MedWiki-DZ (https://www.medwiki-dz.com/)

Tuberculose à bacilles multi-résistants

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:35

Tuberculose à bacilles multi-résistants https://www.medwiki-dz.com/doku.php?id=cours:residanat:pneumologie:la_tuberculose_a_bacilles_multi-resistants

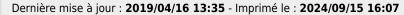




Table des matières

Tuberculose à bacilles multi-résistants	
Tuberculose à bacilles multi-résistants	1
1. Introduction	1
2. Définitions	1
3. Physiopathologie	
3.1. Mutation chromosomique	
3.2. Principales causes de résistance	2
3.3. Phénomène de Fall and Rise	2
4. Épidémiologie	2
4.1. Dans le monde	2
4.2. En Algérie	3
5. Diagnostic positif	
5.1. Suspecter une tuberculose résistante	
5.2. Diagnostic de certitude	3
5.2.1. Cultures	3
5.2.2. Diagnostic moléculaire	4
6. Conséquences de la résistance	5
7. Prise en charge	5
8. Prévention	5
9 Conclusion	6

Tuberculose à bacilles multi-résistants

Objectifs pédagogiques : (WTF!)

- 1. Apparait suite à de multiples traitements anarchiques
 - Insister sur l'antibiogramme
 - Effets secondaires à prendre en charge
 - o DOTS
 - Intérêt du genXpert
- 2. Mesures préventives pour l'entourage du malade
 - Traitement très long : observance thérapeutique à maintenir
 - Faire attention à la contamination bovine qui ne répond pas au traitement usuel
 - Diagnostic de la tuberculose ... et son traitement

1. Introduction

- Tuberculose = maladie contagieuse transmise par un malade bacillifère (TPM+)
- Morbidité aggravée par : promiscuité, pauvreté, marginalisation sociale, infection par le VIH
- Source de bacilles résistants = malades déjà traités
- Priorité des programme de lutte = Prévention des résistance (et non leur prise en charge individuelle)

2. Définitions

- Résistance bactérienne: capacité d'un micro-organisme à survivre et à ce multiplier en présence d'un CMI (concentration minimale inhibitrice) d'un médicament donné (monorésistance) <u>ET</u> de transmettre ce caractère à ses descendants
- 2. Multi-résistance (MDR): résistance du BK aux 2 anti-BK majeurs (R et H) au moins
- 3. **Ultra-résistance (XDR) :** MDR + fluoroquinolones et aminosides de réserve (kanamycine, amikacine, capréomycine (CAK))
- 4. **Résistance acquise :** présence de BK résistants (une ou plusieurs drogues) chez un malade déjà traité de façon régulière ou non
- 5. **Résistance primaire :** idem, chez un nouveau cas (jamais traité, ou pendant moins d'un mois)

3. Physiopathologie

3.1. Mutation chromosomique

- La résistance de M. tuberculosis est une mutation chromosomique : phénomène rare, spontané, spécifique, héréditaire et stable
- Pas de différence de virulence entre BK sauvage et résistant

3.2. Principales causes de résistance

- · Mono thérapie
- Addition successive de médicaments
- · Régimes inefficaces ou inadaptés au cas
- Antibiotiques de mauvaise qualité
- Traitement irrégulier avec interruptions et reprises non contrôlées

3.3. Phénomène de Fall and Rise

 Mono thérapie ⇒ après 2 semaines à plusieurs mois, sélection de mutants résistants (chute des BK sensibles, monté des BK résistants)

4. Épidémiologie

4.1. Dans le monde

- Problème ubiquitaire mondiale
- Nouveau cas : 10,2% mono-résistants (0% à Andorre, Islande et Malte 57,1% au Kazakhstan), 1% MDR ; résistance la plus fréquente : Isoniazide (5,9%) et Streptomycine (6,3%)
- Cas déjà traités : 18,6% mono-rsistants, 6,9% MDR
- Estimation OMS 2015 : Incidence annuelle de 480.000 MDR + 100.000 mono-résistants à la rifampicine ; parmi eux, les XDR sont estimés à 9,5%
- 48% de ces 580.000 cas sont concentré en Inde, Chine et Russie (disparités régionales importantes)

4.2. En Algérie

- 2014 : 3,6% de résistance, 1,4% de MDR
- Les taux de résistances acquise et primaire ont parallèlement baissé de 1965 à 1995
- Puis, les taux de résistance acquises et de MDR ont eu tendance à augmenté (mais c'est probablement lié à une sélection des malades pour lesquels un antibiogramme est demandé)
- Les rares cas de MDR primaires ont été identifié dans l'entourage immédiat de porteurs chroniques de souches MDR

<u>Note</u>: quand le taux de MDR primaire devient \geq 4% de tous les cas de tuberculose \Rightarrow le programme de lutte local peut devenir inadapté

5. Diagnostic positif

5.1. Suspecter une tuberculose résistante

Clinique semblable à une TBK sensible, mais certaines situations cliniques doivent faire suspecter une souche résistante :

- Origine géographique : pays à forte prévalence de BK résistants
- Sujet contaminant atteint de TBK résistante
- Traitement antérieur anarchique : anamnèse exhaustive (durées et doses des médicaments pris)
- Pas d'amélioration sous traitement, ou récidive clinique
- Présence de facteur d'échec thérapeutique :
 - Mauvaise observance: coloration des urines (rifampicine), errance sociale, troubles psychiatriques, alcoolisme, toxicomanie, effets secondaires ⇒ surveillance d'une tierce personne +++
 - Mal-absorption: rifampicine et isoniazide doivent être pris à jeun +++;
 rechercher cause de mal-absorption (SIDA, diarrhée chronique, tuberculose digestive...); dosage des médicaments au doute
 - Troubles de la diffusion : rechutes sur séquelles pleurales très épaisses ⇒ trouble de diffusion ⇒ un seul traitement peut arriver (mono-thérapie) ⇒ sélection

5.2. Diagnostic de certitude

5.2.1. Cultures

5.2.1.1. Sur milieu solide

- Milieu de Lowenstein-Jensen = méthode de référence
- Résultats fiables pour les traitements de première ligne (sauf Pyrazinamide : pH inadapté) ; deuxième lignes ⇒ laboratoire spécialisé
- Défaut : temps nécessaire pour obtenir des cultures de bonne qualité
- Possibilité de faire un antibiogramme directe sur un prélèvement riche en BK à l'examen directe (au moins 1 BAAR par champs)

5.2.1.2. Sur milieu liquide

- Méthodes développées pour réduire le temps d'obtention des antibiogrammes
- Détection de la production de CO₂ : BACTEC 460, MB/Bact
- Détection de la consommation d'O₂ : **MGIT** (mycobacteria growth indicator tube)
- Résultats en 8 à 10 jours
- Comparable aux méthodes de référence dans 97-98% des cas, pour rifampicine et isoniazide; moins fiables pour éthambutol et streptomycine; résultats variables pour pyrazinamide et drogues de 2^e ligne
- Défaut : coût, complexité et technicité

5.2.1.3. Autres techniques

- MODS (microscopic observation drug susceptibility) : bons résultats, en 7 jours en moyenne, mais difficulté de différencier M. tuberculosis d'autres mycobactéries à croissance rapide
- Colorimétrie sur milieu liquide : directement sur échantillons d'expectoration positifs, bon résultats pour la rifampicine et l'isoniazide, mais en 14 jours
- TLA (thin-layer agar) : culture sur agar, méthode simple, même sensibilité que les méthodes traditionnelles, 11 jours
- Techniques utilisant des mycobactériophages...
- Le développement de méthodes rapides, fiables et peu couteuses d'identification est essentiel pour le contrôle de la tuberculose, notamment dans les pays aux ressources limitées

5.2.2. Diagnostic moléculaire

- Basé sur l'amplification génique de régions clé des gènes associés aux principales résistances
- Diagnostic rapide et assez fiable en 24-72h
- Rifampicine : étude d'un fragment du gène rpoB
 - Technique LIPA (line probe assay) : laboratoires spécialisés
 - Techniques d'hybridation sur bandelettes : plus simples à mettre en oeuvre
 - Deux marques disponibles : <u>INNO-LIPA RifTB</u> et <u>Genotype MTBDR</u>

- Sensibilité 90-97%, spécificité ≈ 100%
- Isoniazide: nombreux gènes (inhA, katG, kasA) ⇒ plus complexe
 - Résistance de bas niveau : résistance pour concentration d'INH ≤ 0,5 mg/l (reste actif in vitro à 1 mg/l)
 - inhA souvent en cause (résistance croisée à l'éthionamide)
 - Résistance de haut niveau : résistance même à forte concentration (1 mg/l)
 - katG souvent en cause
 - Détectées par MTBDR (inhA et katG), sensibilité 70-90%, spécificité ≈ 100%
- Ethambutol, Pyrazinamide et Fluoroquinolones: pas de méthodes simple (bandelettes) ⇒ séquençage

6. Conséquences de la résistance

- Sur le plan individuel : persistance de la maladie, complications, perte de confiance, risque accru d'abandon du traitement, retentissement socio-économique
- Sur le plan collectif : risque de contamination et de dissémination des souches résistantes
- Sur le plan financier : cout directes (traitements, hospitalisations), et indirects (arrêts de travail de longue durée, perte de productivité)

7. Prise en charge

Voir le cours Tuberculose : Les catégories de malades et les régimes thérapeutiques, titres Les régimes de troisième ligne et Cas chroniques et à bacilles multi-résistants

8. Prévention

Application rigoureuse des règles impératifs du traitement anti-tuberculeux, à savoir :

- Association (fix de préférence), éviter toute monothérapie
- Régime adapté
- · Dose suffisante
- À jeun
- Régularité et supervision : rechercher les facteurs de risque d'abandon, relancer régulièrement la motivation du patient, soutien psychologique

9. Conclusion

Défis actuels en Algérie :

- Insuffisance de structures de santé accessibles, efficaces et contrôlées
- Accessibilité limités aux techniques rapides de diagnostic de la résistance
- Fréquence encore élevée des interruptions de traitement
- Manque de nouvelles molécules efficaces pour le traitement des TBK MDR et XDR

— Résumé basé sur le cours de Dr. R. S. Benazzouz (DEMS 2016), sur le Guide Algérien de la Lutte Antituberculeuse - édition 2011, ansi que sur Fréchet-Jachym M., Métivier N. Tuberculose résistante. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-019-A-35, 2009.