

# La mycobactérie, le patient et le traitement face à la résistance

Florence Ader



LIGUE ÉGYPTIENNE CONTRE LA TUBERCULOSE SOUS LE HAUT PATRONAGE  
DE SON ALTESSE LE KHÉDIVE

# TUBERCULOSE & TUBERCULEUX

EN ÉGYPTE  
LA LIGUE ÉGYPTIENNE CONTRE LA TUBERCULOSE

COMMUNICATION

PRÉSENTÉE AU  
CONGRÈS INTERNATIONAL DE LA TUBERCULOSE (PARIS 1905)

PAR LES DOCTEURS

**Hermann LEGRAND** et **A. VALASSOPOULO**

Médecin sanitaire de France  
en Orient,  
Chirurgien de l'Hôpital Européen

Médecin en chef  
de l'Hôpital Hellénique  
d'Alexandrie

Délégués de la Ligue Egyptienne

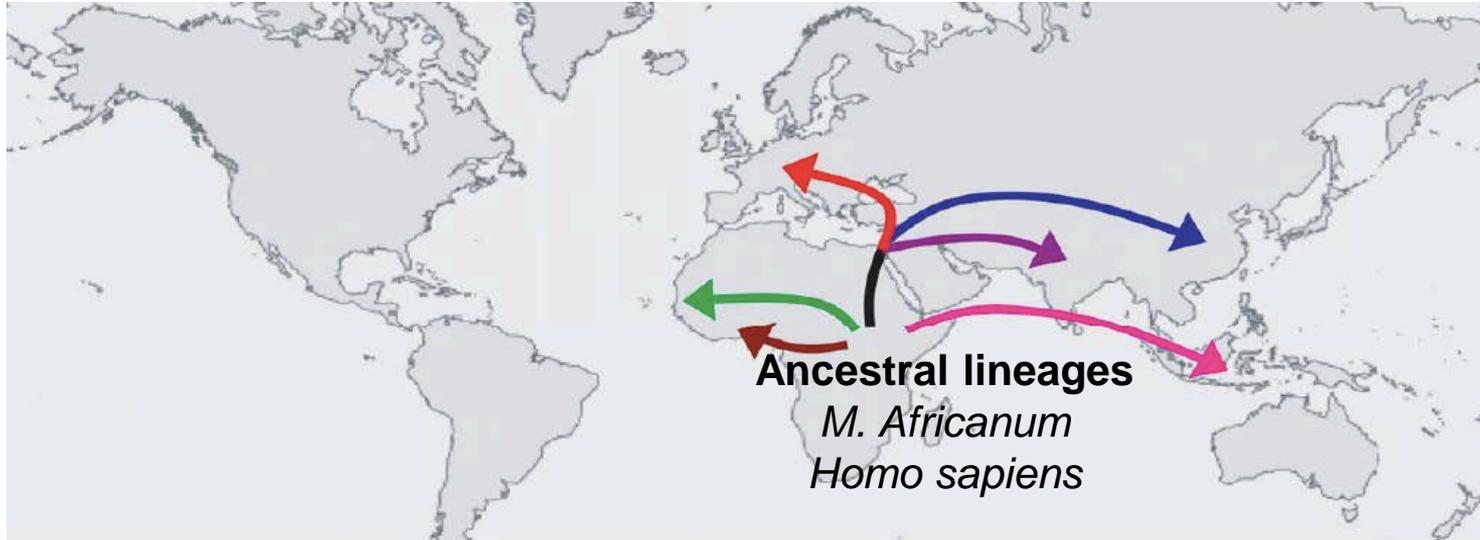
PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

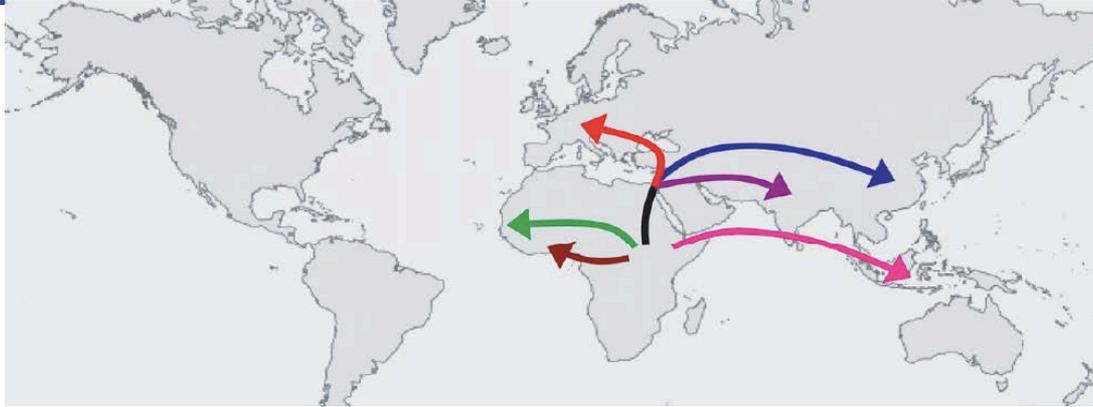
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1905

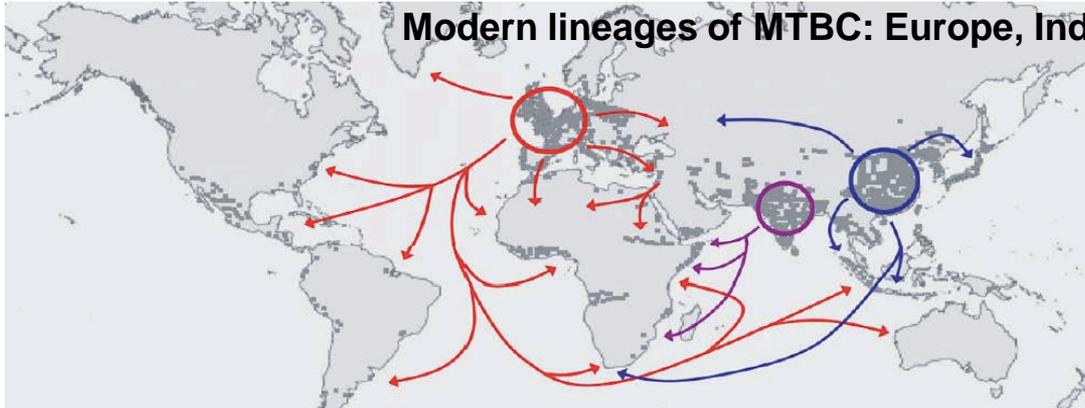
Te 77  
821



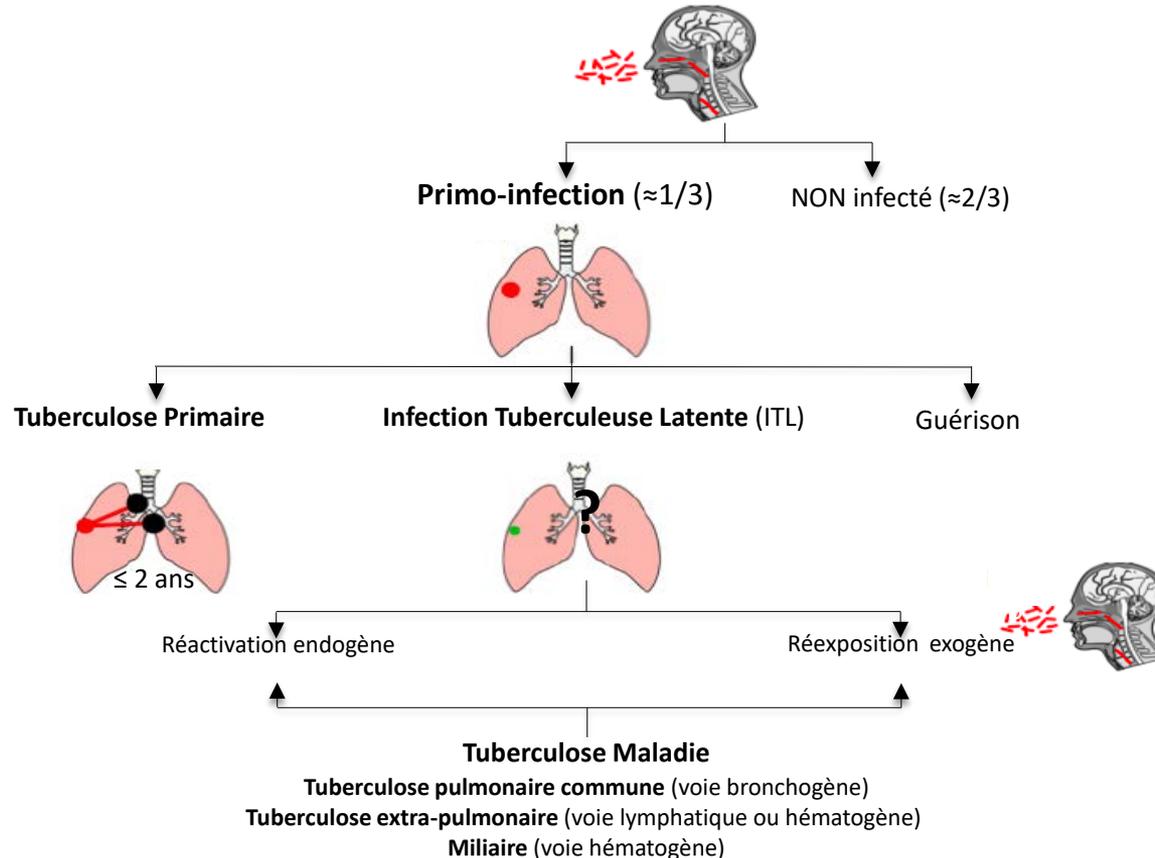
Hershberg R, Lipatov M, Small PM, Sheffer H, Niemann S, et al. (2008) High Functional Diversity in Mycobacterium tuberculosis Driven by Genetic Drift and Human Demography. PLOS Biology 6(12): e311.

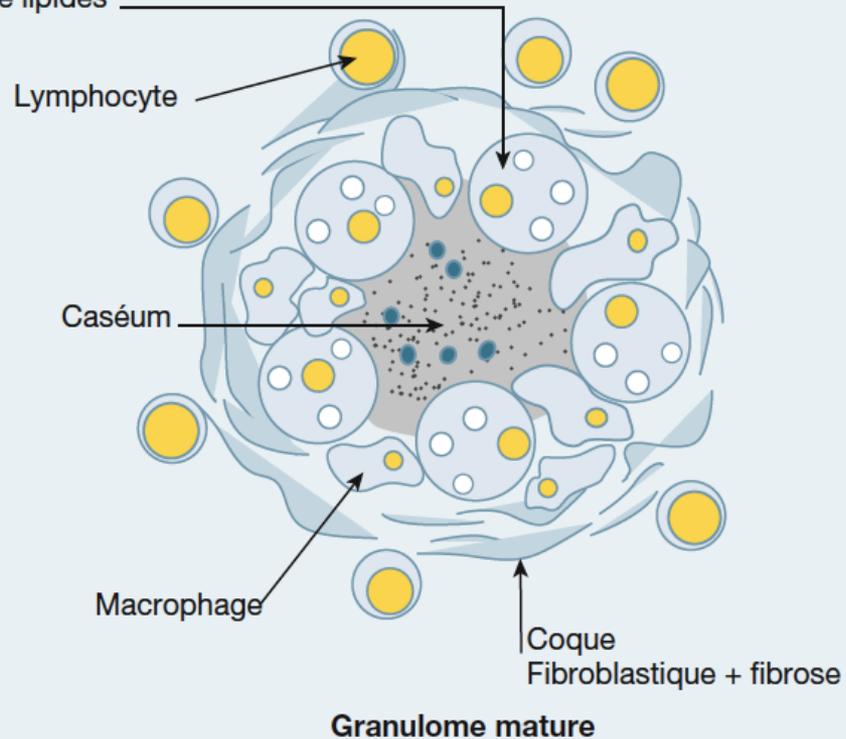
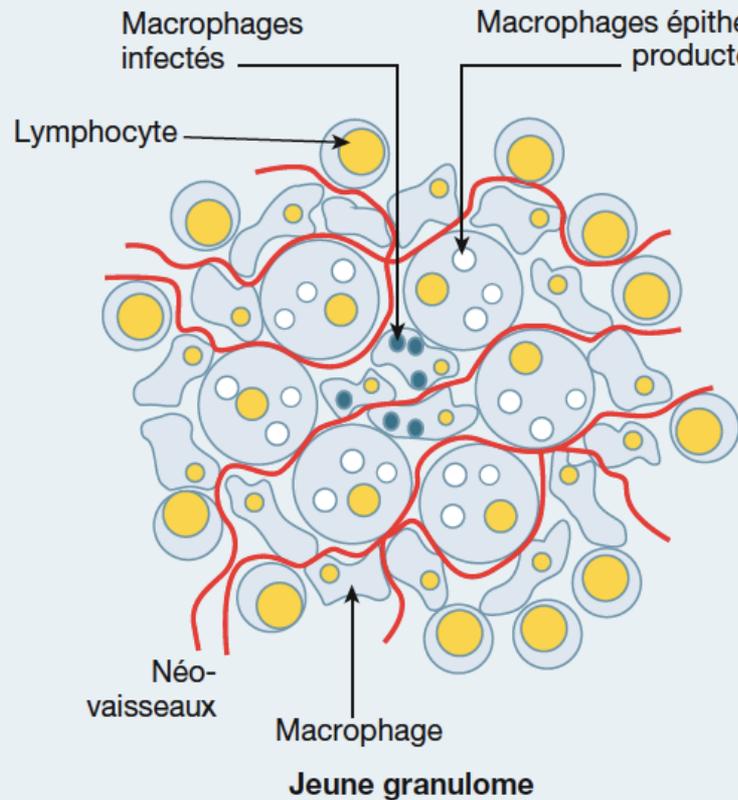


**Modern lineages of MTBC: Europe, India, China**



# La mycobactérie: pourquoi est-elle si spéciale ?





# Caverne

## Nécrose caséuse détergée

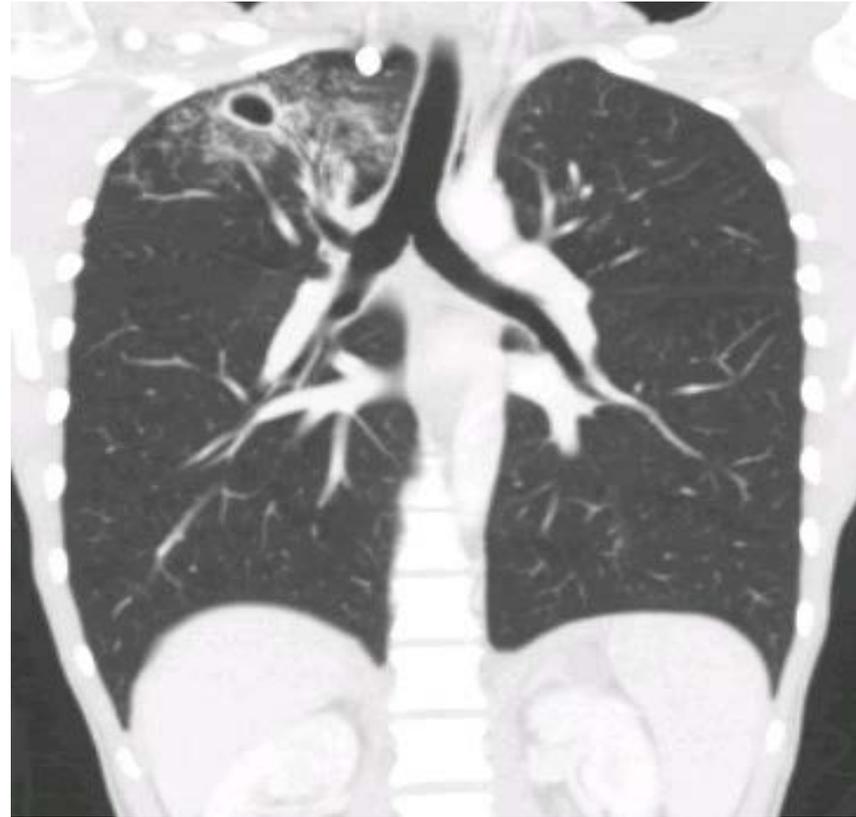
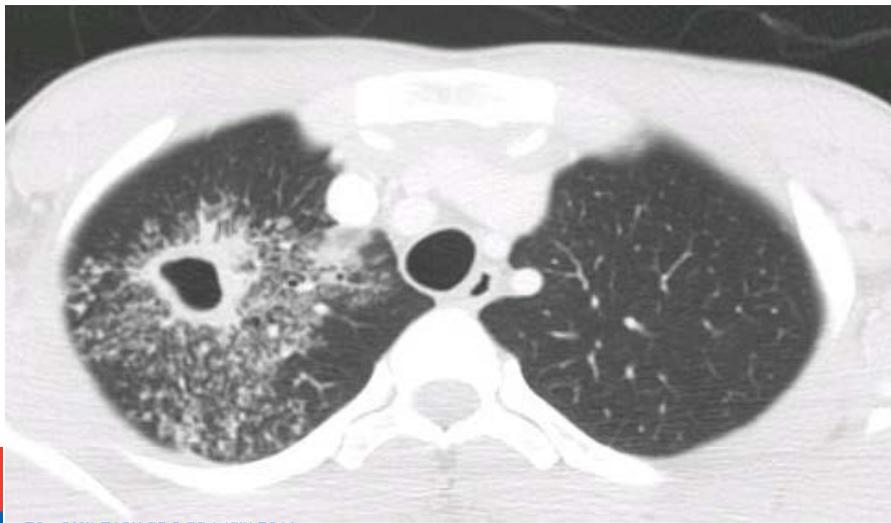
Capsule externe  
collagénique

Biophase interne  
Caseum

Aération O<sub>2</sub> par bronchioles terminales

BK++

➔ Phénotype **REPLICATIF**



### 3 PHENOTYPES BACTERIENS

BK INTRACELLULAIRES

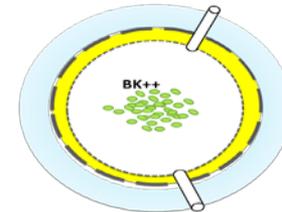
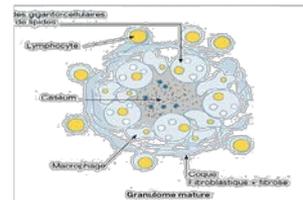
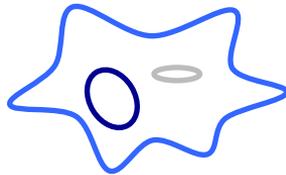
BK EXTRACELLULAIRES

BK intra-macrophagiques

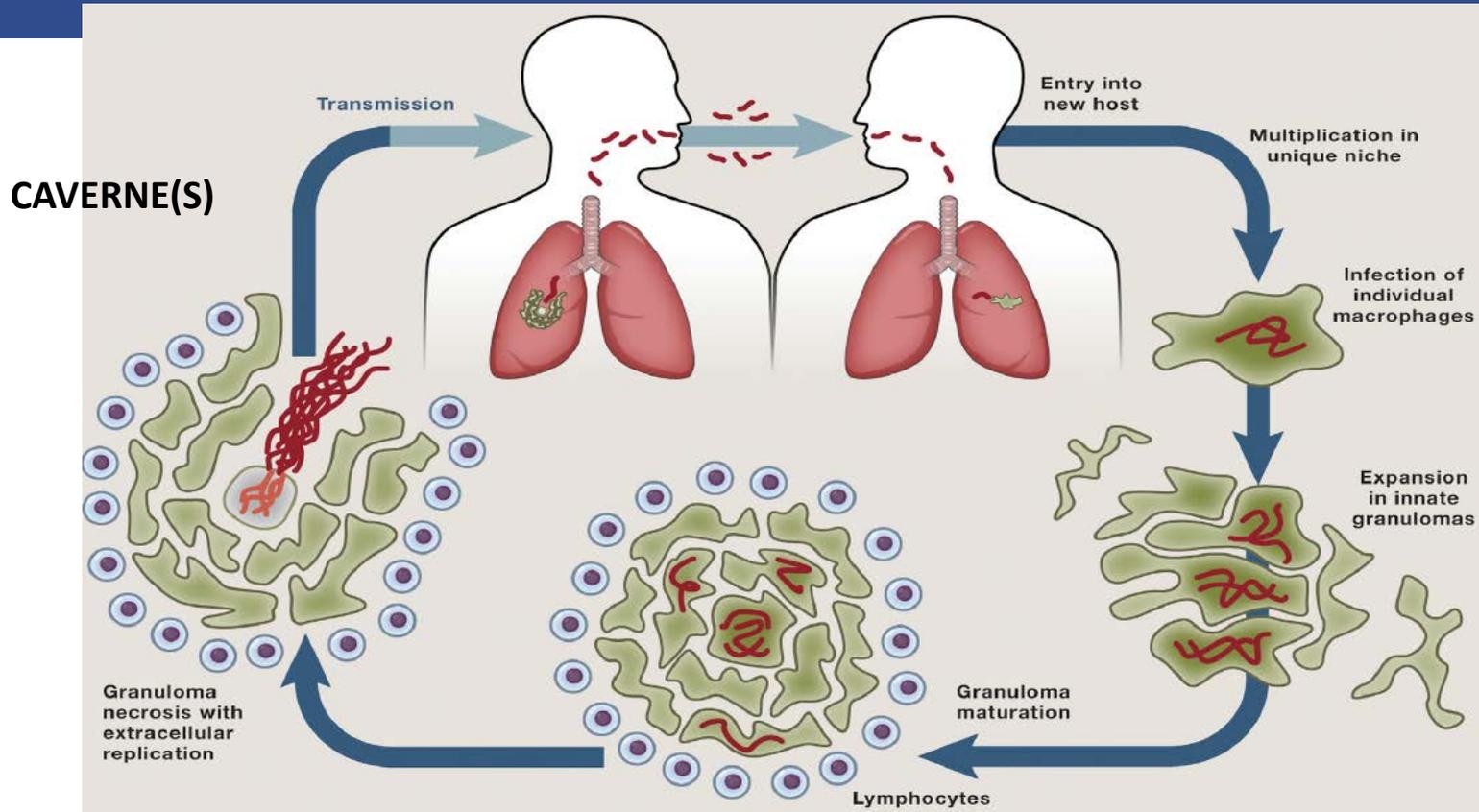
BK intra-caséeux

+

BK intra-caverneux 90%



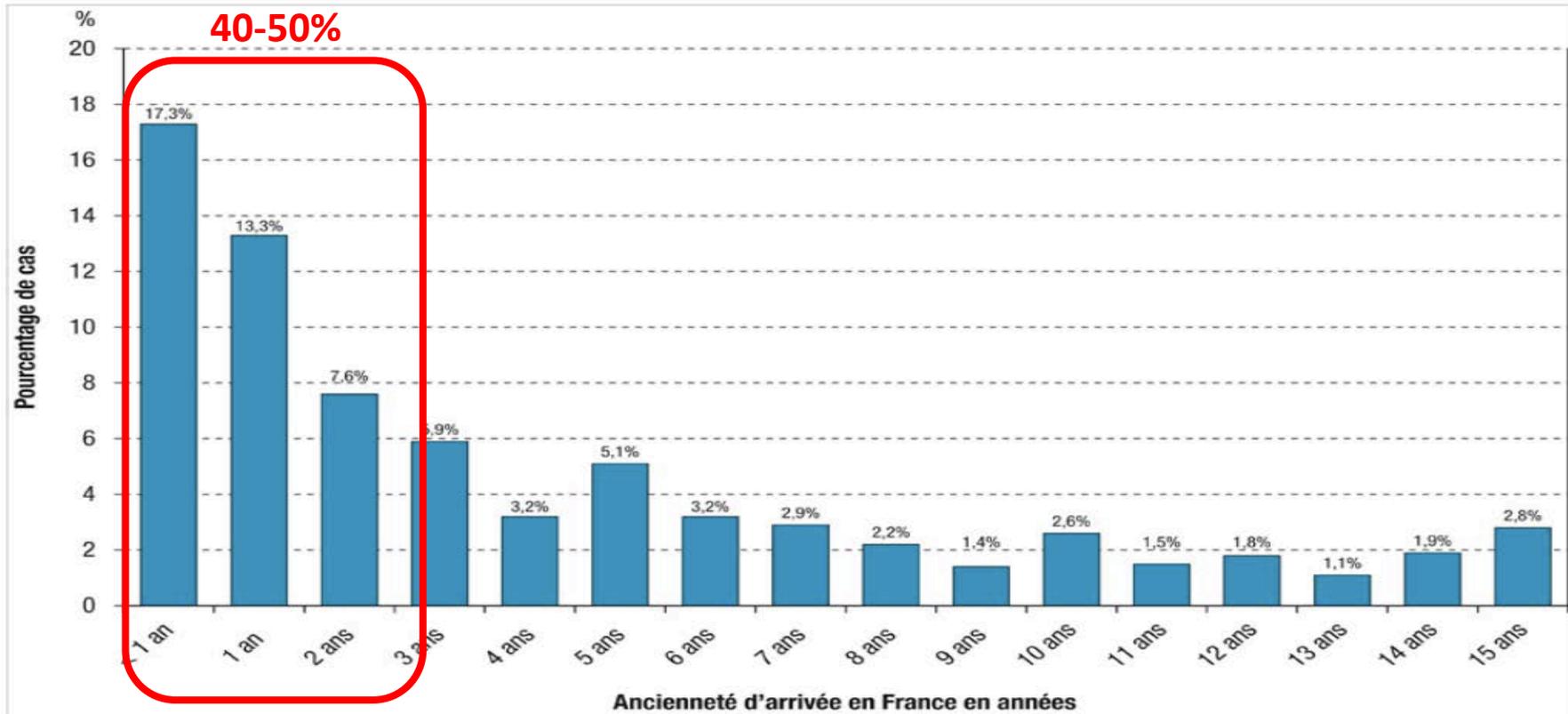
# TRANSMISSION INTERHUMAINE



Caractéristiques	Nombre de cas (n)	Proportion** (%)	Taux pour 100 000
<b>Total</b>	<b>4 934*</b>	<b>100,0</b>	<b>7,5</b>
<b>Pays de naissance (n=4 571)</b>			
Nés en France	2 005	43,9	3,5
Nés à l'étranger	2 566	56,1	35,6
<i>dont arrivés depuis moins de 2 ans</i>	<i>529</i>	<i>28,7</i>	<i>209,3</i>
<i>dont arrivés depuis 2 à 4 ans</i>	<i>343</i>	<i>18,6</i>	<i>57,3</i>
<i>dont arrivés depuis 5 à 9 ans</i>	<i>266</i>	<i>14,4</i>	<i>26,5</i>
<i>dont arrivés depuis 10 ans ou plus</i>	<i>707</i>	<i>38,3</i>	<i>13,2</i>

Milieu carcéral, migrants

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2015



# La mycobactérie: comment devient-elle résistante ?

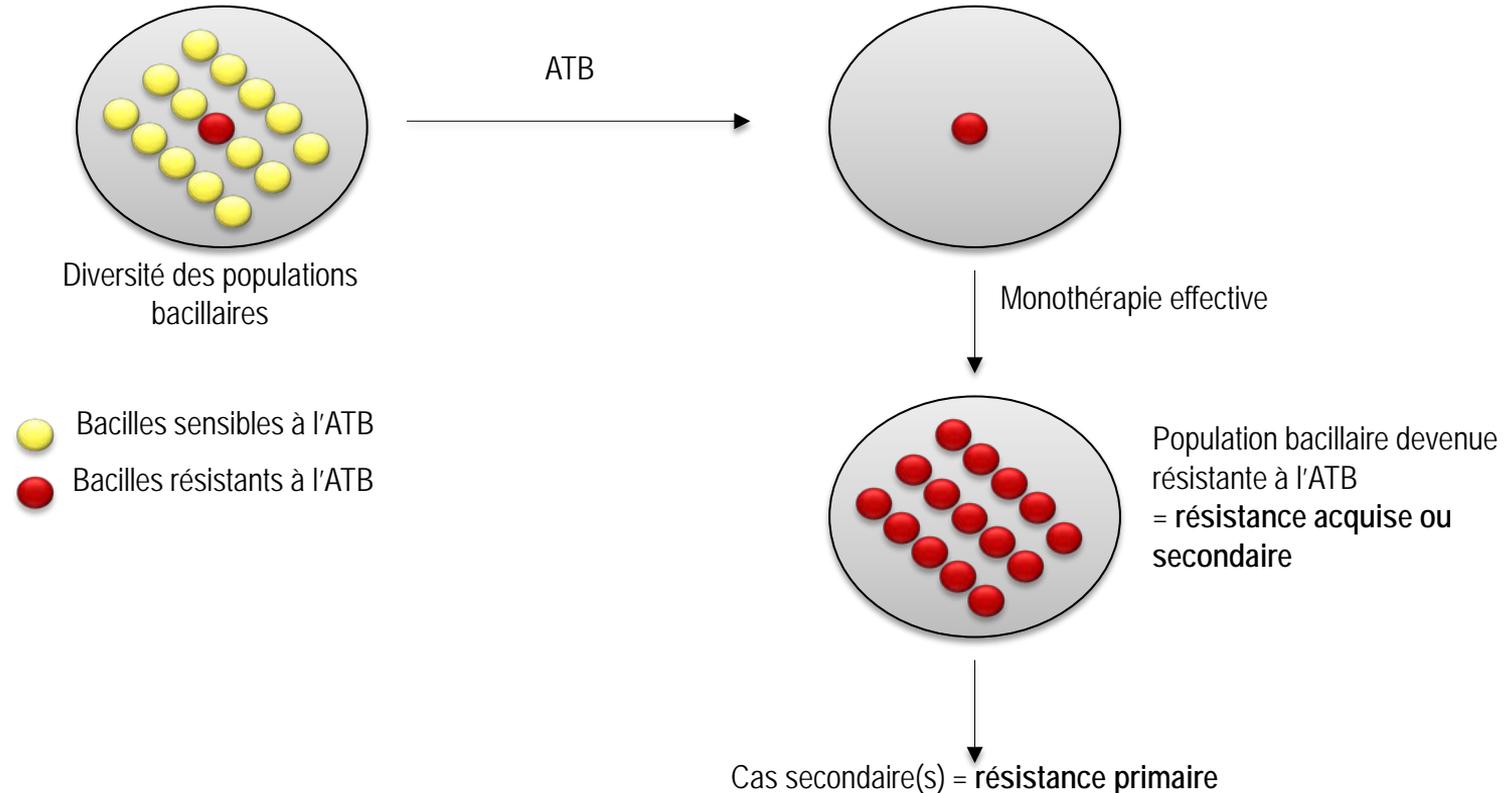
Dans une population de *M. tuberculosis* dans la caverne, il existe des mutants résistants naturels (sélection aléatoire-diversité génétique)

Fréquence des mutants résistants naturels dans une caverne

Pyrazinamide (PZA)	$10^{-3}$ (1/1000)
Streptomycine	$10^{-5}$
Isoniazide (INH)	$10^{-5}$
Ethambutol (ETB)	$10^{-6}$
Rifampicine (RMP)	$10^{-7}$



# Caverne: la pression de sélection antibiotique



# TB multi-résistante (1ère ligne)



Isoniazide (INH)



Rifampicine



## TB ultra-résistante (1ère et 2ème lignes)

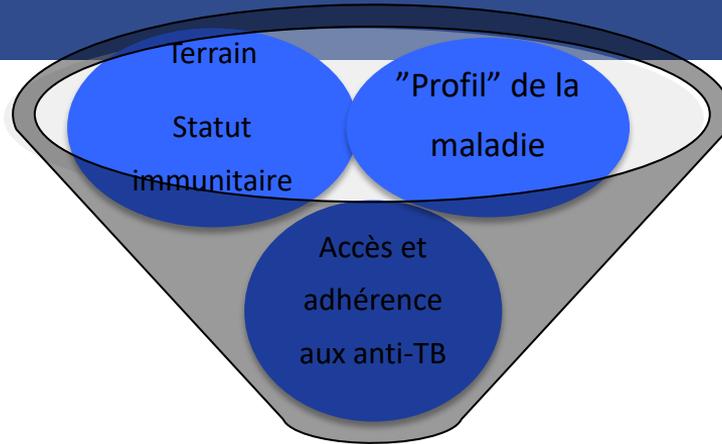


Isoniazide (INH)  
Rifampicine



≥ 1 fluoroquinolones  
≥ 1 aminoside

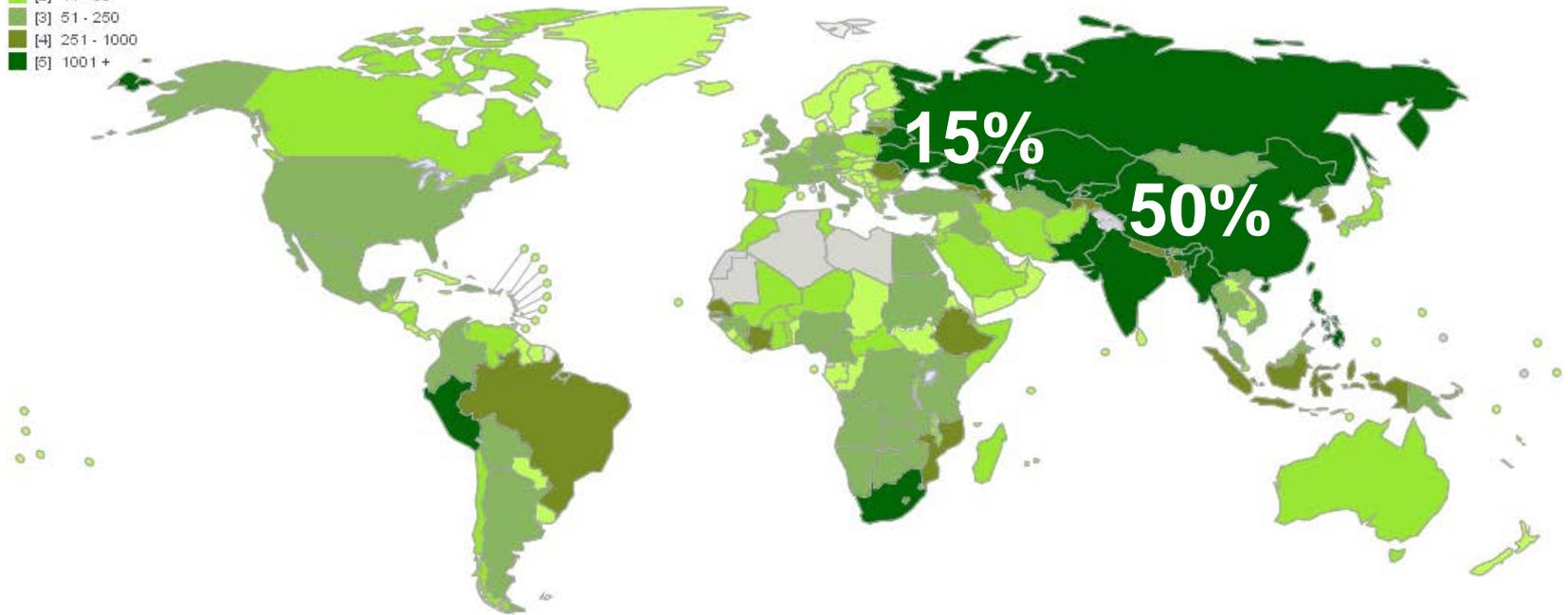
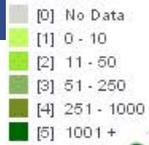




**Efficacité – Tolérance – Observance**



guérison ou rechute  $\pm$  multi-résistance



Source: [www.who.int/tb/data](http://www.who.int/tb/data)



Enjeu: que la TB multi-résistante ne devienne pas endémo-épidémique en France

D'où:

Quelles sont les personnes à risque ?

Comment protéger la collectivité ?

Comment informer l'individu de ces données complexes ?

Pour qu'il adhère à une prise en charge "captive", longue, basée sur la prise quotidienne de nombreuses molécules, avec de nombreux effets secondaires....

1. ATCDs de TB avec prise d'un TT anti-TB

1. Origine géographique:

- Chine/Inde = 50% des cas mondiaux
- + Europe de l'Est (Ex-URSS), Asie centrale (Russie) = 62% cas mondiaux

2. Entourage d'un cas index = cas secondaire

1. Echec clinique et microbiologique d'un TT anti-TB

# Que faut-il expliquer au patient ?

Traitement:

LONG: 18 à 24 mois

En 2 TEMPS: induction (8 mois) puis continuation (12 mois)

Association de 4 à 7 ATBs au début puis adaptation progressive jusqu'à trouver la combinaison la mieux tolérée, la plus adaptée. Délai d'optimisation de 2 à 3 mois.

Au moins 1 ATB injectable d'où parfois VVP ou KTC

Pas moins de 3 ATBs jusqu'à la fin du TT anti-TB

Explication des EFFETS SECONDAIRES de chacun.

Demander au patient de tenir un **JOURNAL DE BORD**

Justifier l'ISOLEMENT et sa durée

**Isolement maintenu jusqu'à NEGATIVATION DES CULTURES et non de l'examen direct**

Importance critique de l'OBSERVANCE

SUSPICION  
(critères)

≈ J15-30

≈ M+1

≈ M+2

≈ M+3-4

Envoi ADN  
CNR Mycobactéries

Envoi culture mycobactérienne  
CNR Mycobactéries



EXAMEN DIRECT

Test Diagnostic  
Rapide  
GenXpert®

Mise en culture

ATBG GENOTYPIQUE  
1<sup>ère</sup> LIGNE

ATBG PHENOTYPIQUE  
1<sup>ère</sup> LIGNE

ATBG GENOTYPIQUE  
ELARGI  
2<sup>ème</sup> LIGNE

ATBG  
PHENOTYPIQUE  
ELARGI  
2<sup>ème</sup> LIGNE

ISOLEMENT

J0 conditionnel

J0 effectif



TT présomptif large  
penta/sextathérapie  
si aggravation clinique

TT adapté  
1<sup>ère</sup> intention

TT adapté  
2<sup>ème</sup> intention  
gestion des  
effets secondaires