

ACTUALITÉS DANS LA TUBERCULOSE

Pr J.E. Bourkadi
Hôpital Moulay Youssef
CHU-RABAT

CAS CLINIQUE N°1

- Patient de 56 ans, diabétique sous insuline
- Frère traité il y a 1 an et ½ pour TP
- 2 mois: toux sèche, dyspnée croissante, sueurs nocturnes , asthénie , amaigrissement de 3 Kg
- L'examen clinique est sans particularité.
- La radio du thorax

Conduite à tenir?



CAS CLINIQUE N°1

NFS: normale

VS: 30 mm

2 BK dans expectorations négatifs

Culture en cours

Pas d'amélioration sous ttt antibiotique non spécifique

CAT?

RECHERCHE DE BK

INDUCTION DE L'EXPECTORATION

Indication:

- expectoration spontanée ne peut être produite
- examens microscopiques négatifs

Technique:

- volume: 60 à 80 ml
- Solution saline hypertonique à 3 % administrée avec un nébuliseur.
- rendement meilleur si inductions faites 2 ou 3 fois de suite

Avantages

- moins désagréable, moins coûteuse, moins de risque
- Peut être fait chez des enfants

Résultats: équivalents et même supérieurs à la fibro-aspiration

LAVAGE BRONCHIQUE OU BRONCHO-ALVÉOLAIRE

la bronchoscopie favorise souvent la production des expectorations

Faire des prélèvements après la bronchoscopie améliore les chances de détection des mycobactéries

ASPIRATION GASTRIQUE

Indication:

- Difficulté d'obtenir des expectorations spontanées ou provoquées: jeunes enfants ou personnes démentes.

Technique:

- Aspiration gastrique effectuée avant que la personne ne se lève
- Injection d'environ 50 ml de solution saline 0,9 % injectés par la sonde, puis aspiration.
- A répéter le processus jusqu'à ce qu'on obtienne 30 à 50 ml
- Le spécimen doit arriver au laboratoire dans les 4 heures suivant le prélèvement afin que l'acidité en soit neutralisée

Résultat:

Sensibilité: 70 % chez le jeune enfant de moins de 2 ans, 30 à 40 % chez les enfants de 2 à 12 ans.

BACTEC / MGIT

Sensibilité / Spécificité > Culture sur LWJ

Rapide : 2 semaines pour TPM+

3 semaines pour TPM-

Coût élevé / Technique complexe

MGIT ++



GENEXPERT

TEST XPERT MTB/RIF



Résultats

Détection de la résistance à la rifampicine
Sensibilité : 98% ; Spécificité : 99%



Table 1: Comparison of the overall sensitivity of a single LJ culture, a single MGIT culture and a single, direct Xpert MTB/Rif test using the results of 3 smears and 4 cultures per patient as a reference standard.

Patient group	Single LJ*	Single MGIT*	Single, direct Xpert †
Smear-positive, Culture-positive	93.0% (1016/1092)	97.7% (1104/1130)	98.2% (551/561)
Smear-negative, Culture-positive	69.3% (205/296)	84.4% (276/327)	72.5% (124/171)
All Culture-positive	88.0% (1221/1388)	94.7% (1380/1457)	92.2% (675/732)

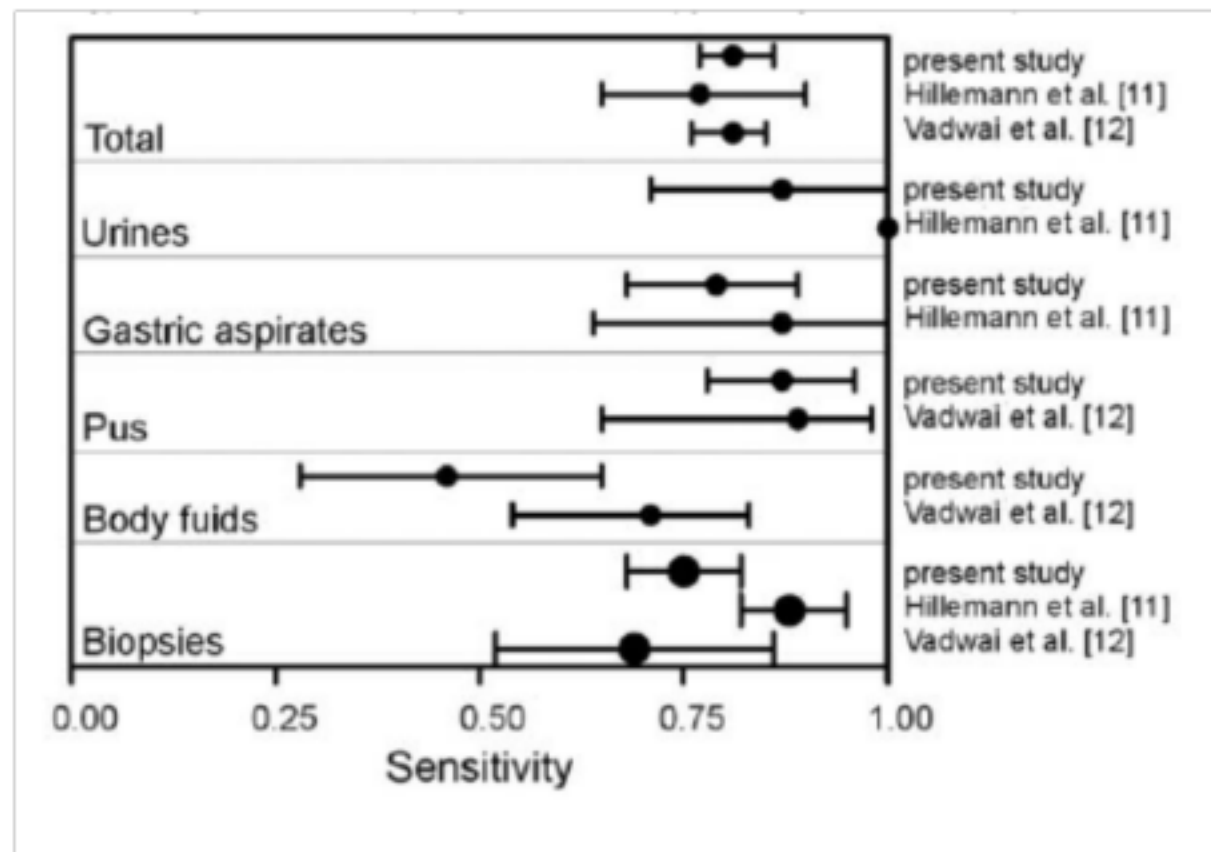
* Calculated as the proportion of individual cultures that agrees with the reference standard of 3 smears and 4 cultures. Contaminated cultures are excluded. Patients with two valid cultures appear in the calculation twice.

† Results are shown for the direct MTB/RIF test performed on unprocessed sputum. For details, see manuscript, table 2.

Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis Tortoli et al

Eur Respir J sous press 2012,

Sur 1474 prélèvements, gold standard culture + et clinique sensibilité globale de 81%
Mais variable en fonction de l'origine des prélèvements



Hillemann et al, 2011 ; Vadwai et al. 2011

DOSAGE DE L'INTERFÉRON GAMMA

test sanguin:

- Plus spécifique et sensible que l'IDR
- Non influencé par la vaccination
- détection de la production in vitro d'IFN gamma à partir de sang mis en présence d'antigènes spécifiques de M. tuberculosis
- 2 tests disponibles :
 - QuantiFERON-TB
 - T-SPOT.TB

PRINCIPE DU DOSAGE DE L'IFN γ

Utilisation de **3 Ag spécifiques** du « complexe tuberculosis »

- ESAT-6 : Early Secreted Antigenic Target (6kD)
- CFP10 : Culture Filtration Protein 10
- TB 7.7

Détection en 18-24 H de la production *in vitro* d'IFN- γ à partir de sang mis en présence des Ag

⇒ Avantages par rapport à l'IDR :

- Pas de seconde visite, résultats en 16-24 heures
- Pas de stimulation *in vivo* des réponses immunes (effet « booster » IDR)
- Reproductibilité test et réactifs
- validité chez VIH + (*adaptation à la numération lymphocytaire*)
- Résultat objectif
- Contrôle + : mitogène (*met en évidence des faux négatifs*)
- Spécificité +++ : populations BCG+, infectées par Mycobactéries atypiques

⇒ Inconvénients

- Conditions réalisations strictes
- Coût (hors NABM): 75 €

Test à l'interféron: sensibilité et spécificité

	TB latente		TB Maladie	
	Se	Sp	Se	Sp
IDR	71%*	89%	65%	75%
QFT-GIT	67%*	99%	80%	79%
T-SPOT.TB	87%*	98%	81%	59%

* Sensibilité évaluée sur TB-maladie

<http://www.ecdc.europa.eu>

PERFORMANCE DES TESTS DE LIBÉRATION DE L'INTÉRFERON DANS LE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

☐ Sensibilité globale

❖ IDR :70%,

❖ QFT-IT: 81%,

❖ T-SPOT.TB: 88%

(84% et 90% dans les pays développés)

☐ Spécificité 99% et 88%

méta-analyse. Diel Chest 2010:

L'ADÉNOSINE DÉSAMINASE (ADA)

L'augmentation de la concentration de l'adénosine désaminase (ADA) dans les pathologies tuberculeuses

En particulier la tuberculose des séreuses (pleurale): sensibilité et la spécificité: $\approx 90\%$

ADA < 25 U/l: exclure le diagnostic de tuberculose dans les pleurésies lymphocytaires.

ADA > 100 U/l: plus souvent rencontrées dans les empyèmes et les pathologies lymphoprolifératives que dans la tuberculose

ARGUMENTS DIAGNOSTIQUES D'UNE TUBERCULOSE NON CONFIRMÉE

1- symptomatologie clinique trainante

fièvre > 3 semaines, sueurs nocturnes

- amaigrissement
- toux chronique > 3 semaines
- hémoptysie

2-Notion de contagé tuberculeux récent < 2 ans , contact régulier étroit avec une personne TB CB

3- Terrain particulier: hémodialysé, diabète, immunodépression (HIV, cancer , TRT immunosuppresseurs), malnutrition.

ARGUMENTS DIAGNOSTIQUES D'UNE TUBERCULOSE NON CONFIRMÉE

- 4- Aspect radiologique évocateur :
 - infiltrats (surtout apicales)
 - excavations
 - cavité + nodules autour
 - miliaire

- 5- IDR positive

- 6- Test à l'interféron positif

- 7- Biologie : VS et CRP modérément accélérée

ARGUMENTS DIAGNOSTIQUES D'UNE TUBERCULOSE NON CONFIRMÉE

- 7- Aspect endoscopique évocateur (tâches antrachosiques, granulations blanchâtres, ulcérations.....)
- 8- Présence d'une autre localisation (ex : péricardite , pleurésie exsudative lymphocytaire, adénopathies périphériques ou médiastinales ...) surtout si accessible à un diagnostic histologique
- 9- Non amélioration ou aggravation sous ATB non spécifique (sans Fluoroquinolones)
- 10-Exclusion d'une autre étiologie

CAS CLINIQUE N°2

Patiente de 37 ans mariée et mère de 3 enfants qui présente une tuberculose pulmonaire confirmée.

La patiente est inquiète pour sa famille malgré qu'ils sont tous asymptomatiques et demande l'avis de son médecin

Son mari est diabétique type 2

Ses enfants sont âgés respectivement de 1 an, 4 ans et 12 ans

Son frère est HIV+

CAT

DÉPISTAGE

Sujets contacts d'une tuberculose confirmée bactériologiquement

- De la tuberculose maladie: Radiographie thoracique et TDM surtout si malade symptomatique
- De l'infection tuberculeuse latente

DÉFINITIONS

Traitement préventif: administration d'un ttt pour éviter l'apparition de la maladie

Infection tuberculeuse: Etat qui résulte de la multiplication de bacilles de la tuberculose (complexe *M. tuberculosis*) succédant à un contact infectant, le plus souvent un contact proche avec un cas de tuberculose contagieux.

RISQUE DE PROGRESSION DE LA TUBERCULOSE EN FONCTION DE L'ÂGE

Age à la primo infection	Risque de maladie pulmonaire ou de maladie lymphatique médiastinale %	Risque de tuberculose mningée ou disséminée %
< 12 mois	30-40	10-20
12-24 mois	10-20	2-5
2-4 ans	5	0,5
5-10ans	2	<0,5
>10 ans	10-20	<0,5

FACTEURS DE RISQUE DE DÉVELOPPEMENT D'UNE TB ACTIVE

Tableau 1 : Facteurs de risque de développement d'une TB active chez les personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis*

Facteur de risque	Estimation du risque de tuberculose par rapport aux personnes sans facteur de risque connu
RISQUE ÉLEVÉ	
Syndrome d'immunodéficience acquise (sida)	110-170
Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	50-110
Transplantation (lié au traitement immunosuppresseur)	20-74
Silicose	30
Insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse	10-25
Carcinome de la tête et du cou	16
Infection tuberculeuse récente (≤ 2 ans)	15
Radiographie pulmonaire anormale : maladie fibronodulaire	6-19
RISQUE ACCRU	
Traitement par des glucocorticoïdes	4,9
Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha	1,5-4
Diabète sucré (tous les types)	2,0-3,6
Insuffisance pondérale (< 90 % du poids corporel idéal; pour la plupart des personnes, il s'agit d'un indice de masse corporelle ≤ 20)	2-3
Jeune âge au moment de l'infection (0 à 4 ans)	2,2-5,0
Cigarette (1 paquet par jour)	2-3
Radiographie pulmonaire anormale : granulome	2
RISQUE FAIBLE	
Personne infectée, aucun facteur de risque connu, radiographie pulmonaire normale («sujet positif à faible risque»)	1

Source : Menzies, R, Khan, K. Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active ⁽²⁶⁾.

INDICATIONS DU TRAITEMENT PRÉVENTIF

- Enfant < 5 ans au contact d'une TB CB:
- VIH+
- Traitement anti-facteur de nécrose tumorale (TNF)
- Dialysés
- Préparation à la greffe d'organe ou à visée hématologique
- silicose

INDICATIONS CHEZ HIV

- Quelque soit le degré d'immunodépression
- Qu'elle soit sous traitement ARV ou non
- Qu'elle ait déjà suivi un traitement antituberculeux ou non
- Que ce soit une femme enceinte ou non ;
- Sans tenir compte de l'IDR ou test de libération de l'interferon

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Options thérapeutiques recommandées pour traiter une ITL

- **isoniazide** pendant 6 mois ou 9 mois
- **Rifapentine plus isoniazide** chaque semaine pendant 3 mois
- **Isoniazide plus rifampicine** pendant 3 mois
- **Rifampicine** seule pendant 3 à 4 mois.

MODALITÉS PRATIQUES

Traitement préventif indiquée une seule fois

- Durée de protection: 18 mois à 4 ans (durée moyenne de 2 ans)
- Si traitement interrompu au bout de moins de 3 mois: reprise si malade asymptomatique
- Traitement délivré une fois par mois

EFFICACITÉ

réduire l'incidence de la tuberculose-maladie d'environ 50 % selon les études (jusqu'à 90 %)



Latent tuberculosis infection

Updated and consolidated guidelines for programmatic management

END TB
Global Strategy



World Health Organization



NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Enfants séronégatifs VIH de moins de 5 ans contacts avec des personnes présentant une tuberculose confirmée bactériologiquement

Pays à faible incidence de tuberculose: adultes, adolescents et enfants contacts avec tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement doivent être systématiquement testées et traitées

Pays à forte incidence de tuberculose: enfants ≥ 5 ans, adolescents et adultes contacts d'une tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement peuvent faire l'objet d'un traitement préventif contre la tuberculose.

DIAGNOSTIC DE L'ITL

IDR

OU

test de libération d'interféron-gamma (IGRA) peuvent être utilisés pour tester la LTBI.

(Recommandation forte, données de très faible qualité. Nouvelle recommandation)

TRAITEMENT DE L'ITL

- Rifampicine + Isoniazide pendant 3 mois peut être proposée en alternative à l'isoniazide pendant 6 mois chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 15 ans dans les pays à forte prévalence de la tuberculose.
- Rifapentine + Isoniazide une fois par semaine pendant 3 mois au lieu de 6 mois d'isoniazide pour les adultes et les enfants dans les pays à forte incidence de tuberculose.
- Chez contacts de patients atteints de tuberculose multirésistante: traitement peut être envisagé sur la base d'une évaluation des risques individualisée et d'une justification clinique valable

CAS CLINIQUE N°3

45 ans, diabétique

1^{er} traitement : TPM+ en 2014

2RHZEb/4RH --->abandon de TRT dès le début de traitement

1^{ere} reprise de TRT le 2015--->abandon de TRT

2^{ème} reprise de TRT le fin2015--->abandon après 2 mois de TRT

BK- au 2^{ème} puis BK+ du 3^{ème} mois



gène Xpert du 12/2018 :

MTB détecté bas

Rif :résistance détecté

CAT?



Demander:

LPA 1^{ère} ligne

LPA 2^{ème} ligne

ou TDS classiques

▪ CAT?

LPA: HAIN

Detection rapide du BK: 5h

et de la résistance:

- 1ère ligne: Rifampicine et isoniazide
 - 2ème ligne: Résistance aux Fluoroquinolones et aminosides
 - Spécificité 99%
 - Sensibilité: Rifampicine: 98.7%
- INH: 92%

RÉSISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX :

DÉFINITIONS

Résistance primaire :

nouveaux cas: jamais traités par antituberculeux

Résistance secondaire :

cas déjà été traités 1 mois par antituberculeux

Multirésistance :

Résistance INH+RMP

Ultrarésistance

Multirésistance

+ R à Fluoroquinolones

+ R à 1 aminoside autre que streptomycine

(amikacine/capréomycine)

TRAITEMENT

Si LIPA montre une sensibilité aux FQ et Injectables:

ttt court:

4-6 Km-Mfx-Pto-H^h-Cfz-E-Z / 5 Mfx-Cfz-E-Z

Posologies (60Kg)

Kana: 1g

Moxi: 2cp

Pto: 3cp

H 300: 2cp

CFZ: 2cp

E:

Z:



Si LIPA montre une résistance aux FQ ou injectables ou les 2:

Groupes	Antituberculeux	Abréviations
GROUPE 1 Médicaments oraux de première ligne	Isoniazide Rifampicine Pyrazinamide Ethambutol Rifabutine	H R Z E Rfb
GROUPE 2 Médicaments injectables	Streptomycine Amikacine Kanamycine Capréomycine	S Amk Km Cm
GROUPE 3 Fluoroquinolones (FQ)	Moxifloxacine Lévofloxacine Ofloxacine	Lfx Mfx Ofx
GROUPE 4 Médicaments bactériostatiques oraux de deuxième ligne	Ethionamide Prothionamide Cyclosérine Acide para-aminosalicylique	Eto Pto Cs PAS
GROUPE 5 Médicaments pour lesquels les données d'efficacité et/ou d'innocuité pour un usage à long terme sont limitées dans le traitement de la tuberculose (TB) pharmacorésistante	Bédaquiline Linézolide Clofazimine Amoxicilline/acide clavulanique Isoniazide à forte dose Thioacétazone Imipénème/cilastatine Méronénème	Bdq Lzd Cfz Amx/Clv H forte dose Thz Ipm/Cln Mpm

Ttt conventionnel

- Groupe A: Fluoroquinolones
 - Lfx, Mfx, (Gfx) → **Un seul**
- Groupe B: Injectables de 2^{ème} ligne
 - Km, Am, Cm → **Un seul**
- Groupe C: Autres médicaments essentiels de 2^{ème} ligne
 - Pto/Eto, Cs/Trd, Lzd, Cfz → **Jusqu'à compléter 4**
- Groupe D: Médicaments complémentaires
 - D1: Z, H_{hd}, E → **Ajouter Z, H_{hd} et/ou E**
 - D2: Bdq, Dmd → **Si <4, ajouter un**
 - D3: PAS, Ipm, Mpm, Amx/Clv, T → **Si <4, ajouter un ou plus**

NOUVEAUX MEDICAMENTS

1. Linezolide (Zyvoxid): 2009
2. Bedaquinilline (sirturo): Europe: mars 2014, EU: fin 2012
3. Delamanid (Deltyba): 2014.

NOUVELLE CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS DE LA TB-MR / RR

GROUP	MEDICINE	Abbreviation
<u>Group A:</u> Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin <u>OR</u> Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{1,4}	Bdq
	Linezolid ²	Lzd
<u>Group B:</u> Add both medicines (unless they cannot be used)	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <u>OR</u> Terizidone	Cs Trd
<u>Group C:</u> Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid ^{3,4}	Dlm
	Pyrazinamide ⁵	Z
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u> Meropenem ⁶	Ipm-Cln Mpm
	Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁷	Am (S)
	Ethionamide <u>OR</u> Prothionamide	Eto Pto
	<i>p</i> -aminosalicylic acid	PAS

TRAITEMENT DES TB MR ET UR

NOUVELLES RECOMMANDATIONS

- Le choix des médicaments doit être basé sur la DST, l'exposition antérieure, les effets indésirables
- Au moins 5 médicaments considérés comme efficaces
- Schémas thérapeutiques entièrement oraux pour la plupart des patients (Km et Cm ne sont plus recommandés)
- Les médicaments qui ne sont plus recommandés sont le km et le cm
- Am ne doit être utilisé que si la sensibilité est documentée
- La durée «habituelle» est de 18 à 20 mois