

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

Tuberculose à bacilles multi-résistants

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

MedWiki-DZ :

Tuberculose à bacilles multi-résistants

https://www.medwiki-dz.com/doku.php?id=cours:residanat:pneumologie:la_tuberculose_a_bacilles_multi-resistants

Dernière mise à jour : **2019/04/16 13:35** - Imprimé le : **2026/02/05 12:18**



Table des matières

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

Tuberculose à bacilles multi-résistants

Objectifs pédagogiques : (WTF!)

1. Apparaît suite à de multiples traitements anarchiques
 - Insister sur l'antibiogramme
 - Effets secondaires à prendre en charge
 - 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 programmes de lutte = **Prévention des résistances** (et non leur prise en charge individuelle)

2. Définitions

1. **Résistance bactérienne** : capacité d'un micro-organisme à survivre et à se multiplier en présence d'un CMI (concentration minimale inhibitrice) d'un médicament donné (monorésistance) ET 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, montée 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-résistants, 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

Note : 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 récurrence clinique**
- **Présence de facteur d'échec thérapeutique** :
 - *Mauvaise observance* : coloration des urines (rifampicine), errance sociale, troubles psychiatriques, alcoolisme, toxicomanie, effets secondaires $\Rightarrow$ 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 $\Rightarrow$ trouble de diffusion $\Rightarrow$ un seul traitement peut arriver (mono-thérapie) $\Rightarrow$ 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 coûteuses 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 : INNO-LIPA RifTB et Genotype MTBDR

- Sensibilité 90-97%, spécificité $\approx$ 100%
- **Isoniazide** : nombreux gènes (inhA, katG, kasA) $\Rightarrow$ plus complexe
 - Résistance de bas niveau : résistance pour concentration d'INH $\leq$ 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 $\approx$ 100%
- **Ethambutol, Pyrazinamide et Fluoroquinolones** : pas de méthodes simple (bandelettes) $\Rightarrow$ 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, ainsi que sur Fréchet-Jachym M., Métivier N. Tuberculose résistante. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-019-A-35, 2009.