

Bases bactériologiques du traitement de la tuberculose

Webinaire du réseau des infectiologues
d'Afrique subsaharienne, *7 juin 2023*

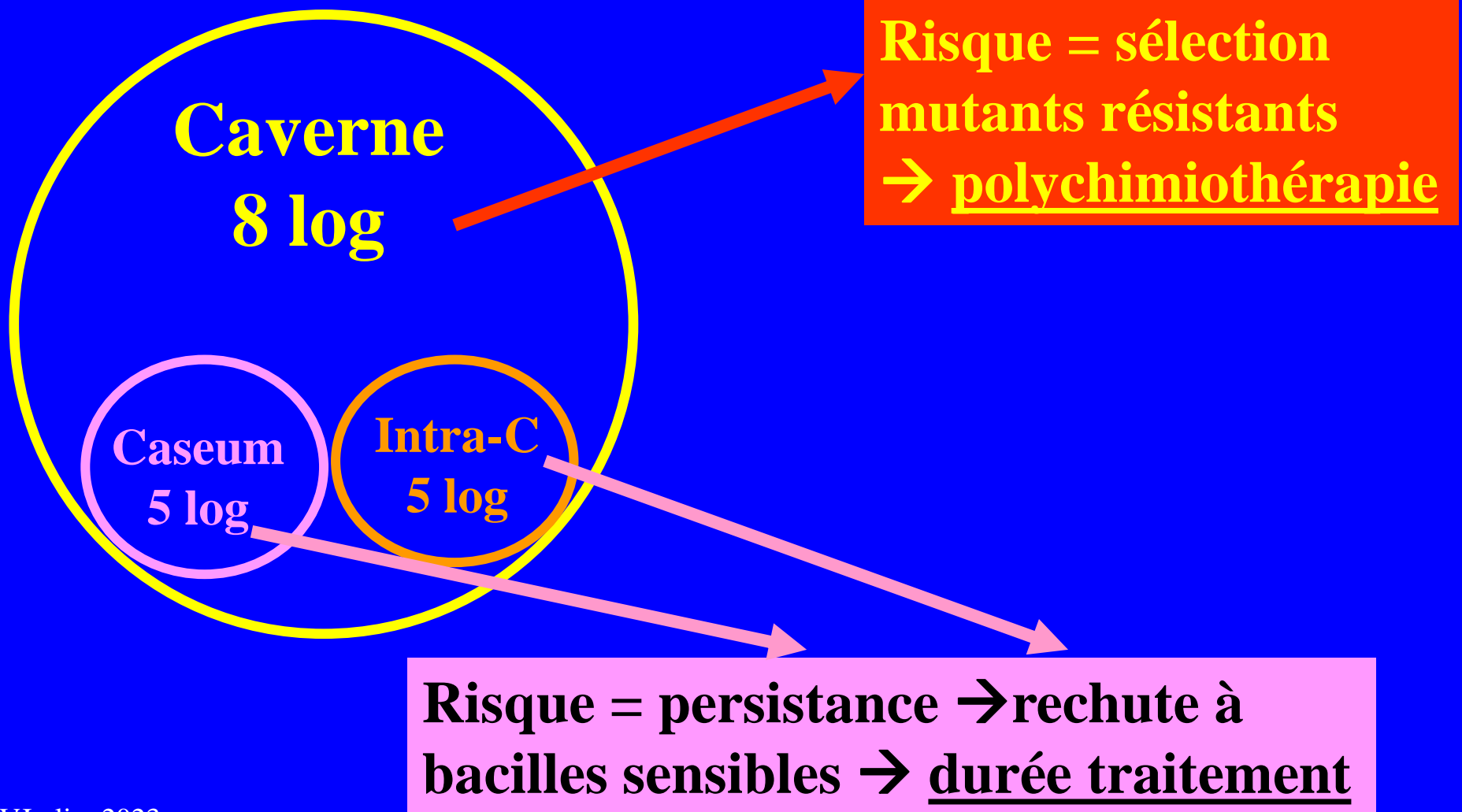
Vincent Jarlier

Membre correspondant

Pr. émérite de Microbiologie-Hygiène, Sorbonne Université



Les 2 enjeux du traitement de la tuberculose

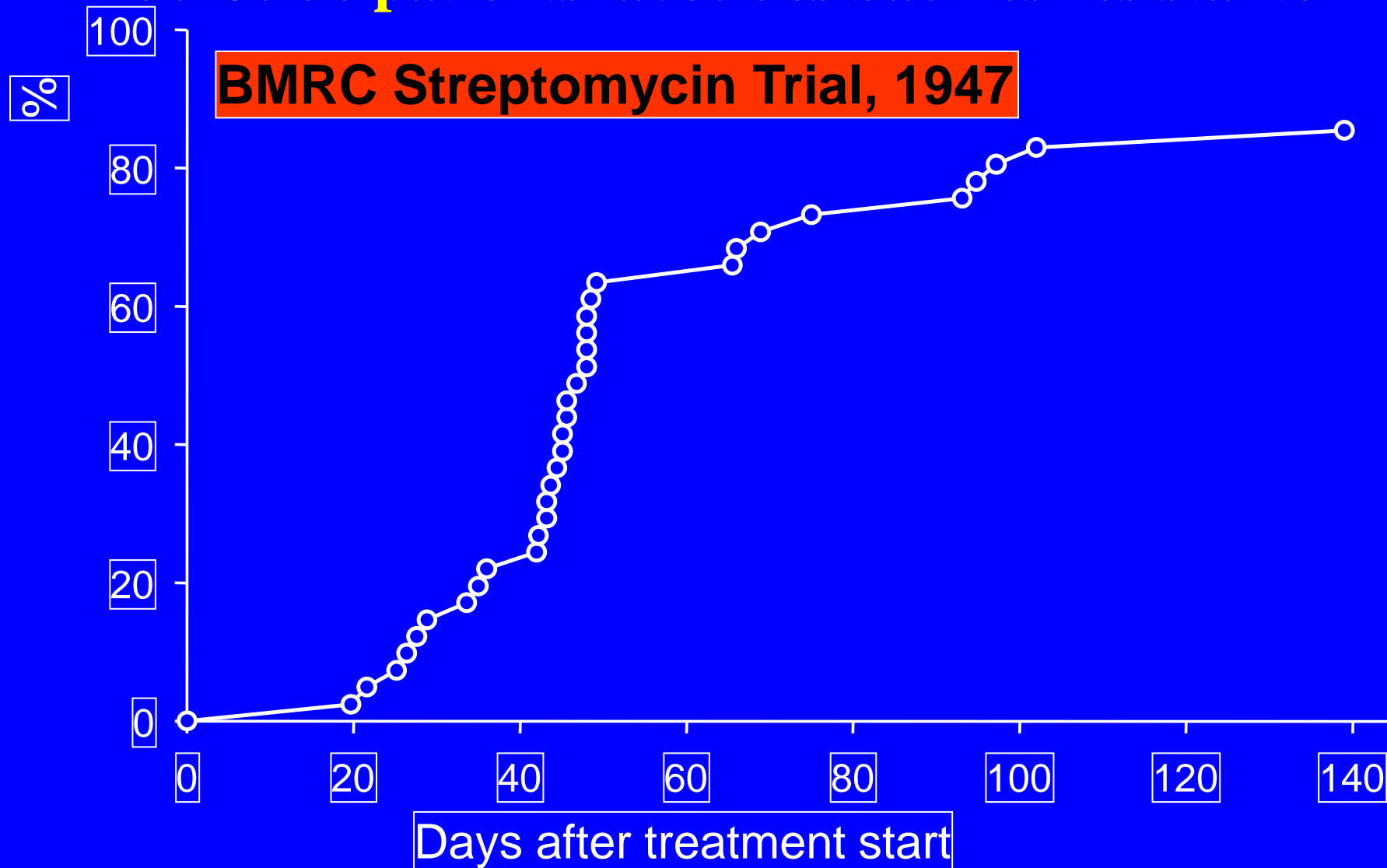


Proportion naturelle de mutants résistants au sein d'une population « sensible » de *M.tuberculosis*

	Proportion de mutants 10^{-n}	Nombre de bacilles résistants*
Rifampicine	- 7	10
Isoniazide	- 6	100
Streptomycine	- 5	1 000

*dans une caverne de 10^8 bacilles

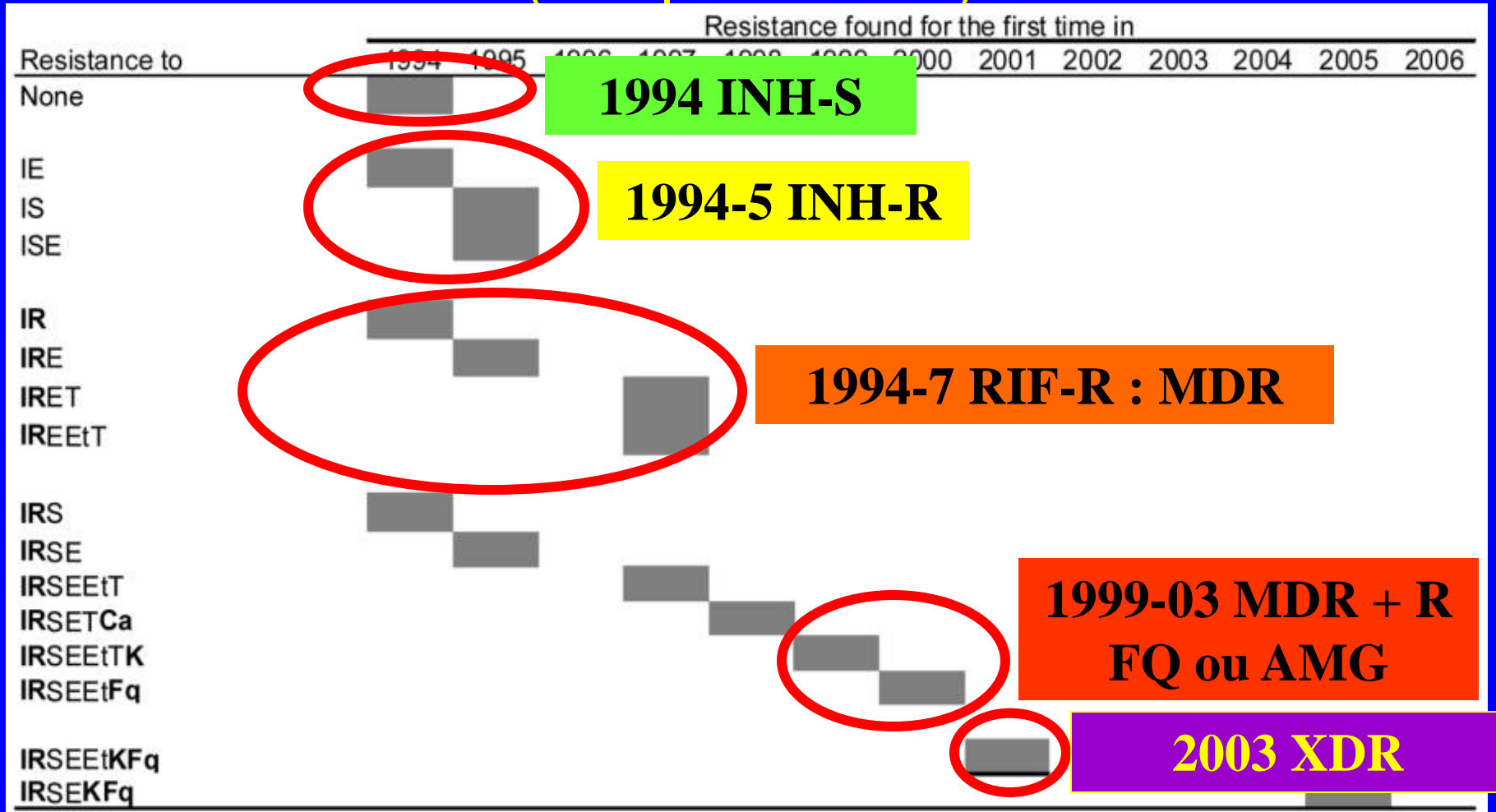
Monothérapie streptomycine : courbe cumulée du % de patients avec des bacilles résistants



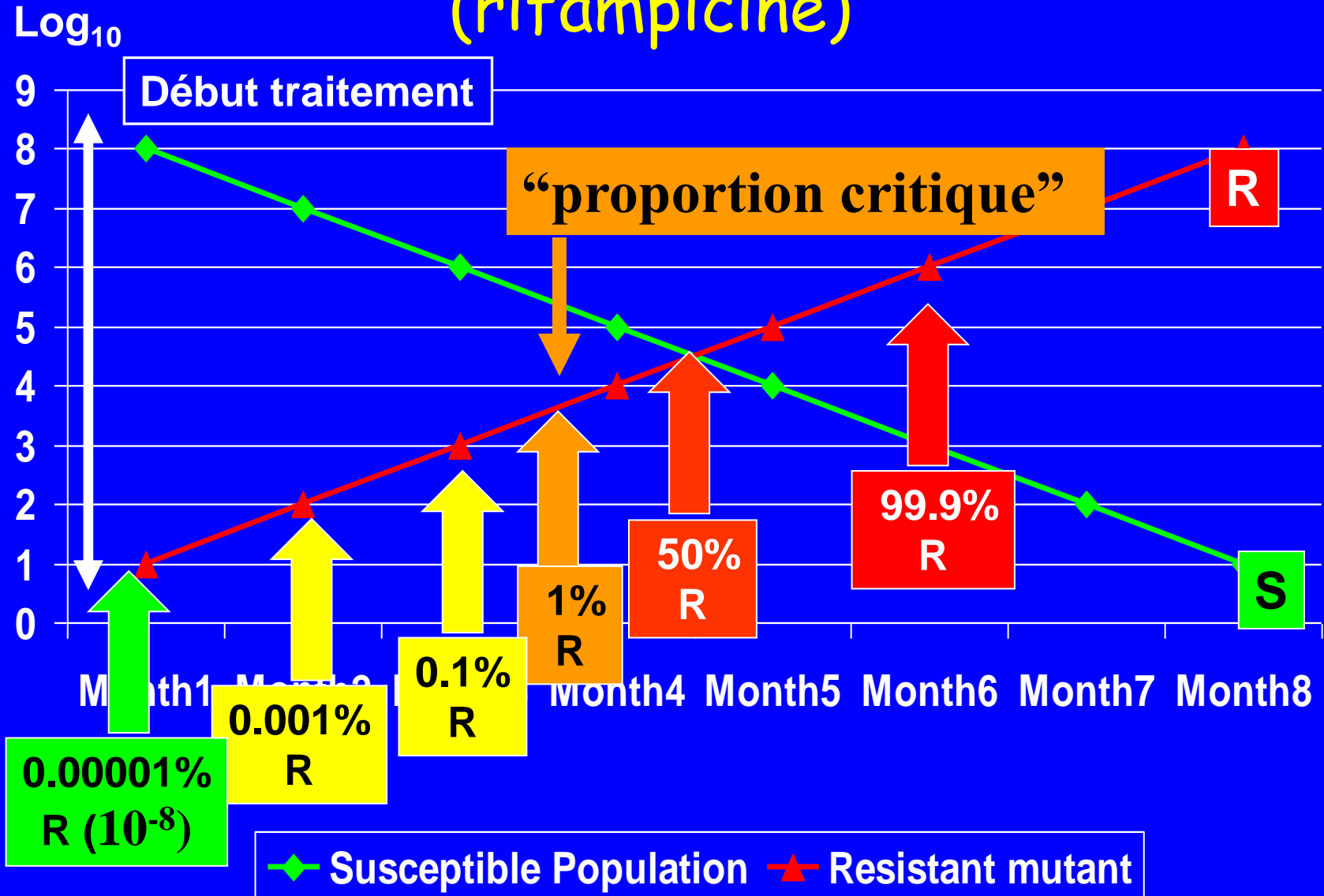
Rechutes à bacilles résistants sous monothérapie

Année de publication*	Antibiotique (nombre de patients)	% rechutes à souches résistantes à (en mois)					
		1	2	3	4	5	>6
1948	Streptomycine (41)	12	63	73	82	85	/
1960	Isoniazide (87)	10	/	36	/	/	52
1972	Rifampicine (85)	/	/	/	48	/	/
1985	Ofloxacine (19)	/	5	26	58	63	/

Sélection in vivo par étapes de mutants de + en + résistants à partir de la souche F15/LAM4/KZN (Afrique du sud)



Shéma de la sélection de mutants résistante sous monothérapie (rifampicine)



Méthode des proportions pour tests phénotypiques

Canetti, Rist, Grosset, Rev Tub Pneumo, 1963, 27:217-272

- Identifier les malades chez qui la population bactérienne n'est pas (encore) à 100% résistante **mais** n'est manifestement plus dans un état « sauvage » :

→ sélection de mutants résistants en cours

- Dénombrer les bacilles sur des milieux :
 - **sans** antibiotique → **nombre total de bacilles** viables
 - **avec** antibiotique → **nombre de bacilles résistants**

- Calculer le **rapport des 2 nombres**

→ « **proportion** » de bacilles résistants

Comparer avec **la proportion « critique »**

Activité des antituberculeux

	Caverne x rapide	Caseum x lente	Intra cellulaire x lente
Streptomycine	+++	-	-
Isoniazide	++	-	+
Rifampicine	++	+	+
Éthambutol	+/-	+/-	-
pyrazinamide	-	-	++

Les étapes historiques du traitement antituberculeux

Date	Traitement	Apport
1944	Découverte de la streptomycine (SM)	1er antituberculeux
1948	Comparaison SM+PAS vs SM vs PAS	Prévention de la sélection de mutants résistants à SM
Années 50	SM+PAS+INH	Premier traitement efficace, 24 mois
Années 70	Introduction de la rifampicine	Réduction de la durée à 9 mois
Années 80	Introduction du pyrazinamide	Réduction de la durée à 6 mois

⇒ Traitement standard OMS : isoniazide+rifampicine 6 mois + pyrazinamide+éthambutol pendant les 2 premiers mois (2HREZ-4RH)

Durée du traitement antituberculeux : apport des différents antibiotiques

shéma	Durée	% échecs /rechutes
S		70-90
S + H + PAS	<u>18</u>	<u>5</u>
	12	10-15
	6	20-30
S (E) + H + R	12	0-2
	<u>9</u>	<u>0-2</u>
	6	5
2HREZ - 4RH	<u>6</u>	<u>0-2</u>

Traitement standard de la tuberculose à v bacilles sensibles

2HREZ - 4RH

Rôle essentiel de l'éthambutol

- **en début de traitement, tant que la population bactérienne est élevée (2 mois)**
- **« protège » la rifampicine en cas de résistance primaire à l'isoniazide**
- **évite la transformation du cas en MDR**

Evaluation du risque annuel de « créer » des cas de tuberculose MDR en France si on supprimait l'éthambutol du traitement standard des nouveaux cas

- ≈ 5500 cas confirmés en 2019
- ≈ 5100 nouveaux cas
- ≈ 2000 nouveaux cas multibacillaires (M+)
- 100 nouveaux cas multibacillaires R à INH

→ 100 « créations » de TB MDR par an

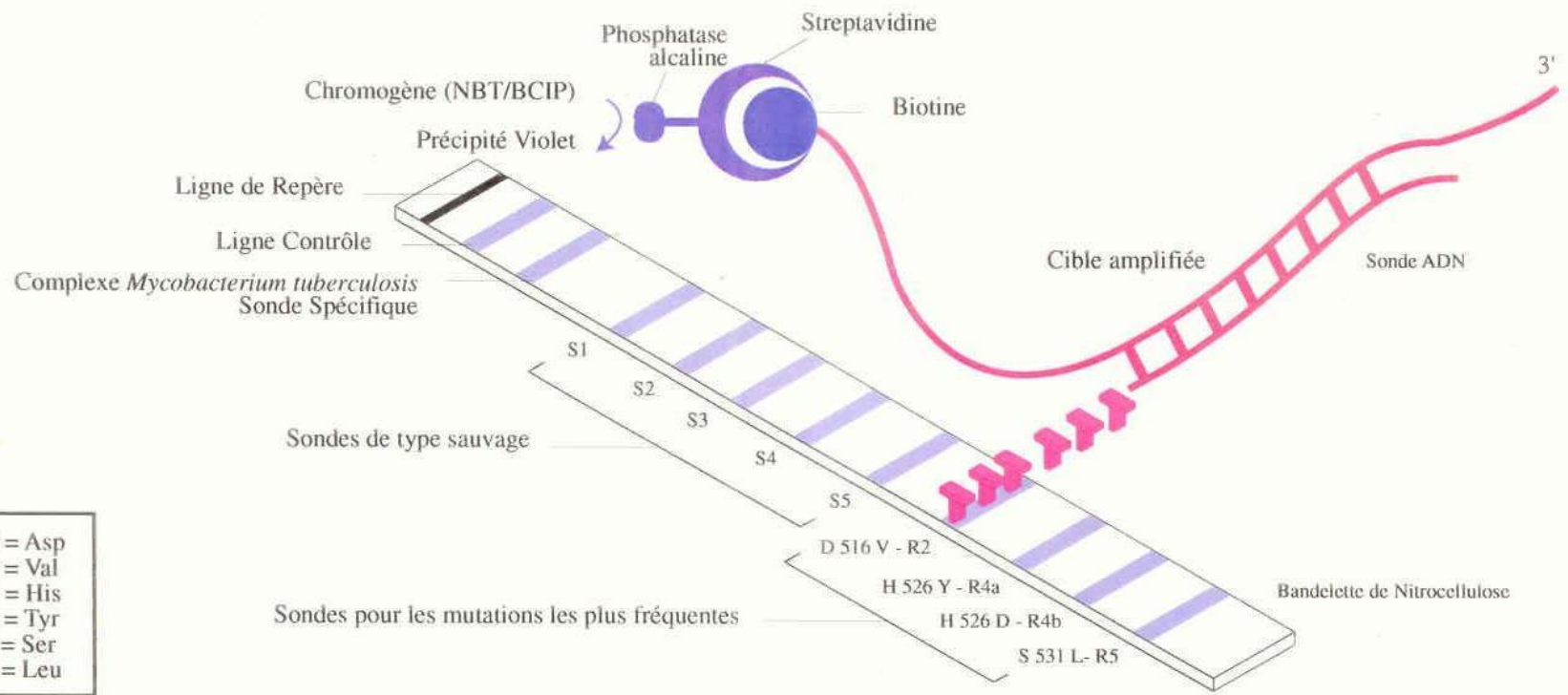
Recommandations OMS 2020

- la réalisation de DST chez tous les patients avant traitement à l'aide d'un test rapide qui détecte la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine est la meilleure stratégie pour éviter les décès et prévenir la tuberculose MR acquise
- les tests rapides pour la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine au moment du diagnostic constituent la stratégie la plus rentable pour tout groupe de patient ou établissement

Outils moléculaires « clef en main »
pour la détection de la résistance
aux antituberculeux
du traitement standard de 1^{ère} ligne

INNO-LiPA - Rif-TB

Sondes pour les mutations les plus fréquentes



D = Asp
V = Val
H = His
Y = Tyr
S = Ser
L = Leu

DNA strip assay MTBDR[®] plus (Hain)

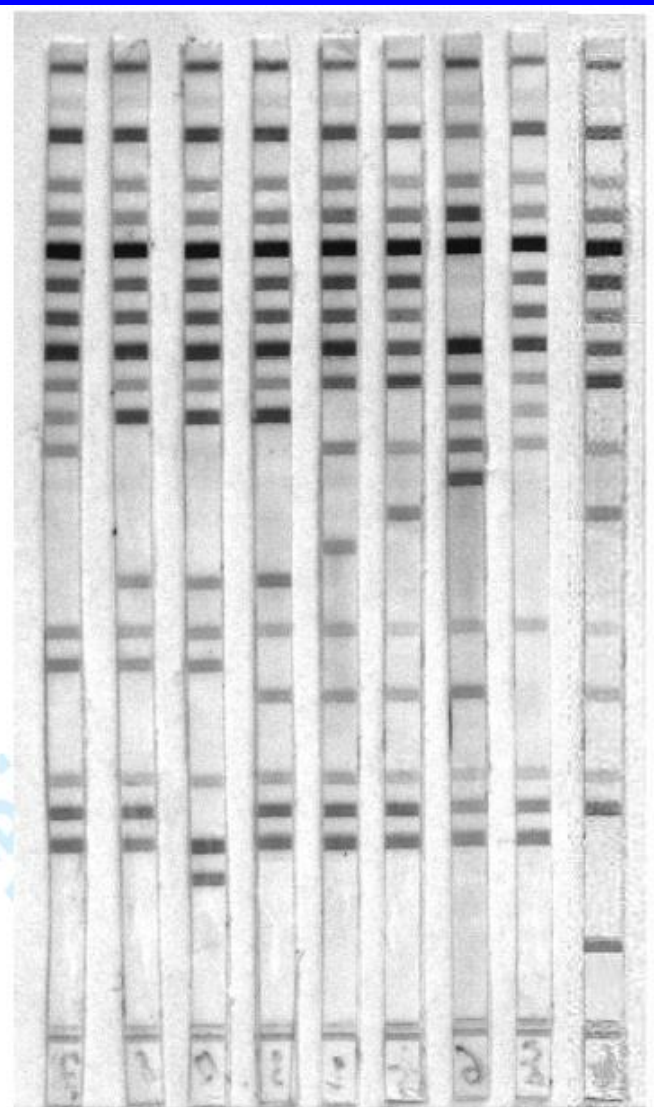
Mtb identification

Rifampicine *rpoB*

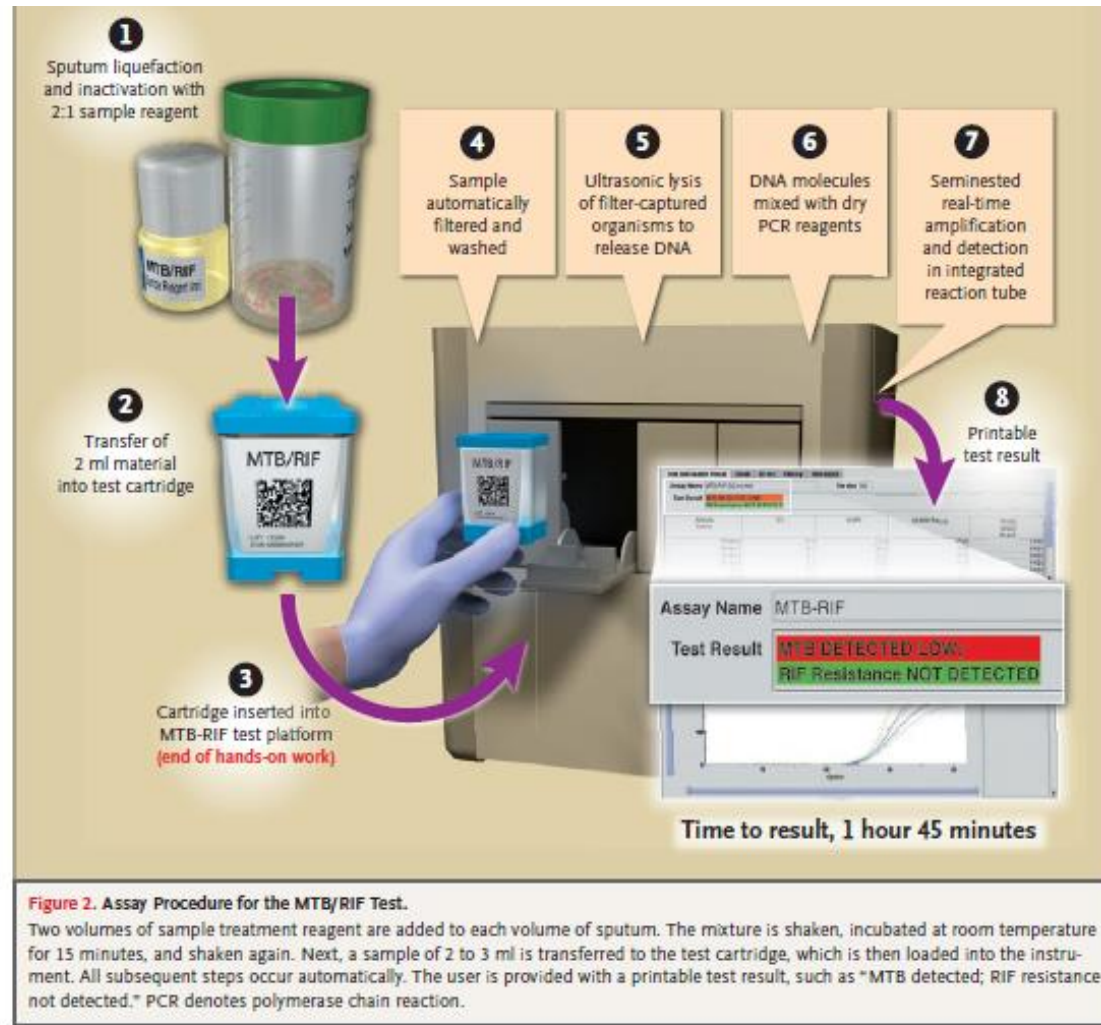
INH *katG* 315

INH promoteur *inhA*

- CC -----
- AC -----
- Control Mtb -----
- Control *rpoB* -----
- rpoB* WT1 (506-509) -----
- rpoB* WT2 (510-513) -----
- rpoB* WT3 (513-517) -----
- rpoB* WT4 (516-519) -----
- rpoB* WT5 (518-522) -----
- rpoB* WT6 (521-525) -----
- rpoB* WT7 (526-529) -----
- rpoB* WT8 (530-533) -----
- rpoB* MUT1 (D516V) -----
- rpoB* MUT2A (H526Y) -----
- rpoB* MUT2B (H526D) -----
- rpoB* MUT3 (S531L) -----
- Control *katG* -----
- katG* WT (315) -----
- katG* MUT1 (S315T1) -----
- katG* MUT2 (S315T2) -----
- Control *inh* -----
- inh* WT1 (-16/-15) -----
- inh* WT2 (-8) -----
- inh* MUT1 (c15t) -----
- inh* MUT2 (a16g) -----
- inh* MUT3A (t8c) -----
- inh* MUT3B (t8a) -----
- CM -----



Gene Xpert[®] MTB/RIF Cepheid (USA) gène *rpoB* => résistance à la rifampicine



Résultat
en 2 heures

Boehme CC et al.
NEJM 2010

Objectifs de la détection de la mono-résistance à l'isoniazide

- Adapter le traitement pour assurer la guérison
- Consolider la prévention de sélection de mutants résistants à la rifampicine
- Poursuivre éthambutol et pyrazinamide durant les 6 mois (approche classique)
- Ajouter une fluoroquinolone (OMS 2020)

Schéma thérapeutique pour la tuberculose sensible à la rifampicine mais résistante à l'isoniazide (OMS 2020)

- le traitement par rifampicine, éthambutol, pyrazinamide et lévofloxacine est recommandé pour une durée de 6 mois (recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet).
- il n'est pas recommandé d'ajouter la streptomycine ou d'autres agents injectables au schéma thérapeutique (recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet).

Coûts estimés (OMS 2020) des traitements pour les cas INH-R Rif-S (comparés au traitement standard)

Shéma	USD
2HREZ/4HR	36
6REZ	59
6REZ-Lfx	99*

- Ajouter la surveillance des effets secondaires des fluoroquinolones

Recommandations OMS 2020 traitement pour les cas INH-R Rif-S

Avant de commencer REZ–lévofloxacine :

- confirmer la résistance à INH
- - exclure la résistance à la rifampicine par les méthodes génotypiques ou phénotypiques recommandées par l’OMS
- - la résistance aux fluoroquinolones devrait également être exclue

Conclusions

La qualité des systèmes de santé en matière de tuberculose

- Repose d'abords sur la bonne prise en charge des cas à bacilles sensibles
- Assurer la guérison des cas, sans rechute (durée)
- Eviter la création de cas MDR :
 - régime standard (éthambutol)
 - gestion des cas à bacilles monorésistants à INH
- Equilibrer dépenses et efforts pour les TB-S vs. TB-MDR