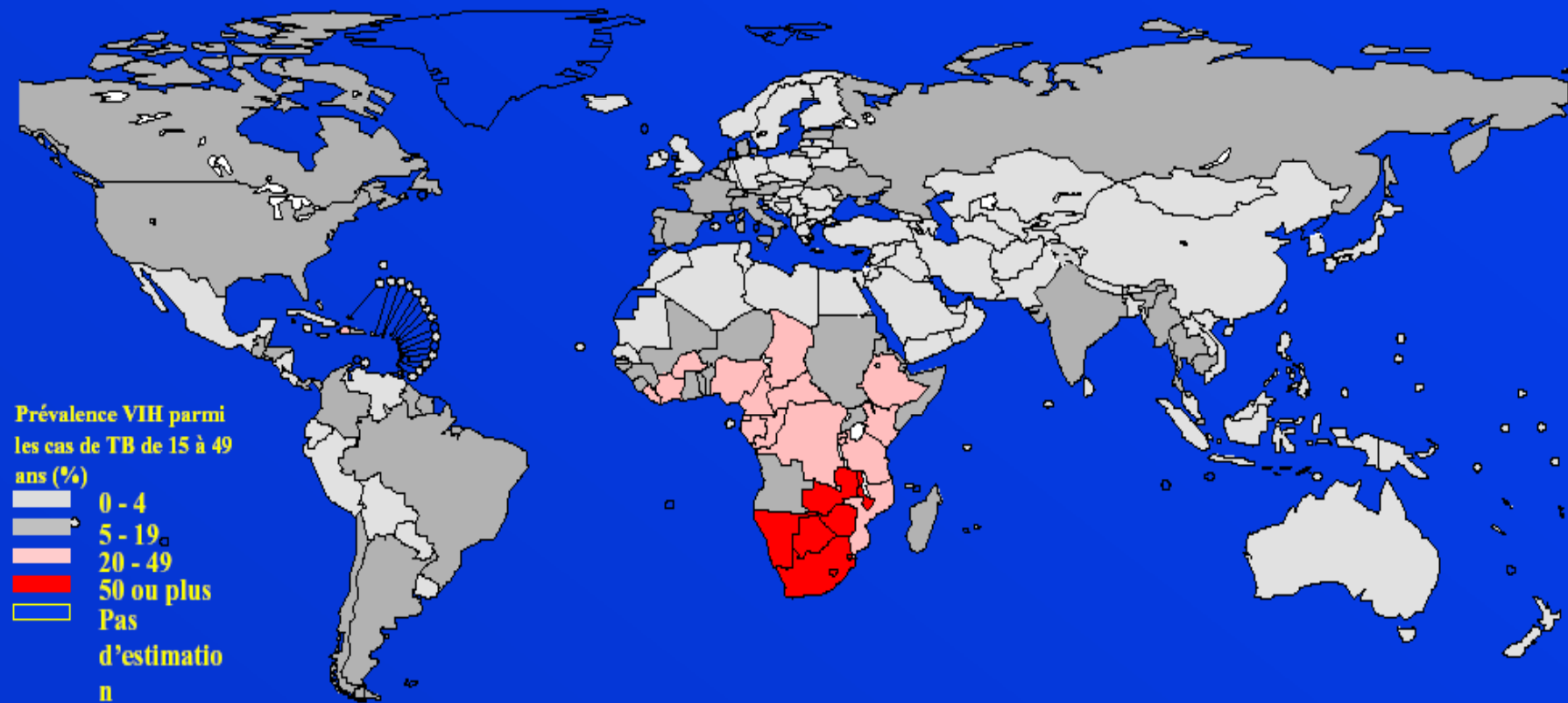


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

© WHO 2005. All rights reserved

Prévalence estimée de l'infection à VIH parmi les nouveaux cas de tuberculose chez des adultes



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

© WHO 2005. All rights reserved



World Health
Organization

Stop TB Partnership

2010/2011

TUBERCULOSE

Faits et chiffres sur la tuberculose

- En 2009, **1,7 million de personnes (dont 380 000 femmes) ont perdu la vie** des suites de la tuberculose, dont 380 000 vivant avec le VIH, ce qui équivaut à 4 700 morts par jour
- Le taux de mortalité dû à la tuberculose a **chuté de 35%** depuis 1990, le nombre de décès est également en baisse
- La tuberculose figure parmi **les trois plus importantes causes de décès** chez la femme entre 15 et 44 ans
- En 2009, on a rénumbré **5,4 millions de nouveaux cas de tuberculose**, dont 3,3 millions de femmes et 1,1 million chez ces personnes vivant avec le VIH

Epidémiologie

Incidence en France

- **8,9 cas TB-M/100 000 h/an (2005)**
 - Ile-de-France: 47% des cas pour 19% de la population
 - Incidence: Ile-de-France: 27.2, Paris: 34.9, PACA: 11, Nièvre: 13.8 et Finistère: 10.2
 - 22/100.000 âgés de plus de 75 ans

 - **Population d'origine étrangère: 57.2**
 - Si nationalité étrangère, risque élevé entre 25 et 39 ans
 - < 15 ans étrangers: 14.2 vs 1.3 si pas étrangers
 - Population autochtone: 6.2

- **Région parisienne, Guyane ++**

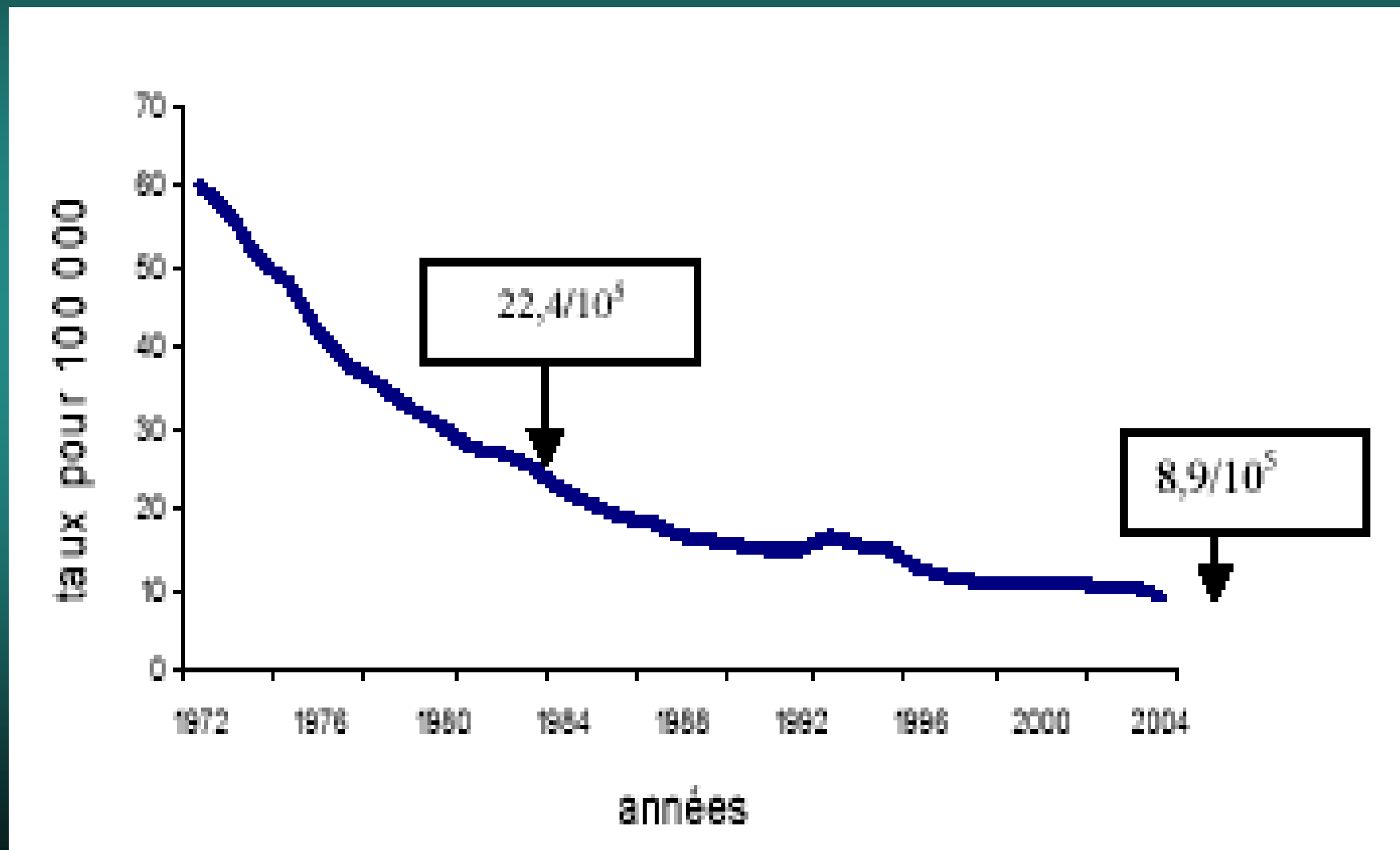
Epidémiologie

Incidence en France

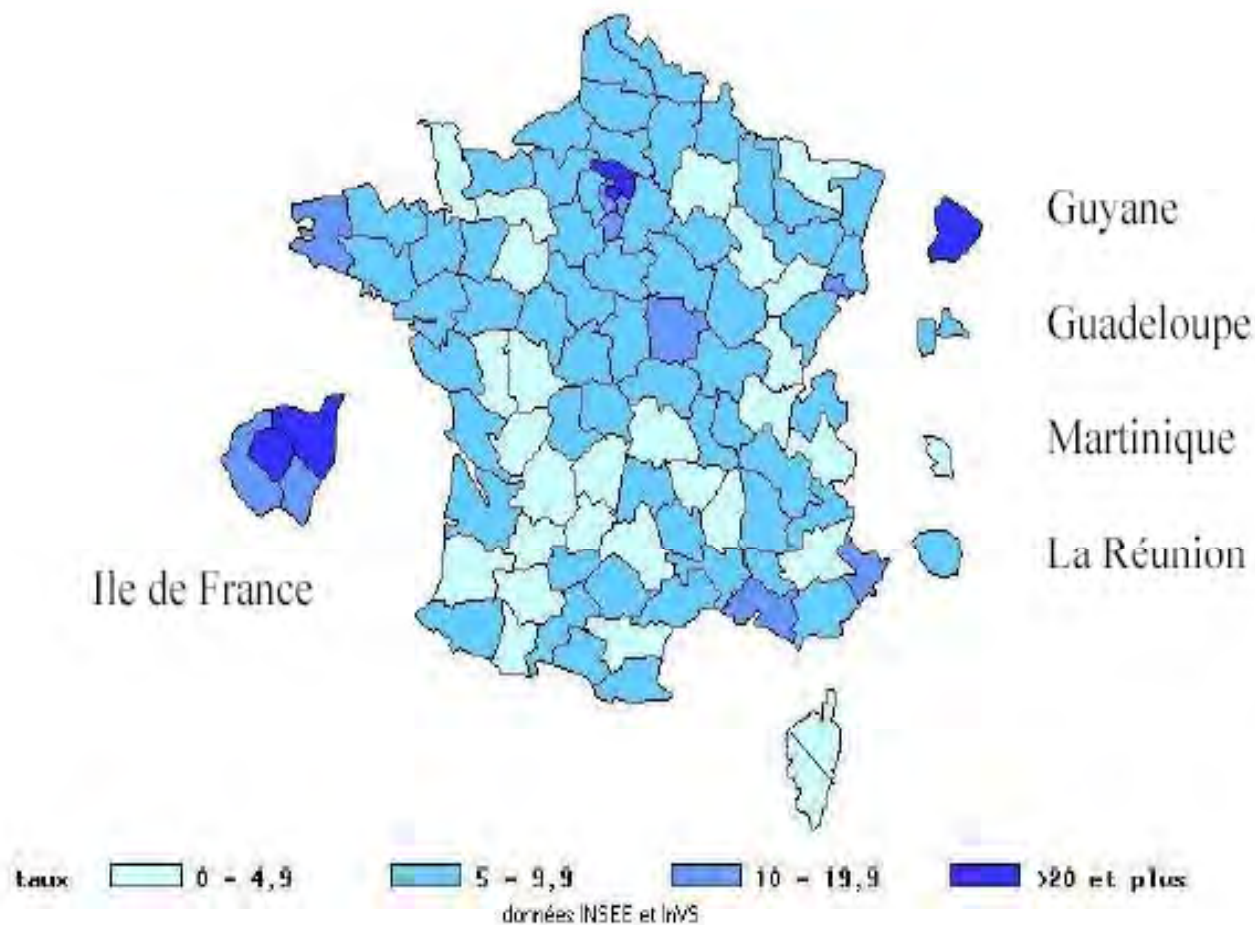
- **5363 cas déclarés en 2004**
 - 80 méningites en 2004, dont 2 enfants < 5 ans
- **Evolution des cas 1997 – 2003:**
 - - 6% autochtones, + 8% étrangers
- **Personnes à risque élevé:**
 - Milieu urbain, quartiers à risque
 - Milieux défavorisés, migrants, SDF
 - Foyers, prisons
 - Sujets > 75 ans, immunodéprimés (VIH, Tt immunosuppresseurs)
 - Sujets-contacts d'un cas de TB contagieuse
 - Professions à caractère sanitaire et social
- **maladie à DO N° 27 (50 à 70 % des cas)**

Evolution de l'incidence de la TB

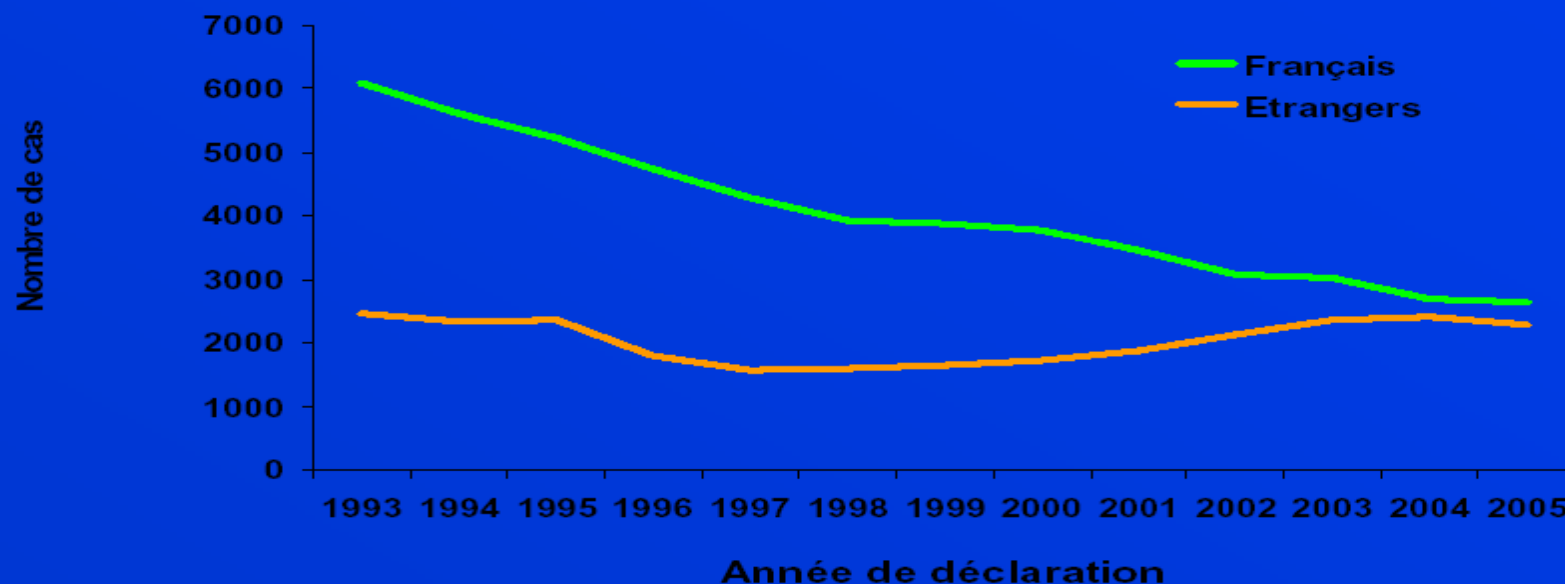
(taux pour 100 000 habitants), France métropolitaine, 1972-2005 (InVS)



Incidence (taux pour 100 000) de tuberculose par département, France entière, 2004



Les cas déclarés de tuberculose maladie par nationalité, France métropolitaine, 1993-2005



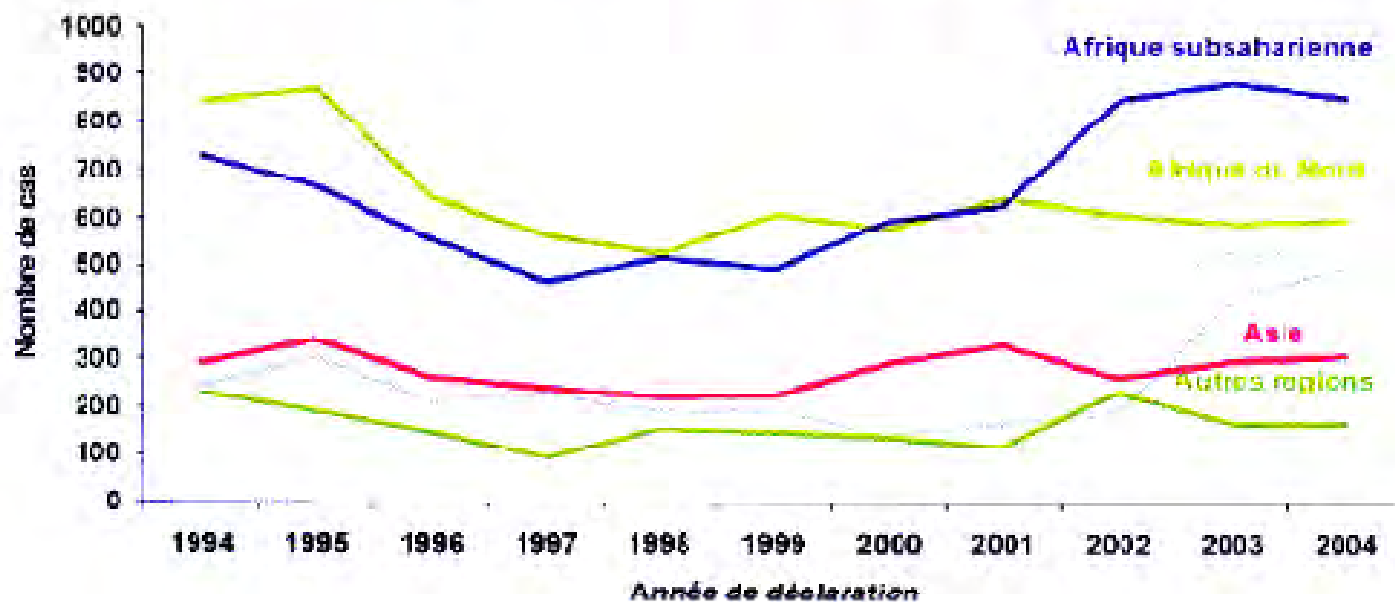
Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

Limites des données

- * Exhaustivité des DO entre 65 et 70% (variabilité selon département)
- * Non prise en compte des immigrants en situation irrégulière

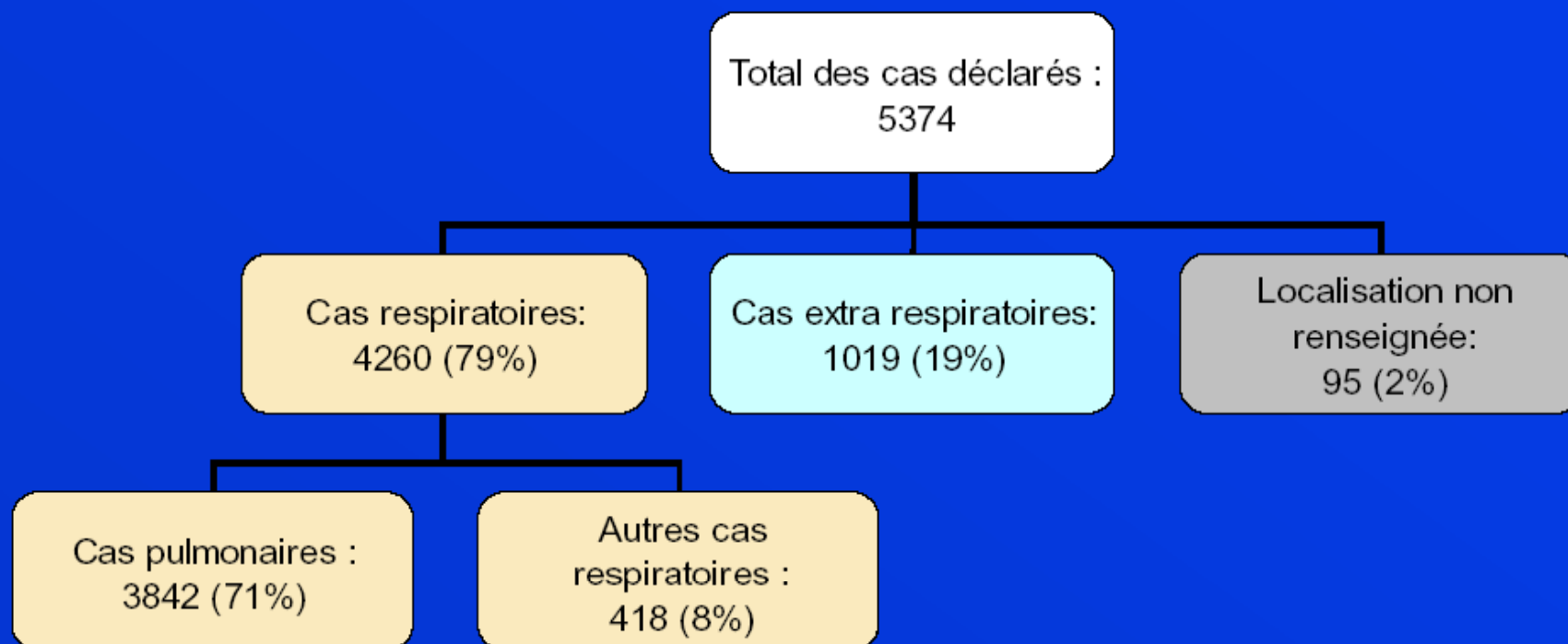
Cas de tuberculose maladie par nationalité (personnes de nationalité étrangère) France métropolitaine, 1994-2005

Cas de tuberculose maladie par nationalité (personnes de nationalité étrangère) France métropolitaine, 1994-2005



Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

Les cas déclarés de tuberculose maladie en 2005, France entière



**Cas potentiellement contagieux = 3042 (57%)
dont**

Cas à microscopie + : 2161

Cas à microscopie – ou inconnue et culture + : 881

Source: InVS

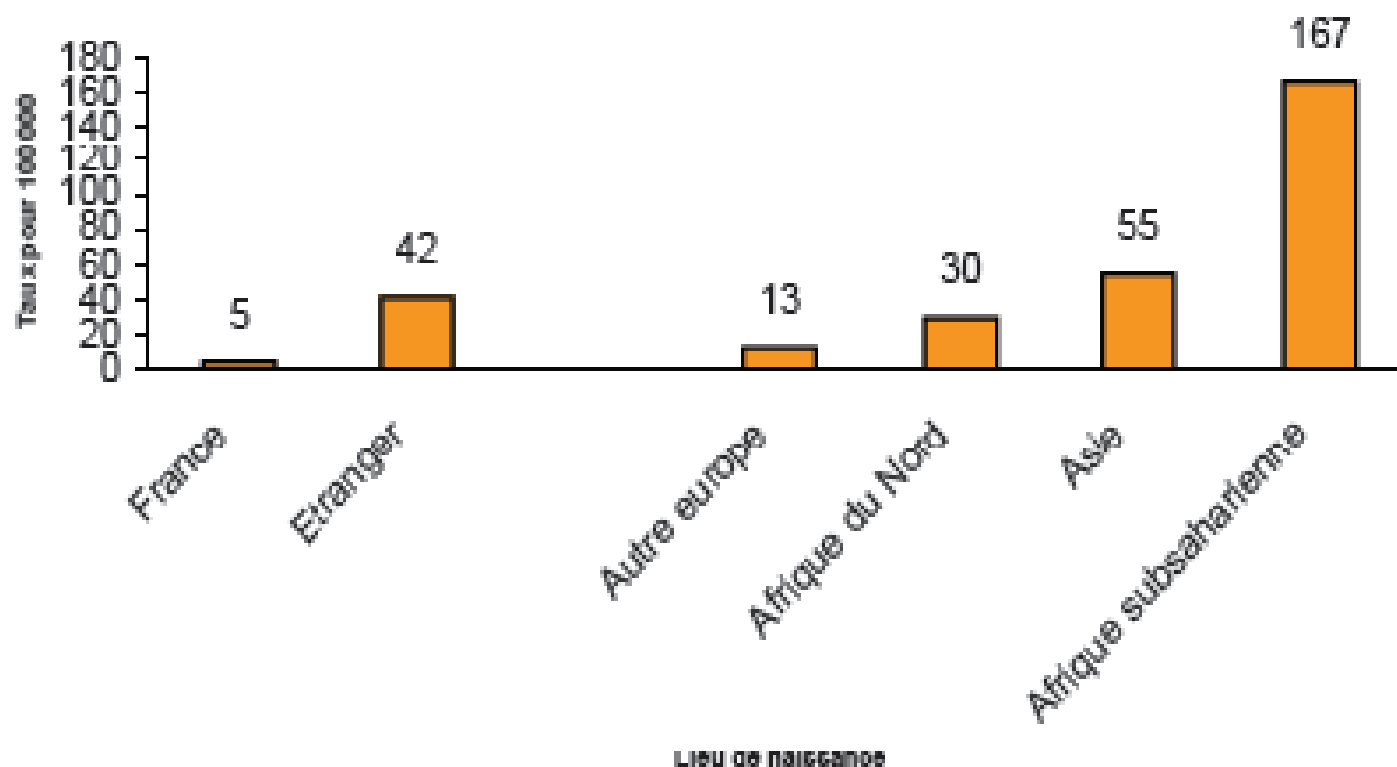
Epidémiologie

Enfants à risque

- Nés dans un pays de forte endémie
- Un parent au moins originaire de ces pays
- Séjour de plus de 3 mois en pays d'endémie
- Antécédents familiaux de tuberculose
- Enfant jugé à risque par le médecin (critères socio-économiques le plus souvent)

**Enfants à risque = 12% des enfants de France
(100.000 environ)**

Incidence de la tuberculose selon le lieu de naissance, France métropolitaine, 2004



TB au XXI siècle :

2 inquiétudes majeures

➤ Le SIDA :

- HIV- : 10% des infectés font la maladie au cours de leur vie
- HIV+ : 10% des infectés font la maladie chaque année

➤ Le développement des résistances

- résultat de traitements mal conduits

Tuberculose multi-résistante (TB-MR)

- **Résistance simultanée aux deux médicaments majeurs du traitement de la tuberculose :**
 - isoniazide (INH)
 - rifampicine (RMP)
- **TB-MR = une création de l'homme**
 - Secondaire à des monothérapies intempestives
 - **Conséquence d'une mauvaise prise en charge :**
 - rupture de stock
 - mauvaise observance
 - combinaison inappropriée

Conséquences de la résistance

➤ ↗ risque d'échec du traitement court standard (HRZE ou HRZS, 2 mois puis HR 4 mois):

- multi-résistance RR = 15
- mono-R à la rifampicine RR = 5
- mono-R à l'isoniazide RR = 2

- résistance à l'éthambutol Pas d'effet
- nombre de résistance Risque d'échec ↗

➤ ↗ mortalité : RR = 4 en cas de multi-R

TB-MR dans le monde

5% des nouveaux cas de tuberculose sont multirésistants (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%)



World Health
Organization

Stop TB Partnership

2010/2011

TUBERCULOSE

Faits et chiffres sur la tuberculose

- - La **tuberculose multirésistante** (tuberculose MR) est une forme de la maladie difficile et coûteuse à soigner, qui ne répond pas aux traitements classiques de médicaments de première intention
- - On a estimé à **440 000 les nouveaux cas et à 150 000 le nombre de décès** dus à la tuberculose MR en 2008
- - En 2009, sur tous les nouveaux cas de tuberculose, on a évolué à **3,3 %** le nombre de ceux atteints de tuberculose MR
- - En 2010, les données collectées par l'OMS font état **des plus hauts taux de tuberculose MR** jamais enregistrés, avec des records de 28% des nouveaux cas dans certaines parties de l'ex-Union soviétique

TB-MR en France

Prévalence (cultures +)

1992 :	48 / 8.441	(0,6%)
1994 :	58 / 7.751	(0,7%)
1997 :	26 / 5.917	(0,4%)
2000 :	51 / 5.569	(0,9%)
2002 :	79 / 5.609	(1,4%)
2004 :	40 / 2.007	(1,3%)

✓ Certains cas retrouvés d'une année sur l'autre

TB-MR en France

Indicateur principal																							
Anti-infectieux	Isoniazide et rifampicine																						
Type d'indicateur	% parmi les cas testés de cas porteurs de souches multirésistantes (résistance à au moins l'isoniazide et la rifampicine)																						
Type de données	Surveillance nationale																						
Tendances (1999 - 2008)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1999</th> <th>2000</th> <th>2001</th> <th>2002</th> <th>2003</th> <th>2004</th> <th>2005</th> <th>2006</th> <th>2007</th> <th>2008</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Multirésistance</td> <td>0,9</td> <td>0,9</td> <td>0,9</td> <td>1,4</td> <td>1,4</td> <td>1,3</td> <td>1,3</td> <td>1,3</td> <td>1,0</td> <td>1,2</td> </tr> </tbody> </table>		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Multirésistance	0,9	0,9	0,9	1,4	1,4	1,3	1,3	1,3	1,0	1,2
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008													
Multirésistance	0,9	0,9	0,9	1,4	1,4	1,3	1,3	1,3	1,0	1,2													
Source des données	CNR des mycobactéries																						
Période de surveillance	1992-2008																						

Tendances (2000 - 2008)	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Résistance chez les cas jamais traités									
N souches testées	947	1 056	1 255	1 485	1 431	1 291	1 254	1 255	1 313
Isoniazide	2,5	5,2	4,9	5,3	4,3	5,5	5,9	6,5	5,9
Rifampicine	0,5	1,5	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,0	1,2
Résistance chez les cas déjà traités									
N souches testées	80	102	92	118	137	112	111	102	104
Isoniazide	19,5	6,4	17,1	13,1	17,5	14,3	14,4	12,7	16,3
Rifampicine	12,2	2,8	13,3	10,7	8,8	8,0	12,6	8,8	13,5
Source de données	Réseau AZAN-Mycobactéries								
Période de surveillance	1995-2008								

**MDR déjà
traités
7,1 %**

Apparition de la tuberculose Ultra-R mars 2006



World TB Day — March 24, 2006

World TB Day is March 24. This annual event commemorates the day in 1882 when Robert Koch announced his discovery of *Mycobacterium tuberculosis*, the bacterium that causes tuberculosis (TB). Worldwide, TB remains one of the leading causes of death from infectious disease. An estimated 2 billion persons (i.e., one-third of the world's population) are infected with *M. tuberculosis*. Each year, approximately 9 million persons become ill from TB and approximately 2 million die as a result. World TB Day provides an opportunity for TB programs, nongovernmental organizations, and other partners to describe TB-related problems and solutions and to support TB control worldwide.

During 1985–1992, after more than 30 years of decline, the number of TB cases reported in the United States increased by 20%. This resurgence generated a renewed emphasis on TB control and prevention during the 1990s, which reversed the trend. Although the 2005 TB rate was the lowest recorded in the United States since national reporting began in 1953, the average annual decline has slowed during the past 3 years, multidrug-resistant TB remains a threat, and disparate rates of TB persist among certain racial, ethnic, and foreign-born populations.

Many states are offering educational programs organized by local TB conditions in recognition of World TB Day. For example, the Georgia Department of Human Resources, Division of Public Health, Tuberculosis Program is hosting an observance recognizing the activities of a coalition working to reduce disparities in TB among blacks in the Atlanta area. Additional information about World TB Day and CDC TB observance activities is available at <http://www.cdc.gov/od/odp/td/worldtbday/2006/california.htm>.

Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with Extensive Resistance to Second-Line Drugs — Worldwide, 2000–2004

During the 1990s, multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB), defined as resistance to at least isoniazid and rifampin, emerged as a threat to TB control, both in the United States (1) and worldwide (2). MDR TB treatment requires the use of second-line drugs (SLDs) that are less effective, more toxic, and costlier than first-line isoniazid- and rifampin-based regimens (3). In 2000, the Stop TB Partnership's Green Light Committee was created to increase access to SLDs worldwide while ensuring their proper use to prevent increased drug resistance. While assisting MDR TB treatment programs worldwide, the committee encountered reports of multiple cases of TB with resistance to virtually all SLDs. To assess the frequency and distribution of extensively drug-resistant (XDR) TB cases,* CDC and the World Health Organization (WHO) surveyed an international network of TB laboratories. This report summarizes the results of that survey, which determined that, during 2000–2004, of 37,290 TB isolates, 20% were MDR and 2% were XDR. In addition, population-based data

* Defined as cases in persons with TB whose isolates were resistant to isoniazid, rifampin, and at least one of the following classes of TB drugs: fluoroquinolones, polypeptides, aminoglycosides, nitroimidazole, cycloserine, and para-aminosalicylic acid.

INSIDE

- 300 Trends in Tuberculosis — United States, 2000
- 300 Increased Use of Colorectal Cancer Tests — United States, 2000 and 2004
- 311 Update Influenza Activity — United States, March 6–11, 2006
- 315 Notes from Readers
- 315 QuickStats

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

Tuberculose Ultra-R = tuberculose multi-R qui résiste aussi à
i) une fluoroquinolone
ii) et à au moins un des trois médicaments injectables de deuxième intention (*capréomycine, kanamycine, amikacine*) (nouvelle définition adoptée en octobre 2006)

Fréquence de la tuberculose Ultra-R:
Etats-Unis : 4% des cas de tuberculose multi-R
Lettonie: 19% des cas de tuberculose multi-R
Corée du sud: 15% des cas de tuberculose multi-R

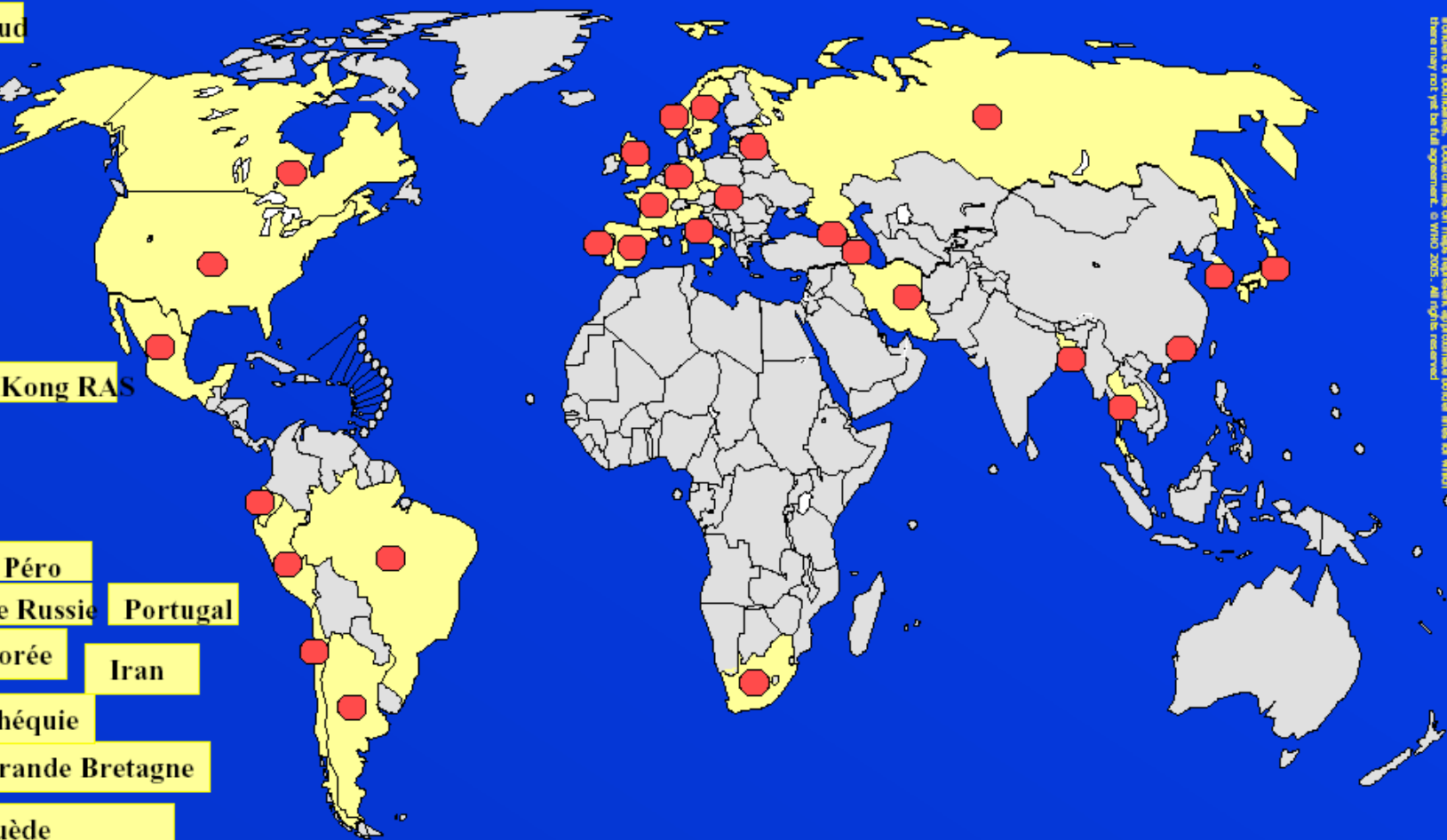
TB Ultra-R (OMS Mars 2007)

Pays avec des cas confirmés
de tuberculose Ultra-R



The boundaries and names shown, and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. © WHO 2007. All rights reserved.

- Afrique du Sud
- Allemagne
- Argentine
- Arménie
- Bangladesh
- Brésil
- Canada
- Chili
- Chine, Hong Kong RAS
- Equateur
- Espagne
- France
- Etats-Unis
- Pérou
- Fédération de Russie
- Portugal
- Géorgie
- Corée
- Iran
- Italie
- Tchéquie
- Japon
- Grande Bretagne
- Lettonie
- Mexique
- Suède
- Norvège
- Thaïlande



Basé sur des informations fournies au Département Halte à la Tuberculose, OMS
mars 2007

Diagnostic

- **Contexte épidémiologique évocateur +++**
- **A évoquer au moindre doute +++**
- **Éléments paracliniques d'orientation:**
 - **Imagerie (RxP, scanner, écho....)**
 - **Biologie**
 - NFS, VS, CRP, B Hép, Hyponatrémie, leucocyturie aseptique ...
 - Dépistage VIH à proposer systématiquement ++
 - **Histologie**
 - granulome épithélioïde et giganto-cellulaire avec nécrose caséuse

Diagnostic bactériologique (1)

➤ Prélèvements :

▪ Respiratoires :

- expect. matinales x 3
- ou tubages gastriques,
- LBA si négatifs

▪ Extra-respiratoires:

- urines,
- LCR,
- fragment biopsique,
- Hémoculture sur Isolator TM

Diagnostic bactériologique (2)

➤ Méthodes bactériologiques:

- ED : coloration de Ziehl-Neelsen = BAAR (+ si $> 10^4$ BK/ml)
- Culture :
 - sur milieu solide (Löwenstein-Jensen), 2 à 6 semaines
 - sur milieu liquide (Bactec, MGIT), 1 à 2 semaines
- PCR peu sensible mais très spécifique
- Identification de la mycobactérie isolée : aspects colonies, tests biochimiques, techniques d'hybridation
- Tests de sensibilité aux anti-BK:
 - Antibiogramme systématique (5 anti-BK majeurs, 3 à 4 semaines...)
 - Outils moléculaires (détection rapide résistance Rifampicine...)

Diagnostic indirect

- Pas de sérologie
- IDR Tuberculine +++
- Tests Interféron (ELISpot, Quantiféron)

IDR à la tuberculine

- **Immunité à médiation cellulaire**
- **Réaction cutanée d'hypersensibilité retardée à la tuberculine**
 - apparaît entre 6 à 12 semaines après contagé
- **Seule l'IDR a une valeur informative:**
 - 5 UI (0,1ml) de tuberculine (Tubertest) par voie intradermique stricte face antérieure avant-bras; lecture à 72H; diamètre d'induration en mm
- **Interprétation IDR chez immunocompétent**
 - - si < 5 mm
 - + si induration ≥ 10 mm : traduit TB-I /-M chez non vacciné
 - PB chez vacciné BCG : si > 10 mm et vaccin > 10 ans , elle signe une TB -I
 - Virage tuberculinique: - puis + ou + 10mm

Comparaison IDR / test de détection de la production d'interferon

IDR tuberculine

Interférence avec BCG

Spécificité: 35-100%

Sensibilité: 75-90%

Difficultés de réalisation/interprétation

Interprétation à 72h

Effet booster

N'évalue pas l'immunocompétence du sujet

2 séances (inj et lecture)

Tests IFN_γ*

Pas d'interférence avec BCG

Spécificité: 96-98%

Sensibilité: 83-100%, > IDR dans TB infection

Prise de sang

Résultat 24h, qualitatif

Pas d'effet booster

Évalue l'immunocompétence

1 seule séance

* D'après rapport HAS décembre 2006

Tests Interféron



Décembre 2006

Position du groupe de travail

Le groupe de travail a retenu l'utilisation des tests QuantIFERON® ou T-SPOT.TB® dans quatre indications pour le diagnostic de la tuberculose-infection latente, en remplacement de l'IDR :

- pour réaliser l'enquête autour d'un cas, uniquement chez les adultes (de plus de 15 ans)
- pour les professionnels de santé lors de leur embauche, et pour ceux travaillant dans un service à risque, c'est-à-dire dans les mêmes conditions que celles préconisées par les recommandations sur l'IDR (cf. les articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du Code de la santé publique) ;
- pour aider au diagnostic des formes extrapulmonaires de la tuberculose-maladie souvent difficiles à étiqueter ;
- avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF α dans les mêmes conditions que les Recommandations de l'Afssaps (Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF, 2005).

Le groupe a retenu ces indications, malgré peu de données disponibles. En effet, le seul test diagnostique actuellement disponible est l'IDR qui présente de nombreuses limites. De plus, dans ces quatre indications, l'IDR est non contributive, car quasiment tous les sujets ont été vaccinés par le BCG.

Aspects thérapeutiques de la tuberculose

Trois populations bacillaires

- 1. Les bacilles extracellulaires** (signes cliniques de la maladie et contagiosité (cavernes)).
 - Ils représentent plus de 95 % du nombre total des bacilles
 - Les médicaments actifs sont l'isoniazide (INH), la rifampicine et la streptomycine.
- 2. Les bacilles intracellulaires** quiescents au sein des macrophages.
 - Les médicaments actifs sont le pyrazinamide et la rifampicine (l'INH moins degré).
- 3. Les bacilles extracellulaires au sein du caséum.**
 - La rifampicine est le seul antituberculeux actif
 - Le taux de croissance très faible, persistance des dizaines d'années sous forme quiescente avant de se réactiver, soit spontanément, soit lors d'une diminution des défenses immunitaires.
 - Ceci explique des cas de rechutes à distance malgré un traitement bien conduit.
 - Ce risque justifie le maintien du traitement antituberculeux plusieurs mois après la disparition des signes cliniques afin d'éradiquer les populations bacillaires les plus difficilement accessibles.

Bases rationnelles du traitement antituberculeux (1)

➤ **Activité anti-BK intra- et extra-cellulaire :**

- + rapide dans cavernes:

	M0	M2 RIF-INH
Nb de bacilles	10^8	10^2

- lente dans macrophages (pH acide intérêt de la pyrazinamide)
- + lente dans foyers de nécrose (bacilles persistants: activité de la rifampicine)

⇒ **Traitement prolongé**
(au moins 6 mois de rifampicine)

Bases rationnelles du traitement antituberculeux (2)

- **Proportion élevée de mutants résistants :**
 - 10^{-6} à 10^{-8} dans une population de BK sensibles
 - Résistance primaire en ↗↗
 - Résistance secondaire (échecs du traitement) favorisée par observance erratique
 - Risque de double résistance initiale très faible

⇒ nécessité d'associer ≥ 3 molécules
au cas où une résistance primaire serait présente
jusqu'à réception de l'antibiogramme

Traitement

- **3 grands principes**
 - polychimiothérapie
 - prise unique quotidienne, le matin à jeun
 - régularité des prises et observance

- **ATB actifs sur toutes les populations de BK**
 - intracellulaire
 - extracellulaire
 - intracaséeux

Antituberculeux

➤ 1^{ère} ligne: efficaces, bien tolérés

- Rifampicine: durée de traitement 18 => 9 mois
- Isoniazide: le plus rapidement bactéricide
- Pyrazinamide: durée de traitement 9=> 6 mois
- Ethambutol: empêche sélection de RIF-R si INH-R
- Streptomycine: idem ETH, coût faible

➤ 2^{ème} ligne: moins efficaces et/ou mal tolérés

- Ethionamide, Thiacétazone, Cyclosérine, PAS...

➤ Fluoroquinolones

- efficaces et bien tolérées
- mais à réserver aux souches R

Rifampicine (RMP , Rifadine®)

PK/PD

- Inhibition de l'ARN polymérase
- Bactéricide sur bacilles intra- et extra-cellulaires et sur bacilles persistants
- Lipophile = pénétration intracellulaire
- Inactive sur mycobactéries atypiques (sauf *M. kansasii*)
- Spectre large : CG+, BG-, intracellulaires

Rifampicine

PK/PD

- **Biodisponibilité orale :**
100% ↘ par alimentation
- **Métabolisme hépatique**
- **Excrétion biliaire**
- **Bonne diffusion tissulaire (poumons, os, LCR)**

Rifampicine

Interactions médicamenteuses

- **Dues à un phénomène d'induction enzymatique atteint progressivement en 3 semaines**
 - oestrogènes (contraception)
 - AVK, digitaliques, sulfamides hypoglycémiants
 - ciclosporine et tacrolimus (↗ posologies ; dosages)
 - opiacés, corticoïdes (activité $\cong \frac{1}{2}$)
 - Antirétroviraux
 - Antifongiques azolés (↗ posologies de fluconazole et d'itraconazole ; à surveiller +++)

Rifampicine

Tolérance

- ↗ hépatotoxicité de l'INH et du PZA
- ↗ γ -GT témoigne de l'induction enzymatique = marqueur d'observance
- hypersensibilité :
 - allergie cutanée : RIF > PZA > INH
 - anémie hémolytique ou thrombopénie immuno-allergique en cas d'administration intermittente
- hématotoxicité rare
- coloration des lentilles de contact

Rifampicine

Contre-indications , posologie et précautions d'emploi

➤ Contre-indication

- Porphyries
- insuffisance hépatique

➤ Voie IV disponible

➤ Posologie : 10 mg/kg/j

- 600 mg = 2 gélules de Rifadine®

➤ Prise à distance des repas

Autres rifamycines

➤ **Inactives sur souches rifampicine-R ?**

➤ **Rifapentine**

- demi-vie longue
- administration hebdomadaire possible
- efficacité moindre (RR échec sur souches sensibles vs rifampicine = 1,6)

➤ **Rifabutine**

- active aussi sur *M. avium*
- moins d'interactions médicamenteuses
 - => administration possible avec toutes les IP, avec adaptation posologie et dosages plasmatiques
- coloration jaune de la peau, uvéites

Isoniazide (INH, Rimifon[®])

- Mode d'action mal connu
- Spectre étroit : complexe tuberculeux + *M. kansasii*
- Bactéricide sur bacilles intra- et extra-cellulaires
- Bonne diffusion tissulaire (LCR, os)
- Métabolisme hépatique
 - acétylation = marqueur phénotypique sans intérêt clinique ; ne modifie ni la toxicité ni la réponse clinique
- Production de métabolites toxiques ↗ par inducteurs enzymatiques (rifampicine +++)
- Posologie
 - 3-5 mg/kg/j
 - 300 mg/j = 2 cps de Rimifon[™]
- Voie IV possible, posologies identiques

Isoniazide

Tolérance

➤ Hépatotoxicité

- ↗ transaminases < 3N : 10-20% pas de modification
- ↗ transaminases > 3N : 0,5-1% régressive à l'arrêt
- Alcool, hépatite préalable, dénutrition

➤ Neurotoxicité

- déficit en pyridoxine (vitamine B₆)
- polynévrite : 2%
- névrite optique
- manifestations centrales : agitation, convulsions
- favorisée par dénutrition, alcool
- prévention : pyridoxine 6 mg/j

➤ Lupus induits, allergies, acné

➤ Algodystrophies

- syndrome épaule-main, capsulite rétractile, maladie de Dupuytren

Pyrazinamide (PZA Pirilène®)

- **Mode d'action inconnu**
- **Bactéricide sur bacilles intracellulaires (pH acide) y compris ceux ayant un métabolisme lent**
- **Bonne diffusion tissulaire (LCR, os)**
- **Tolérance**
 - hépatite toxique rare (< 1%) mais potentiellement grave (hépatite fulminante) favorisée par hépatopathie sous-jacente, fortes posologies
 - ↗ uricémie
 - marqueur d'observance (> N: 50%)
 - si arthrite (1-7%) : antalgiques, uricosuriques ?
 - Rash cutané, tbs digestifs
- **Posologie**
 - 20-30 mg/kg/j
 - 1500 mg = 3 cps de Pirilène™
- **Pas de forme injectable**

Ethambutol

(EMB, Myambutol[®], Dexambutol[®])

➤ Mode d'action

- découvert récemment (1996)
- inhibition de la synthèse de l'arabinogalactane et du lipoarabinomannane = composants de la paroi bactérienne
- favorise la pénétration des autres anti-BK

➤ Bactériostatique sur bacilles extracellulaires

➤ Actif sur complexe *tuberculosis* et *M. avium*

➤ Résistance rare ↗ en cas de multi-R

Ethambutol

- **Bonne diffusion tissulaire (os, LCR)**
- **Élimination rénale => adapter posologies en cas d'insuffisance rénale**
- **Toxicité principale = NOA (surveillance champ visuel, vision des couleurs)**
- **Posologie : 15-20 mg/kg/j**
 - 1200 mg = 3 cps de Myambutol[®]
 - 1500 mg = 3 cps de Dexambutol[®]
- **Voie IV possible, posologie identique**

Aminosides

- streptomycine , kanamycine, amikacine
- Bactéricides sur bacilles extracellulaires uniquement
- Résistance primaire
 - 2% en France
 - streptomycine: 80% pour souches multi-R
 - kanamycine, amikacine actives sur la plupart des souches streptomycine-R
- streptomycine, kanamycine : ototoxicité
- amikacine : 7-10 mg/kg/j (< 1 g/j); coût >streptomycine
- Administration IV (voire IM)

Fluoroquinolones

- **Bactéricides sur bacilles intra- et extracellulaires**
 - In vitro: sparfloxacin > moxifloxacin = lévofloxacin > ofloxacin
- **Risque de sélection de résistance**
 - ⇒ à réserver aux souches multi-R documentées
- **Bonne tolérance**
- **Peu d'expérience clinique**
 - efficacité similaire à EMB en association avec INH et RMP
 - stratégies comprenant ofloxacin efficaces sur multi-R
- **Posologie**
 - levofloxacin : 500-1000 mg/j
 - moxifloxacin : 400 mg/j

Ethionamide (Trecator™)

- **ATU nominative**
- **Bactériostatique sur bacilles intra- et extracellulaires**
- **Résistances croisées avec l'INH (gène *inhA* synthèse de l'acide mycolique)**
- **Biodisponibilité variable**
- **Tolérance gastro-intestinale difficile**
- **Neurotoxicité prévenue par la pyridoxine**
- **500 mg/j (1 g/j mal toléré)**

Autres antituberculeux de seconde ligne (1)

➤ Thiacetazone (ATU nominative)

- Longtemps utilisée en 1^{ère} ligne en Afrique (faible coût)
- Risque d'hypersensibilité chez VIH+
- 150 mg/j

➤ Cyclosérine (ATU nominative)

- Risque de convulsions
- Activité limitée sur souches multi-R
- 500 mg – 1000 mg/j

Autres antituberculeux de seconde ligne (2)

➤ PAS (ATU nominative)

- Faible coût
- Mauvaise tolérance digestive
- 10-12 g/j

➤ Béta-lactamines

- Mycobactéries sécrétrices de bêta-lactamases
- Activité *in vitro* de amoxi-clav et imipénème
- Pas d'efficacité *in vivo*

Traitement de 1^{ère} intention d'une TB-M

- **Schéma usuel en France (adaptation du schéma OMS): association de**
 - **Trithérapie: RMP+INH+PZA les deux 1^{ers} mois**
 - **+ EMB les deux 1^{ers} mois**
 - au moindre doute sur une résistance ou en cas d'inoculum élevé (pneumonie, cavernes...)
 - utilité surtout en cas de résistance primaire à l'INH (5% en France)
- **Adaptation secondaire à l'antibiogramme qui est indispensable**
- **Durée totale du traitement: 6 mois**

Durée du traitement anti-TB au-delà de 6 mois

- Absence de pyrazinamide : 9 mois
 - TB osseuse ou neuroméningée : 9 mois - 1 an ?

 - Résistance
 - Intolérance
 - Mauvaise observance
- ≥ 1 an après
négativisation des cultures
- Infection à VIH : 9 mois ?

Présentations combinées

- Facilitent l'adhérence au traitement
- Limitent (en théorie) le risque de sélection de résistance

➤ Rifater®

- tolérance digestive médiocre
- un peu **surdosé** en INH

• Rifampicine	120 mg	} 1 cp /12 kg /j
• Isoniazide	50 mg	
• Pyrazinamide	300 mg	

➤ Rifinah®

• Rifampicine	300 mg	} 2 cp / j (> 50 kg)
• Isoniazide	150 mg	

Corticothérapie adjuvante

- **Péricardite**
- **Méningite avec confusion ou signes de localisation neurologique**
- **Miliaire hémotogène fulminante ou répondant lentement au traitement**
- **Atteinte urinaire obstructive**

- **TB hématopoïétique grave**
- **TB des séreuses grave (pleurésie, péritonite)**
- **AEG sévère chez sujet débilité**
- **Choc**

Prise en charge d'une TB-M

- **PIT Symptomatique**
- **Toutes les TB maladies confirmées ou fortement suspectées**
- **Modalités du TT**
 - **Tri ou quadrithérapie pdt deux mois puis bithérapie pdt 4 à 10 mois**
 - **Surveillance régulière spécialisée**
 - **Transaminases J10, J30 puis /2 mois;**
 - **Négativation des prélèvements respiratoires (J15 puis /semaine) : délai médian : 3 semaines (=> 2 mois)**
 - **Observance ++**
- **Isolement respiratoire/prévention dans les lieux de soins**
- **Prise en charge à 100%** (même si 0 couverture sociale)
- **DO n° 27: signalement, notification (DSDS, CLAT)**
- **Enquête autour d'un cas (CLAT):**
 - **cas secondaires, cas source**
 - **Ex clinique, RxP, ATCD BCG, IDR**

Effets secondaires des anti-BK

- **Hypersensitivity (fever, rash, Stevens-Johnson...)**
 - RMP, PZA , INH
- **Hepatitis**
 - INH, RMP, (combined +++)
 - PZA (lethal risk)
- **Optic neuritis**
 - EMB
- **Hyperuricemia**
 - PZA
- **Cochleo-vestibular toxicity**

Prise en charge d'une TB-R

- **Diagnostic à évoquer systématiquement si :**
 - rechute ou récurrence
 - origine de certains pays (Europe de l'Est, Asie)
 - infection par le VIH
 - non réponse au traitement (délai ?)

Prise en charge d'une TB-R

- **Antibiogramme étendu +++**
- **Au moins 3 (voire 5) médicaments supposés actifs**
 - historique des traitements => médicaments « nouveaux »
- **Privilégier**
 - médicaments de 1^{ère} ligne
 - fluoroquinolones (= principal facteur prédictif de réponse au traitement)

⇒ intérêt +++ d'attendre la négativation des prélèvements pour lever l'isolement

TUBERCULOSE MULTI - RESISTANTE

Traitement :

au-moins 3 antibiotiques actifs - Durée > 18 mois

**Incluant si possible une
fluoroquinolone**

- ◆ Lévofoxacine
(Tavanic*)
- ◆ Moxifloxacine +++
(Izilox*)

Autres

- ◆ Aminoside (strepto,
amika)
- ◆ Capréomycine
- ◆ Éthionamide
- ◆ Cyclosérine
- ◆ PAS
- ◆ Thiacétazone
- ◆ Linézolide (Zyvoxid*)

Prise en charge d'une TB-MR

- **Devant un cas suspect ou confirmé de multi-résistance : ne pas l'aggraver !**
 - Isoler +++
 - Ne jamais ajouter un seul anti-BK +++

- **TB ultra-résistante**
 - mortalité 70 à 90%

Prise en charge d'une TB à BK R

- **Traitement prolongé (> 18 mois) car pas d'INH ni de RMP**
- **Surveillance de l'adhésion et de l'observance**
 - **Traitement supervisé +++**
 - **Hospitalisation (isolement +++)**
- **Discuter la chirurgie d'exérèse (tuberculose pulmonaire) si échec**
- **Efficacité d'une prise en charge adaptée: 70-80%**

(Telzak, NEJM 1995 ; Tahaoglu, NEJM 2001 ; Mitnick NEJM 2003)

TB-M et grossesse

- **Risque +++ de TB pour le NN (transmission dans le post-partum)**
- **Médicaments théoriquement tératogènes**
 - INH : prévenu par pyridoxine
 - RMP à fortes doses (spina bifida 1^{er} T) et risque hémorragique fin de grossesse (Vit K1)
 - PZA « contre-indiqué » (mais n'indique pas l'IG)
 - Aminosides « contre-indiqués » sauf si indispensables
- **Traitement indiqué**
 - RMP + INH + EMB
 - Attendre 2^{ème} trimestre si possible (forme peu grave et non bacillifère)
 - Isolement de l'enfant à la naissance si mère bacillifère
 - Allaitement possible si mère non bacillifère et absence de tuberculose mammaire

TB-M et infection à VIH

- **Tuberculose de réactivation**
 - Précoce
- **Tuberculose transmise**
 - Lymphocytes CD4 bas
 - Transmission nosocomiale
 - Transmission communautaire dans les régions hyperendémiques
- **Possibilité de plusieurs épisodes de TB-M**
 - A bacilles différents
- **Syndrome de restauration immunitaire**
 - Fièvre
 - parfois détresse respiratoire
- **Traiter la TB qqs semaines avant d'introduire les ARV**
- **Forme sévère : corticoïdes**

Insuffisant rénal

- **clairance de la créatinine > 30 ml/min:** le traitement antituberculeux standard est recommandé ; l'éthambutol étant utilisé dans la fourchette basse de posologie (15 mg/kg)
- **clairance < 30 ml/min:** il est recommandé de réduire la posologie d'éthambutol à 7-10 mg/kg, de réduire celle du pyrazinamide à 15 mg/kg et de l'isoniazide à 3 mg/kg
- **patient dialysé :**
 - * administrer le traitement 3 fois par semaine, après chaque dialyse.
 - * éthambutol que chez les sujets bacillifères et à la posologie de 10 mg/kg après chaque dialyse.
 - * posologie unitaire de rifampicine et de pyrazinamide inchangée,
 - * posologie unitaire d'isoniazide est de 3 mg/kg.
 - * dosages sériques recommandés.

Enfant

- Le traitement recommandé est l'association isoniazide-rifampicine-pyrazinamide
- L'utilisation de l'éthambutol est réservée aux cas riches en bacilles ou suspect d'être à bacilles résistants.
- Chez l'enfant de moins de 2 ans, il est recommandé d'administrer l'isoniazide à la posologie de 10 mg/kg/j

Contre-indication à l'un des antituberculeux majeurs

- La **durée** du traitement est **augmentée** : à 9 mois en cas de contre-indication au pyrazinamide ou à l'isoniazide, à 12 mois en cas de contre-indication à la rifampicine.
- **S'il est impossible d'utiliser la rifampicine**, le traitement peut comporter l'association isoniazide/ éthambutol/pyrazinamide plus ou moins streptomycine pendant trois mois, suivie de 9 mois de bithérapie par isoniazide et éthambutol.
- Si au cours d'un traitement classique la *rifampicine* doit être interrompue après 3 mois de traitement, elle peut être remplacée par l'éthambutol, l'association isoniazide/éthambutol devant être poursuivie pendant 6 mois.
- **En cas de contre-indication à l'isoniazide**, l'association rifampicine/éthambutol/pyrazinamide plus ou moins streptomycine est maintenue pendant les 3 premiers mois, suivie d'une bi-thérapie par rifampicine /éthambutol pendant 6 mois.

Quelques autres particularités

1. **Chez les malades avec corticothérapie au long cours:**
 - il est recommandé d'augmenter les doses de corticoïdes de 30 à 50 % du fait de l'induction enzymatique induite par la rifampicine.
 - il est recommandé de ne pas modifier le traitement antituberculeux
2. **Chez les malades sous anti-TNF:** arrêter l'*anti-TNF* et débiter un traitement antituberculeux standard
3. **Chez les sujets âgés :** tolérance au traitement plus difficile. Vigilance sur la toxicité hépatique de l'INH.
4. **Chez les patients VIH+ :** interactions médicamenteuses avec les anti-rétroviraux justifiant une prise en charge en milieu spécialisé.

Faut-il doser les antituberculeux?

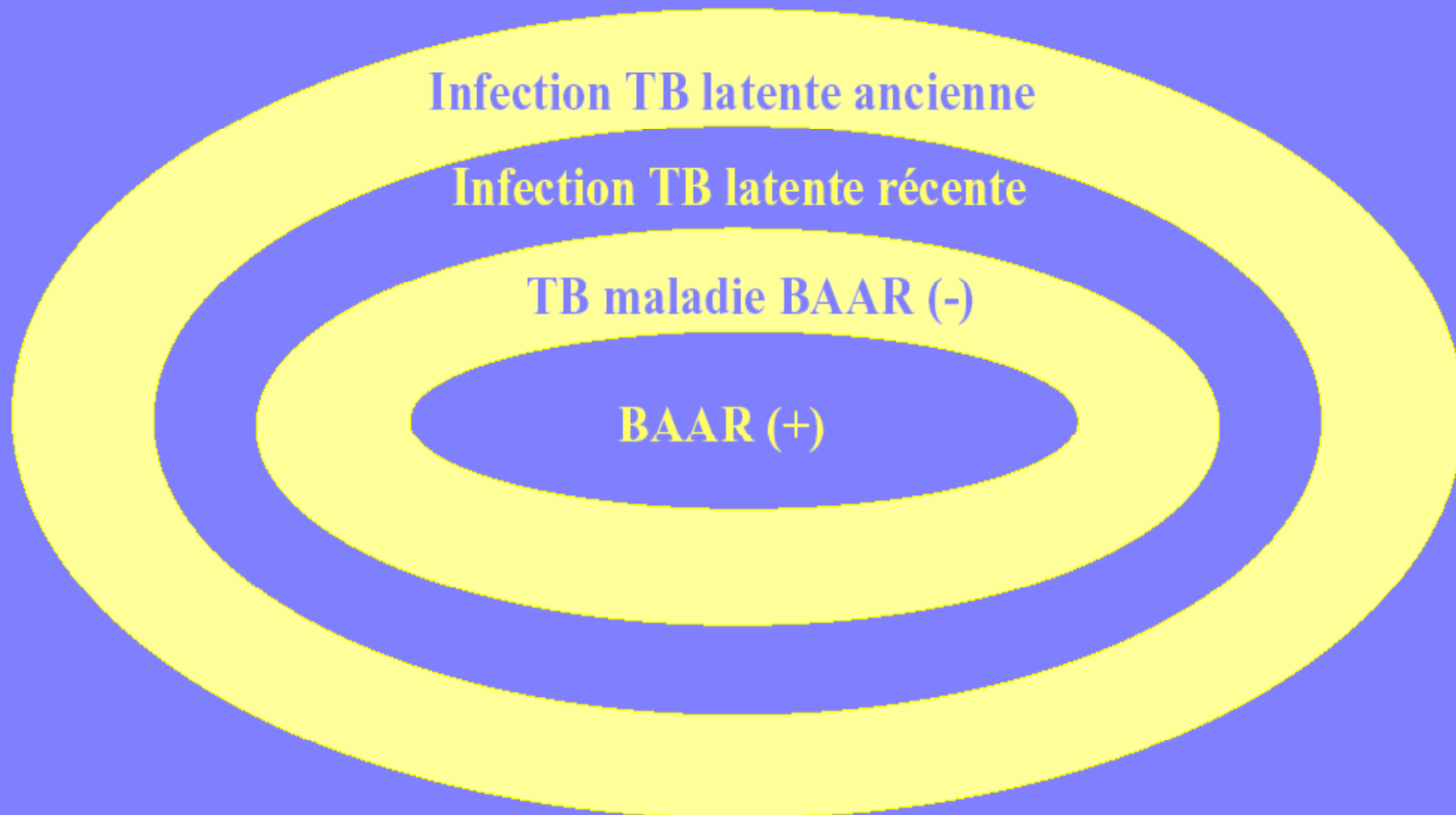
- en cas d'insuffisance hépatique, d'éthylisme, chez les sujets âgés ou aux antécédents d'hépatite.
- Oui, si interaction à prévoir
- Oui, chez le sujet de race noire
- INH: à la 3e heure, taux sérique efficace entre 1 et 2 $\mu\text{g/ml}$.
- Rifadine: ~10 $\mu\text{g/ml}$ à 2-3 heures après l'administration d'une dose unique de 600 mg de rifampicine à jeun.

Interactions entre ANTI-TB ET ARV

	Rifampicine	Rifabutine
RTV 100 mg x 2		150 mg 2 à 3 fois/sem
RTV 600 mg x 2		150 mg 2 à 3 fois/sem
LPV/rtv 3 X 2		150 mg 2 à 3 fois/sem
IDV 800 à 1000 mg x 3		150 mg /jour
NFV 1000 mg x 3		150 mg/jour
APV 1200 mg x 2		150 mg/jour
EFV	↑ EFV à 800 mg/jour	450 à 600 mg/jour
NVP		300 mg/jour

- ❖ INRTI dont Ténofovir → Pas d'ajustement
- ❖ Anti-intégrase : idem ??

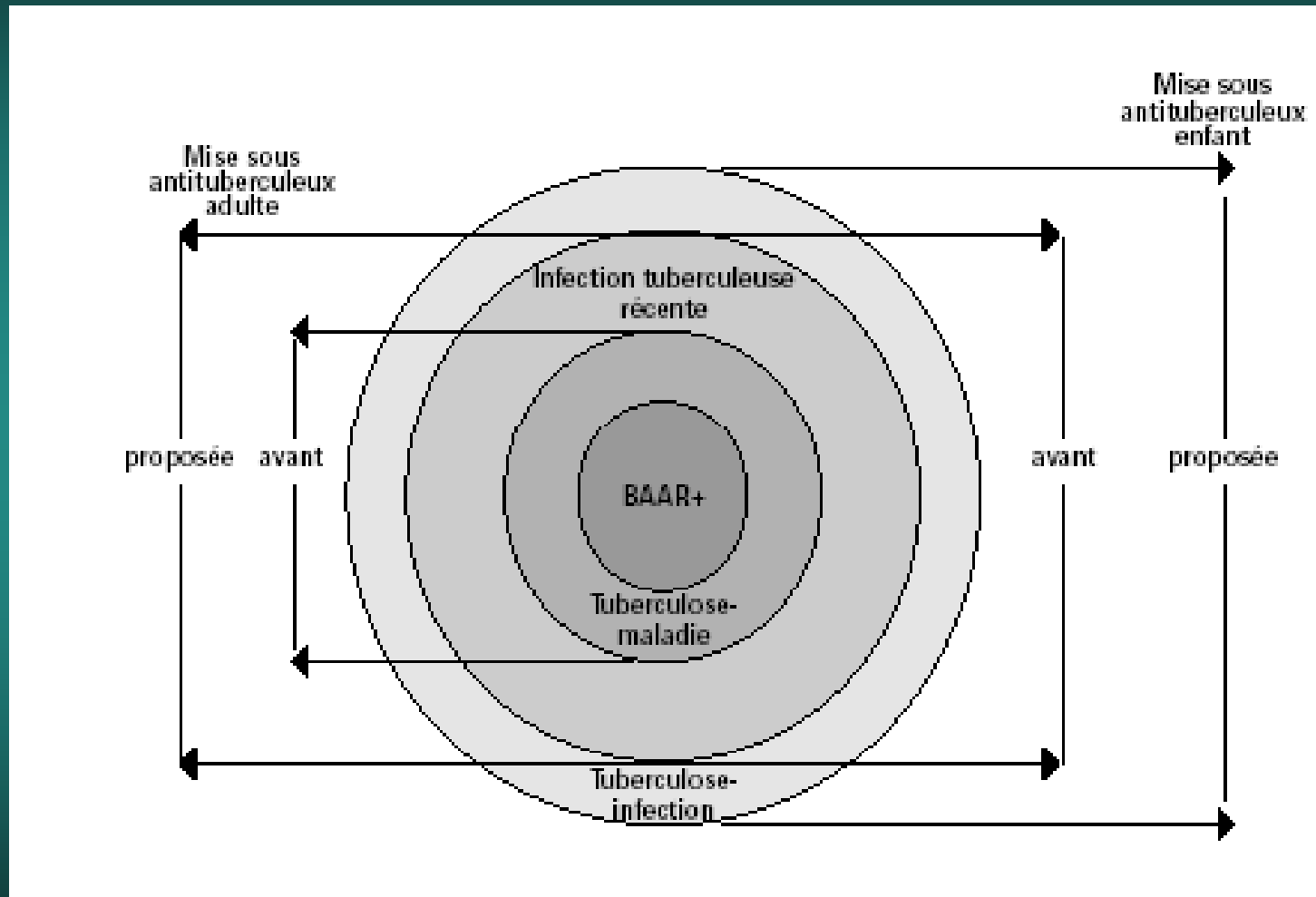
Tuberculose : élargir progressivement la cible



Faut-il traiter les infections tuberculeuses latentes (ITL) ?

- **PIT = virage d'IDR = infection récente**
 - à traiter comme tuberculose maladie si symptomatique ++++
- **Intérêt de la chimioprophylaxie pour ITL**
 - ↘ de moitié risque de maladie dans les 3-5 ans
 - coût-efficace
 - TT insuffisamment appliqué +++

Faut-il traiter les infections tuberculeuses latentes (ITL) ?



d'après les recommandations du CSHPF, 2002-2003

http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/tuberculose/synthese_recom.pdf

ITL: indications du TT préemptif

- **Tout enfant ou adolescent (< 15 ans) au contact d'un tuberculeux bacillifère (surtout si moins de 2 ans)**
 - **TT préemptif systématique +++ (même si BCG)**
- **Adultes**
 - **soumis à une immunodépression**
 - **Corticothérapie, chimio, greffe, VIH, Ac anti-TNF, etc...**
 - **Origine d'un pays de forte endémie +++**
 - **IDR tuberculine > 5 mm, test interféron positif**
 - **Antécédent de primo-infection ou de TB active non ou insuffisamment traitée**
 - **avec IDR > 15 mm**
 - **Si contexte de possible infection récente**

ITL: schémas validés pour TT préemptif

➤ INH

- 6 mois (5mg/Kg/j)
- Pas de nécessité de prolonger sauf immunodéprimé (9 à 12 mois ?)

➤ RMP + INH

- 3 mois (10mg/Kg/j – 4mg/Kg/j)
- ↗ Adhérence

➤ RMP + PZA

- 2 mois (10mg/Kg/j – 20mg/Kg/j)
- ↗ Hépatotoxicité
- si haut risque de résistance (Asie du Sud-Est)
- avant immunodépression chez un malade ayant des séquelles pulmonaires de tuberculose

**Cas particuliers: BK – R chez contamineur supposé
avis expert (EMB, FQ)**



Mycobactéries non tuberculeuses

Généralités

- **Bactéries environnementales**
- **Diagnostic difficile**
 - Terrain immunodéprimé (opportunistes)
 - Prélèvements positifs à prendre en compte si
 - Plusieurs
 - Site protégé (sang, os...)
 - Clinique compatible
- **Sensibilité aux antibiotiques souvent problématique**
- **ATBgramme non standardisé**
 - Sauf clarithromycine et *M. avium*
- **Recommandations thérapeutiques reposent sur données épidémiologiques et cas cliniques**
 - rares pour la plupart des mycobactéries à l'exception de *M. avium*)

Mycobactéries atypiques

- Infections disséminées à *M. complexe avium* (MAC) chez VIH (CD4 < 50/mm³)
- Pseudo-tuberculose à *M. kansasii* ou MAC chez l'insuffisant respiratoire chronique
- Ténosynovites post-inoculation à *M. chelonae*
- Infection cutanée à *M. marinum* chez aquariophile
- Ostéites post-chirurgicales à *M. xenopi*

Traitement des infections à *MAC*

- Révolutionné par les nouveaux macrolides
- Décroissance plus importante et plus rapide de la bactériémie chez VIH+
- Supériorité clinique
- Efficacité transitoire en monothérapie
 - émergence de résistance
 - mutation de l'ARN 23S (cible des macrolides)
 - délai : semaines ; ↘ chez VIH+

Azithromycine (Azadose®): 600 mg/j

Clarithromycine (Naxy®, Zeclar®) : 500 mg x 2 /j

Traitement des infections à *M. avium* chez l'immunodéprimé dont VIH+

- **Clarythromycine**
- **+ Ethambutol 15 à 25 mg /Kg /j**
- **+ Rifabutine 150 à 300 mg/j (action in vitro > RMP)**
- **+/- Amikacine (750 mg-1 g/j)**
 - pas de supériorité chez VIH+ / multithérapie sans macrolide
 - toxicité
 - mais peut être utile en début de traitement
- **Fluoroquinolones (moxifloxacine, ciprofloxacine)**
 - activité in vitro, efficacité non démontrée en clinique
- **Chez VIH+**
 - TT (parfois simplifié) jusqu'à ↗ stable CD4>200/mm³
 - Prophylaxie I^{aire} par azythromycine (1200mg/sem) si CD4 <50/mm³

Traitement des infections à *M. avium* chez l'immunocompétent

➤ TT des formes pulmonaires chroniques et formes disséminées :

- Clarythromycine
- + Ethambutol (25 mg /Kg /j puis 15mg/kg/j dès M2)
- + Clofazimine (100 à 200 mg/j puis 50mg/j qd peau brunit)
- + Amikacine (15mg/kg x2/ sem pdt 2 à 6 mois)
- durée = 1 an après nég cultures

➤ Alternatives :

- Clarythromycine + Ethambutol + Rifabutine
- Azythromycine + Ethambutol + Rifabutine (prise tri-hebdomadaire...)
- durée prolongée +++ 24 mois....

Autres mycobactéries (1)

➤ *M. kansasii* :

- RMP + INH (4mg/kg/j)+ EMB (25 puis 15 mg/kg/j à M2)
- Durée 18 mois (dont au moins 12 mois après négativation cultures)
- PZA : résistance naturelle

➤ *M. xenopi* :

- Pathogène émergent
- Peu de données
- Clarithromycine (efficace in vitro et sur modèles animaux) + rifabutine + EMB +/- fluoroquinolone +/- amikacine

Autres mycobactéries (2)

➤ *M. marinum*

- infections localisées: granulome d'aquarium ou de piscine
- R naturelle à INH et PRZ
- Durée : 3 mois (+/-chirurgie)
- ethambutol (15mg/kg/j) +

clarythromycine ou
doxycycline ou
cotrimoxazole ou
rifampicine

➤ *M. ulcerans* (ulcère de Buruli)

- Afrique de l'Est, Australie
- Chirurgie
- rifampicine + clofazimine
- Clarithromycine et fluoroquinolones efficaces in vitro

Autres mycobactéries (3)

➤ *M. abscessus* ou *fortuitum* ou *chelonae*:

- Étude des sensibilités in vitro ++
- Rares parfois nosocomiales...
- Avis spécialisé +++
- amikacine + cefoxitine (ou Imipenem) pdt 2 à 6 sem puis TT d'entretien Po par cyclines ou cotrimoxazole
- tobramycine + efficace in vitro si *M.chelonae*
- Nouveaux macrolides en monothérapie sur 6 mois mais résistances possibles...



Plan de la lutte contre la Tuberculose



1949



1951



1961

**PROGRAMME DE LUTTE
CONTRE LA
TUBERCULOSE EN FRANCE
2007 - 2009**

**Comité national d'élaboration du
programme de lutte contre la
tuberculose
JUIN 2007**

Contexte du Plan de Lutte contre la TB en France

1. Une priorité identifiée :

- * parmi les 100 objectifs loi de santé publique d'août 2004
- * « stabiliser l'incidence globale de la tuberculose en renforçant la stratégie de lutte sur les groupes et zones à risque » d'ici 2008.

2. De fortes disparités :

- ↘ incidence moyenne TB-M en France (de 60 en 1972 à 8,9/10⁵ en 2005), de 3 % par an en moyenne depuis 1997.
- ↘ très inhomogène
 - migrants, précaires
 - fortes disparités territoriales (Île de France et Guyane +++)

3. Une maladie à ne pas négliger :

- * TB demeure un risque sanitaire (Emergence MDR et XDR) (New York).

☛ *Alors que l'expérience clinique de la tuberculose diminue du fait de la baisse de l'incidence, il est indispensable de favoriser un recours aux soins rapide et de maintenir la qualité de l'ensemble de la prise en charge de la tuberculose.*

Contexte du Plan de Lutte contre la TB en France

4. Une réflexion sur la politique vaccinale par le BCG

5 La recentralisation de la lutte anti-tuberculeuse (CLAT)

* En 1983(lois de décentralisation) : la mise en œuvre de la politique de lutte contre la tuberculose confiée aux conseils généraux.

* **Depuis janvier 2006** : recentralisation des compétences en matière de lutte antituberculeuse sous la responsabilité des préfets de départements. Ceux-ci passent convention avec les conseils généraux qui souhaitent garder la compétence (55 départements en 2006), ou habilite des établissements de santé quand les conseils généraux ne souhaitent pas garder cette compétence (45 départements en 2006).

Plan de lutte intégré dans PRSP

Plan de Lutte contre TB

- Axe 1.** Assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de tuberculose maladie
- Axe 2.** Améliorer le dépistage de la tuberculose
- Axe 3.** Optimiser l'approche vaccinale
- Axe 4.** Maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau
- Axe 5.** Améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose
- Axe 6.** Améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse

AXE 1. ASSURER UN DIAGNOSTIC PRECOCE ET UN TRAITEMENT ADAPTE POUR TOUS LES CAS DE TB-M

Il y a peu de données en France sur les délais entre le début des symptômes, le diagnostic et la mise sous traitement de la tuberculose:

- **délai moyen début SF/SC et TT = 98 jours**
- **délai médian de 52 jours**

Quatre objectifs sont fixés

- A. Sensibiliser et informer sur la tuberculose
- B. Favoriser l'accès aux soins et développer la confiance dans le dispositif de soins
- C. Maintenir la qualité des soins
- D. Renforcer l'éducation thérapeutique et faciliter l'observance

AXE 2 AMELIORER LE DEPISTAGE DE LA TUBERCULOSE

A RENFORCER LE DEPISTAGE ACTIF DE LA TUBERCULOSE MALADIE NOTAMMENT DES FORMES CONTAGIEUSES

- Formaliser et diffuser des recommandations nationales de dépistage de la tuberculose maladie
- Adapter les moyens aux politiques de dépistage de la tuberculose et aux besoins estimés dans chaque région

B SYSTEMATISER LES ENQUETES AUTOUR DES CAS

- Former les acteurs de la lutte antituberculeuse à l'enquête autour d'un cas et informer les professionnels de santé
- Adapter les moyens aux besoins estimés dans chaque région

AXE 3 OPTIMISER LA STRATEGIE VACCINALE PAR LE BCG

- VACCINER DES LE PREMIER MOIS DE VIE LES NOUVEAU-NES A RISQUE
- FORMER A L'UTILISATION ET LA TECHNIQUE DU BCG INTRADERMIQUE
- SUIVRE LA COUVERTURE VACCINALE DES ENFANTS A RISQUE ; ELABORER UN PROTOCOLE D'ETUDE

Vaccination B.C.G.

- Forte protection des enfants contre les formes disséminées sévères de TB :

méningite, miliaire : 80 %

- Faible protection contre la tuberculose pulmonaire :

50 %

Pas d'intérêt chez l'adulte

Abandon des IDR à la tuberculine post-vaccination

Suppression de la revaccination (2004)

BCG : Avis CTV - CSHPF (mars 2007)

- **Levée de l' obligation vaccinale**

- **BCG fortement recommandé (dès le 1er mois de vie)**
 - enfant né dans un pays de forte endémie TB
 - enfant dont l'un des parents est originaire d'un de ces pays
 - enfant devant séjourner au moins un mois dans l'un de ces pays
 - enfant ayant des antécédents familiaux de TB (collatéraux ou ascendants directs)
 - enfants vivant en Ile de France ou en Guyane
 - enfant jugé par le médecin à risque (conditions socio-économiques défavorables: CMU, CMUc, AME, logement précaire ou surpeuplé)

- **Tout enfant dont les parents souhaitent la vaccination doit être vacciné**

AXE 4 : MAINTENIR LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES A UN FAIBLE NIVEAU

A DIAGNOSTIQUER RAPIDEMENT LES MULTIRÉSISTANCES

- Transmettre immédiatement les souches au CNR en cas de suspicion de multirésistance
- Promouvoir l'utilisation des tests de détection moléculaire rapide de la résistance à la rifampicine

B CONSOLIDER L'AIDE A LA DECISION ET LA DISPONIBILITE DES TRAITEMENTS DES TUBERCULOSES MDR

- Renforcer la fonction de conseil et d'information sur la tuberculose multirésistante (liée au CNR)
- Assurer la continuité d'approvisionnement en médicaments de 2ème ligne

AXE 5 : AMELIORER LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE ET LES CONNAISSANCES SUR LES DETERMINANTS DE LA TUBERCULOSE

A AMELIORER L'EXHAUSTIVITE ET LA DOCUMENTATION BACTERIOLOGIQUE DES DECLARATIONS

- Favoriser l'implication des différents intervenants
- Développer la fonction de professionnel de santé en charge de la coordination et du suivi de la surveillance dans les hôpitaux
- Systématiser la collecte des informations manquantes

B DOCUMENTER LES ISSUES DE TRAITEMENTS

C DEVELOPPER LES CONNAISSANCES COMPLEMENTAIRES A LA DECLARATION OBLIGATOIRE

- Promouvoir le recueil d'information par le biais d'enquêtes ponctuelles
- Développer l'utilisation des données de mortalité dans la surveillance de la tuberculose
- Evaluer l'apport possible des méthodes de typage moléculaire à l'épidémiologie
- Développer la surveillance des mycobactéries atypiques chez les enfants
- Evaluer la couverture de la vaccination BCG dans les groupes à risque

Déclaration obligatoire de la TB

- **Notification (anonyme)**

- DDASS → Statistiques InVS

- Critères en France:

- * TB-M / mise sous TT antiBK

- * PIT de l' enfant

- Déclaration issue de TT

- **Signalement (nominatif)**

- CLAT

- Urgent +++ (téléphone, fax, mel)

- Permet de déclencher l' enquête
autour d' un cas de TB contagieuse