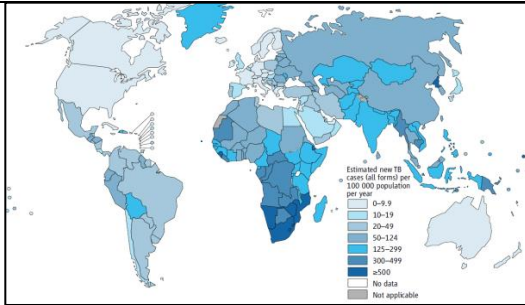


La tuberculose en Tunisie : résultats de l'enquête nationale sur la résistance aux anti-tuberculeux

Pr L. Slim-Saidi

Laboratoire de microbiologie Hôpital A.Mami de Pneumologie – Ariana
Faculté de Pharmacie de Monastir

La tuberculose dans le monde



Toutes les formes de TB

TB associée au VIH

TB multirésistante

Nombre de cas estimé

8,6 (8,3-9,0) millions

- 0,5 m d'enfants
- 2,9 m de femmes

1,1 (1,0-1,2) millions
(13%)

450 000 (300-600)

Nouveaux cas: 3.5%

Déjà traités: 20.5%

Nombre de décès estimé

1,3 (1,0-1,6) million*

- 74 000 enfants
- 410 000 femmes

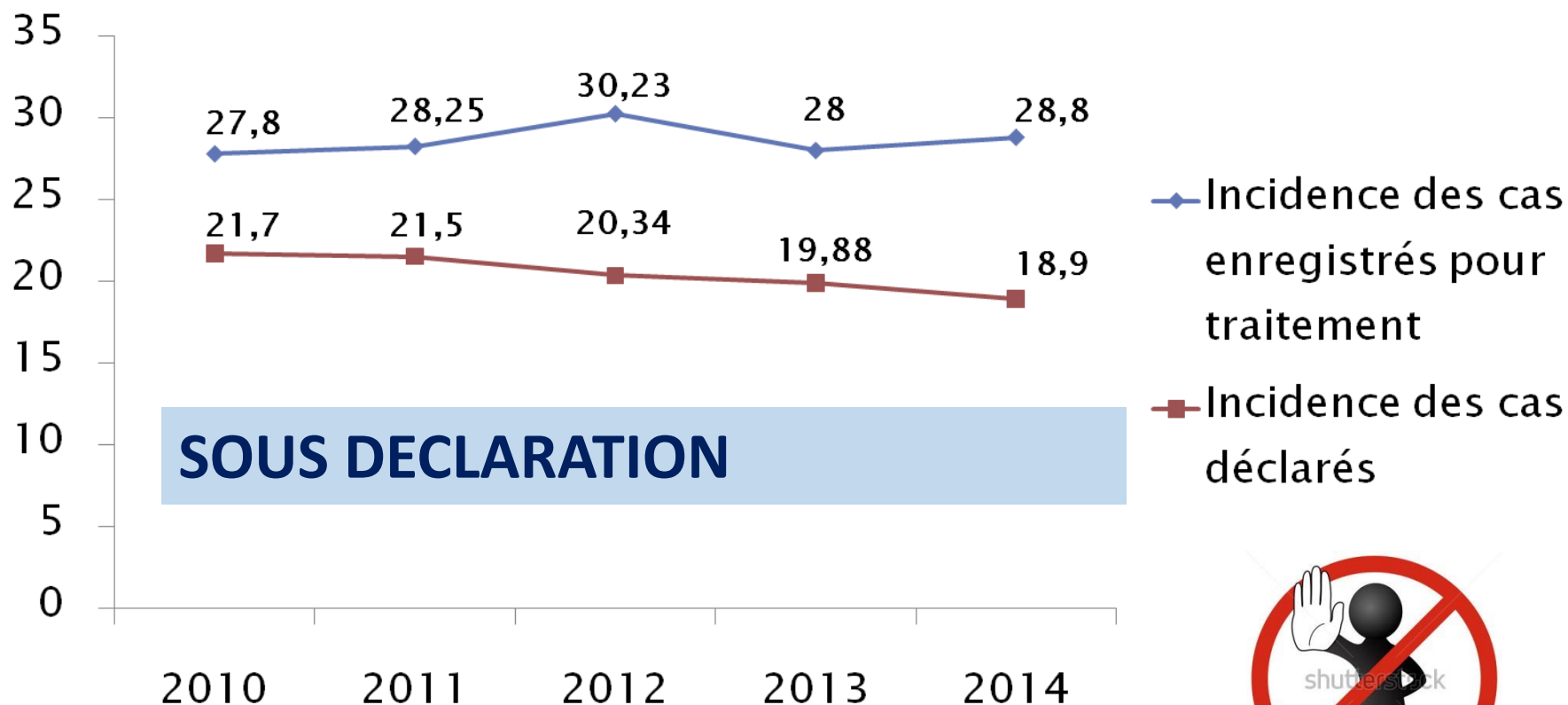
320 000 (300-340)

170000 (102-242cas)

* Y compris les décès causés par la TB associée au VIH

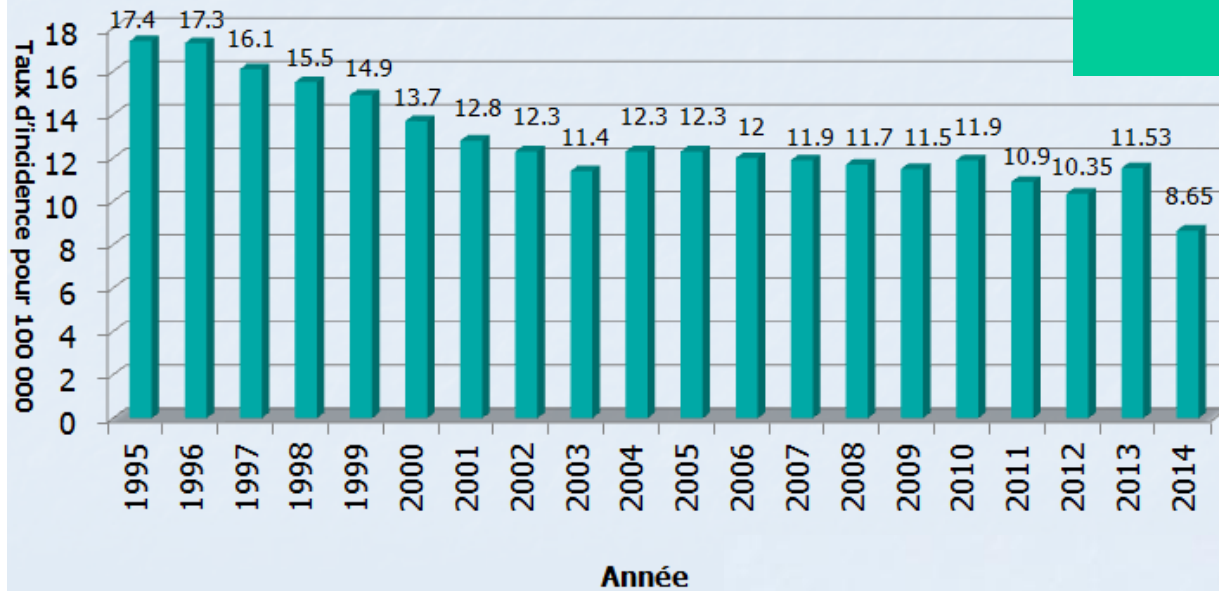
La tuberculose en Tunisie

Evolution du taux d'incidence des cas de TBC (2010-2014)
Cas enregistrés pour traitement // Cas déclarés



La tuberculose en Tunisie

**Tuberculose pulmonaire:
Incidence stable**



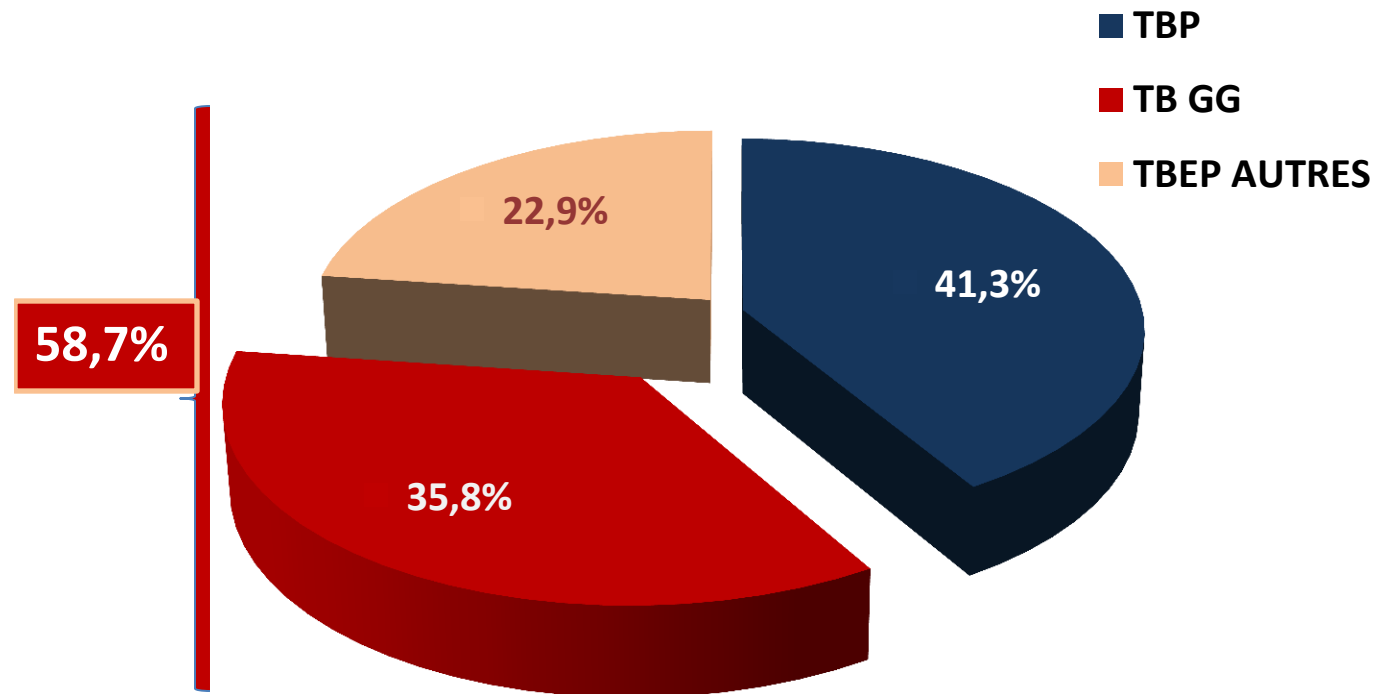
**Tuberculose ganglionnaire:
augmentation de l'incidence**



TUBERCULOSE: PRINCIPALES LOCALISATIONS

PNLT 2014

Tuberculose extrapulmonaire prédomine; TBC ganglionnaire (61%)



- Enquête nationale sur la TBC Ganglionnaire (2013-2014)
M.bovis 74% des cas

TRAITEMENT DE LA TBC

Populations bacillaires

- Au cours de la tuberculose on distingue 3 populations bactériennes

Extra-cellulaire
Cavernes

Caséum

Intra-cellulaire
Intra-MA

Division rapide
 $10^7 - 10^9$
→ **Signes cliniques**

Division lente
 $10^2 - 10^5$

Division lente
 $10^2 - 10^5$
PH acide

SM +++
INH ++
RMP ++
EMB ±

PZA +

PZA ++
RMP +
INH ±

Les bacilles sans activité métabolique sont pratiquement inaccessibles aux antituberculeux et peuvent persister sous forme quiescente très longtemps et se réactiver

TRAITEMENT DE LA TBC

PRINCIPE

- Polychimiothérapie
- Médicaments actifs sur les 3 populations BK
- Monoprise et durée prolongée +++

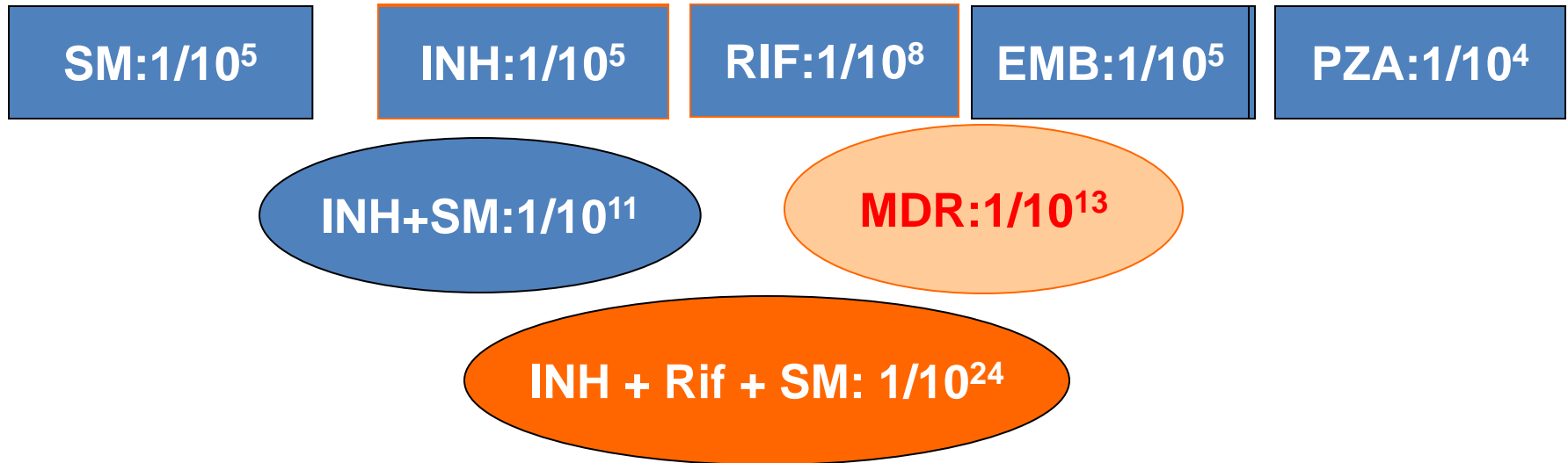


BUT:

- Guérir le patient
- Eviter les récives, et résistances
- Tarir la source de contamination
- Réduire l'épidémie

RÉSISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX

- **Souche sauvage de *M.tuberculosis***: il existe des mutants spontanément résistants, en l'absence de contact avec l'ATB
- **Mutation** rare et spécifique: variable selon l'ATB
- **Héréditaire**: transmise à tous les bactéries descendant du MR



RESISTANCE du BK est un phénomène acquis
Un traitement mal conduit en est la cause essentielle

RESISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX

Définitions

- Monorésistance:

Résistance isolée à un antituberculeux

- Polyrésistance :

Résistance à deux ou plusieurs antituberculeux
(autres que INH et RIF)

- Multirésistance MDR :

Résistance simultanée à **INH et RIF**

- Ultrarésistance UR - XDR

- **MDR**
- **+ FQ**
- **+ ≥ 1 aminoside (drogue injectable: CAP/ KM/ AMK)**

RESISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX

Définitions

- **Résistance primaire:** Nouveau cas de TBC, jamais traité
- **Résistance secondaire ou acquise:** Cas déjà traité ≥ 1 mois
 - **Rechute:** déclaré guéri ou qui a terminé son TTT et qui revient avec une bactériologie positive (ED/culture)
 - **Echec :** frottis positifs après 5 mois de traitement ou plus (1^{er} TTT, reTTT 1^{ère} Ligne, TTT 2^{ème} Ligne)
 - **Reprise après abandon du traitement:** Bactériologie positive TBC traité plus d'un mois, avec 1 interruption de TTT plus de 2 mois consécutifs.
 - **Autres cas de retraitement**

Résistance aux antituberculeux

Résistance « primaire »



TBC jamais TRAITÉ
Nouveau cas



Réservoir de germe

Résistance « acquise »



TBC déjà TRAITÉ
Rechute, échec thérapeutique
Reprise après interruption du Traitement



schéma thérapeutique
Programme de lutte antituberculeuse

RESISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX

Données tunisiennes

Taux estimés de TBC-MDR en Tunisie

Estimations de la charge de TB-MR * 2013	Nouveaux	Déjà traités
% des cas de TB avec TB-MR	0.8 (0 -1.7)	12 (4.5–19)
Cas de TB-MR parmi les cas de TB pulmonaire notifiés	10 (0–21)	10 (4–17)

*Who Report 2013

Enquête 2002 - Région de Tunis:

- Résistance primaire: 1.2%
- Résistance acquise: 12% - 31% chroniques

RESISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX
Enquête nationale 2011- 2012

Objectifs de l'enquête

- Estimer à l'échelle nationale la prévalence de la résistance aux médicaments anti tuberculeux.
- Estimer la prévalence de la TBC multirésistante
 - Résistance primaire
 - Résistance acquise.
- Identifier les facteurs de risque de la résistance

METHODOLOGIE

Critères d'inclusion

- Tout patient, présentant une tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+), est inclus dans l'enquête
- **Nouveaux cas:**
 - taille de l'échantillon calculé sur les critères d'une prévalence de résistance de 1% parmi les nouveaux cas de tuberculose avec une précision de 0,5%.
 - 10% supplémentaires des cas ont été ajoutés pour tenir compte des pertes attendues. Estimation de la taille de l'échantillon 538 cas
- **Les cas déjà traités:**
 - tous les patients à frottis positif diagnostiqués au cours de la période d'admission sont inclus dans l'enquête.
- Tous les patients consultants dans tous les centres de diagnostic au cours de la période de l'enquête ont été inclus.

METHODOLOGIE

Critères d'exclusion

- Tous les patients ayant déjà commencé un traitement antituberculeux
- Infections à mycobactéries atypiques

METHODOLOGIE

Recueil des données

- Une fiche de recueil de données, standardisée
 - Identification du patient, caractéristiques démographiques
 - Histoire de la maladie
 - Antécédents de tuberculose
 - Prise de médicaments anti-tuberculeux
 - Contage familial, professionnel...
 - Autres antécédents: VIH, diabète, alcool, drogue, prison
- Analyse statistique des données

Méthodes bactériologiques

- **Prélèvements:** 2 expectorations recueillies/patient TBC à Microscopie +
- **Laboratoires:** A.Mami Ariana; Hédi Chaker Sfax
- **Microscopie:** Ziehl Neelsen
- **Culture:** milieu de Lowenstein-Jensen
- **Antibiogramme:** méthode des proportions
 - **1^{ère} ligne** : H (0,2mg/l); R (40mg/l); E (2mg/l); S (4 mg/l)
 - **2^{ème} ligne:** souches MDR: Ofloxacin(2mg/l), Kanamycine (20mg/l)
- **Contrôle de qualité:**
 - microscopie: Relecture, panel
 - TSD: contrôle de tous les MDR /LNR; SNRL - Milan

DESCRIPTION DE L'ENQUETE

JUILLET 2011 – JUIN 2012

711 patients

-Patients sans culture :71 (9.98%)
- MAMT: 7 patients(0.98%)

633 patients + culture (89.1%)

Cultures contaminés :N=15(2.36%)
Cultures négatives : N=35 (5.5%)
0 antibiogramme: N=11(1.7%)

Antibiogrammes analysés

572 patients (90.4%)

Nouveau cas de TBC
N= 488 (85.3%)

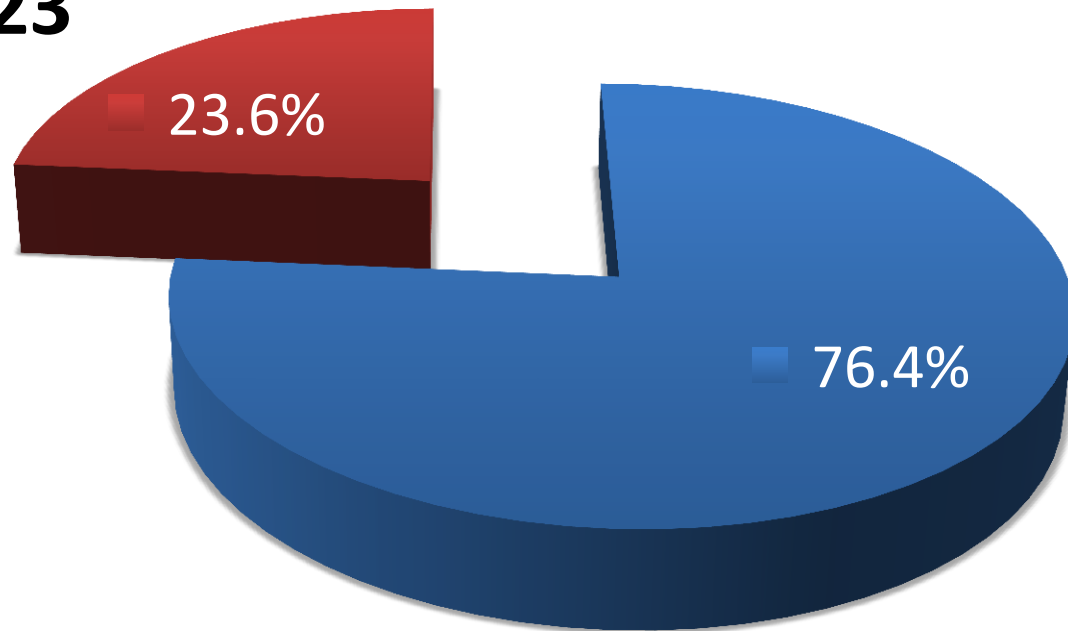
Patients déjà traités
N= 84 (14.7%)

DISTRIBUTION AGE ET SEXE

572 patients inclus: H: 437
F: 135

■ Male ■ Female

SEX RATIO: 3.23



•Age moyen :

- Femmes : 32,7 ans
- Hommes : 39,2 ans

Résultats des tests de sensibilité

➤ **Nouveaux cas**

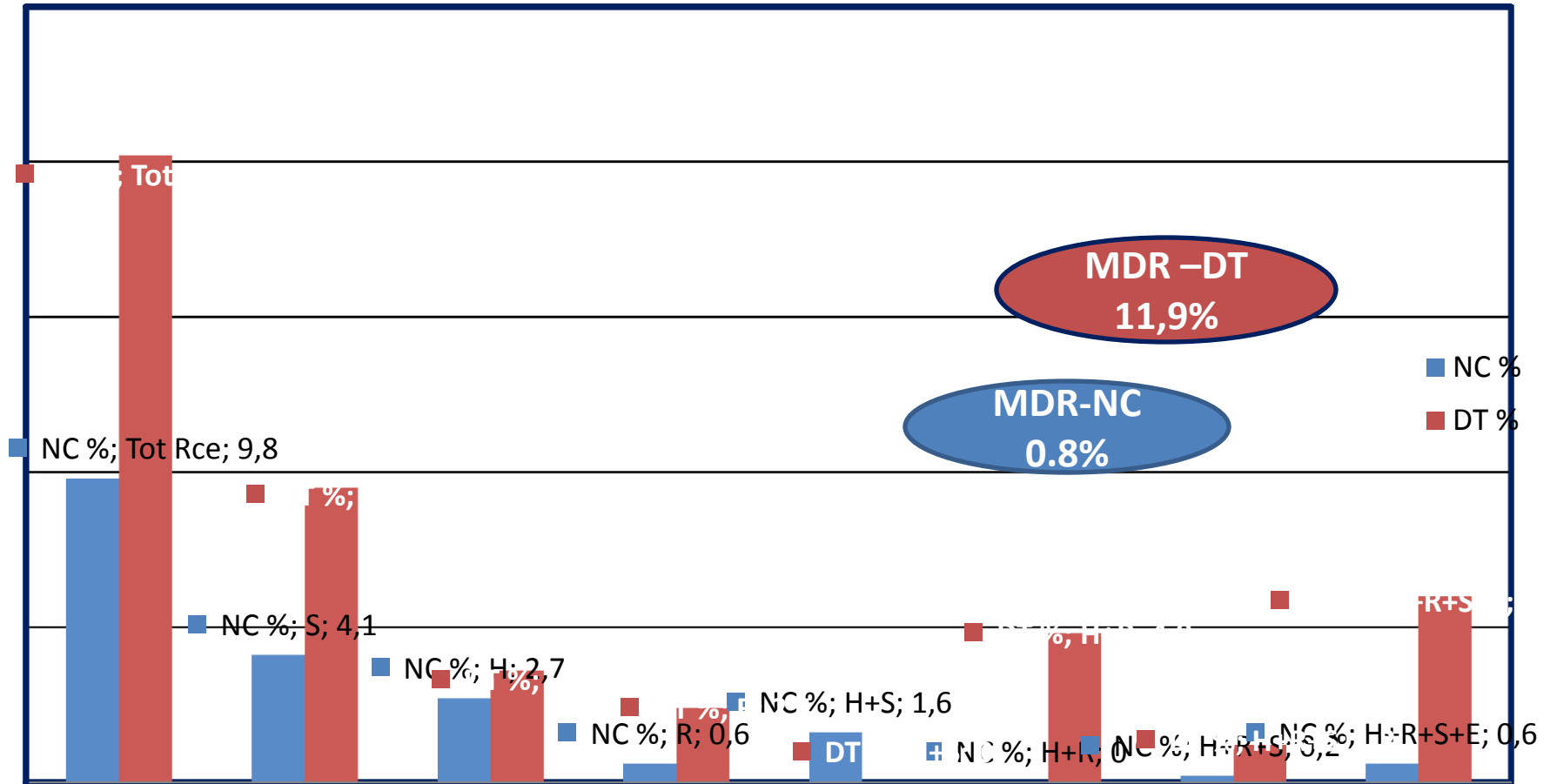
➤ **Déjà traités**

TSD	Nouveaux cas	
	N=488	%
Sensibles	440	90.2
Résistance 1^{ère} L	48	9.8
S	20	4.1
H	13	2.7
R	3	0.6
H+S	8	1.6
H+R	0	-
H+R+S	1	0.2
H+R+E+S	3	0.6
Total H	25	5.1
Total H+R-	21	4.3
Total R	7	1.4
Total H-R+	3	0.6
Total MDR	4	0.8

TSD	Nouveaux cas	
	N=488	%
Sensibles	440	90.2
Résistance 1^{ère} L	48	9.8
S	20	4.1
H	13	2.7
R	3	0.6
H+S	8	1.6
H+R	0	-
H+R+S	1	0.2
H+R+E+S	3	0.6
Total H	25	5.1
Total H+R-	21	4.3
Total R	7	1.4
Total H-R+	3	0.6
Total MDR	4	0.8

TSD	Patients déjà traités	
	N=84	%
Sensibles	67	79.8
Résistance 1^{ère} L	17	20.2
S	8	9.5
H	3	3.6
R	2	2.4
H+S	0	-
H+R	4	4.8
H+R+S	1	1.2
H+R+E+S	5	6.0
Total H	13	15.5
Total H+R-	3	4.1
Total R	12	14.3
Total H-R+	2	2.4
Total MDR	10	11.9

PHENOTYPES DE RESISTANCE



MDR et ANTECEDANTS DE TRAITEMENT

ANTECEDANTS	MDR			
	YES		NO	
	N	%	N	%
Nv CAS (N=488)	4	0.8	484	99.2
DÉJÀ TRAITES (N=84)	10	11.9	74	88.1
RECHUTE (N=36)	1	1.2	35	41.7
ECHECS (N=6)	4	4.7	2*	2.4
REPRISE APRES ABANDON DE TTT (N=38)	4	4.7	34	40.4
AUTRE	1	1.2	3	3.6

* 2 cas monoresistant à la Rifampicine

RESISTANCE AUX ANTI-TUBERCULEUX DE 2^{ème} LIGNE

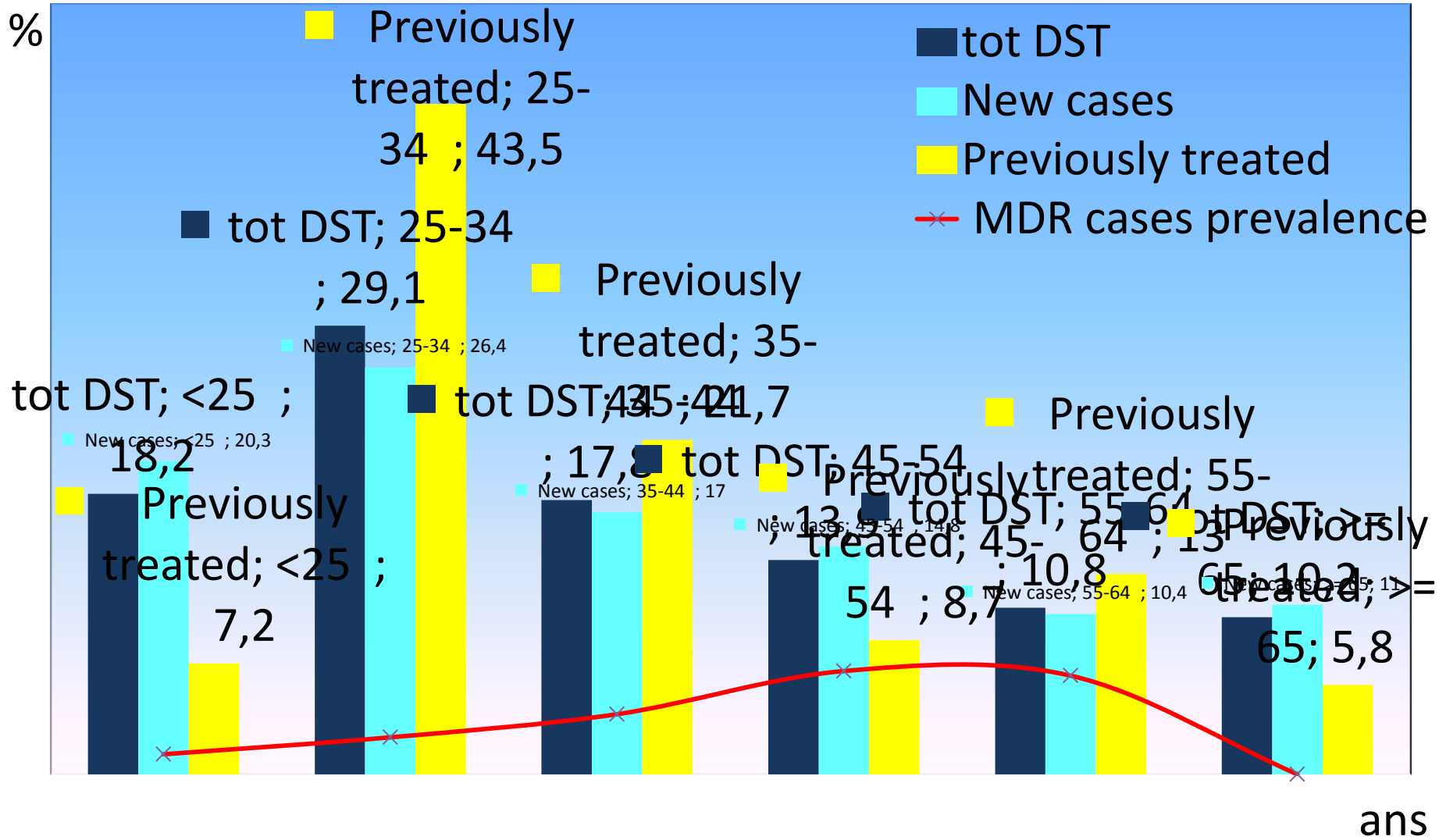
- Aucun cas d'ultra-résistance n'a été détecté dans cette étude
- Une résistance primaire à la kanamycine est retrouvée (contage familial).
- En dehors de l'étude: depuis 2009, cinq cas de TBC ultra-résistantes sont enregistrées
 - 1 guérison (TTT et chirurgie)
 - 3 décès
 - 2 en cours de TTT

MDR en fonction de l'âge et du sexe

	Nouveau cas			TBC déjà traités		
	n	OR CI 95%	p	n	OR CI 95%	p
HOMME	364	1		70	1	
FEMME	124	0.98 [0.10 - 9.49]	0,98	14	0.52 [0,06-4,48]	0,55
AGE < 45 ans	232	1		50	1	
AGE > 45 ans	131	1.78 [0,25-12,80]	0,56	19	3.21 [0,81-12,74]	0.10

Aucune association significative n'a été observée en fonction du sexe;
chez les cas retraités la Multirésistance est retrouvée plus tôt chez les plus de 45 ans (p = 0,10)

Distribution en fonction de l'âge des patients

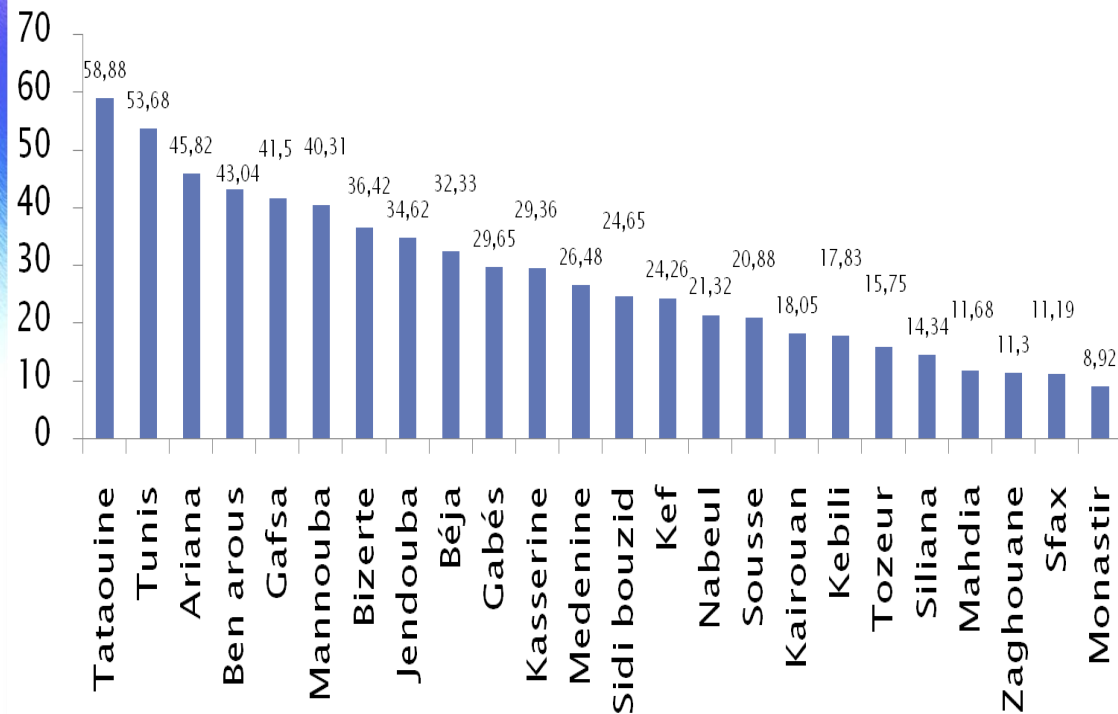
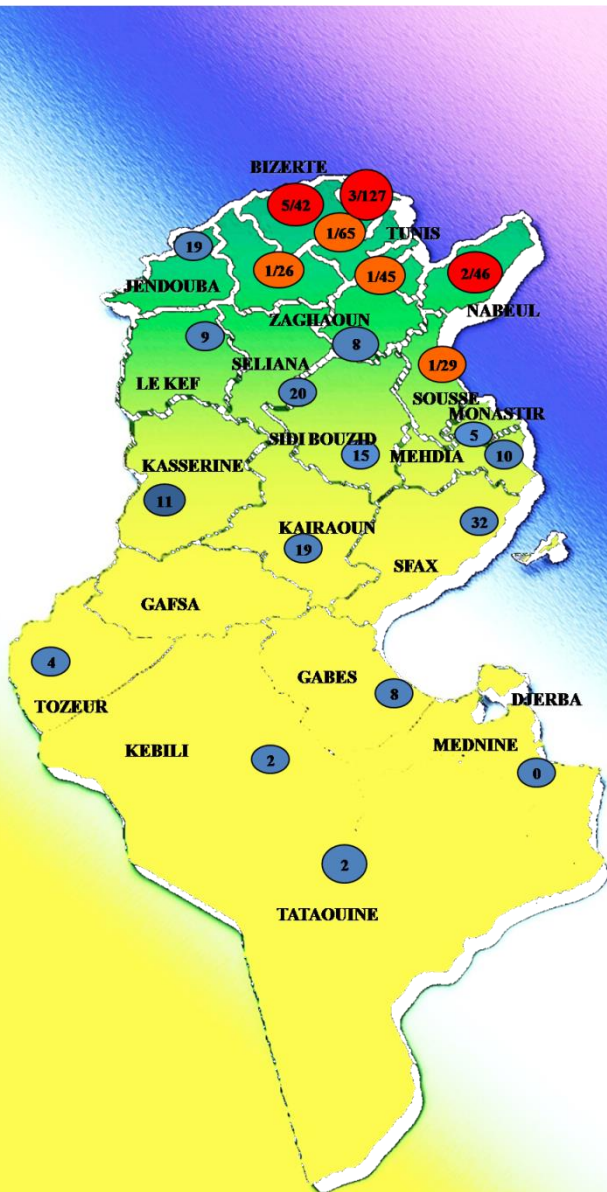


ASSOCIATION MULTIRESISTANCE, COMPORTEMENTS ET ANTECEDANTS CLINIQUES

	Nouveau cas			TBC déjà traités		
	n	OR CI 95%	p	n	OR CI 95%	p
Diabètes	337	1,02 [0.05 - 20,03]	0,51	58	0.24 [0.02 - 3,12]	0,32
Troubles digestifs	318	0.48 [0.02 - 2,05]	0,23	56	0.56 [0.05 - 5,75]	0,61
Tabac	330	1,18 [0.10 -13,22]	0,23	62	0.26 [0.01 - 4,85]	0,33
Alcool	326	0.21 [0.02 - 2,43]	0,22	59	0.36 [0.07 - 1,81]	0,23
Usage de drogue	319	0,28 [0.081-5,86]	0,99	54	1,80 [0.08- 36,63]	0,39
Séjour en prison	321	0,77[0.04-15,19]	0,55	61	3,13[0.16-59,64]	0,24
IRC	325	0,50[0.06-5,99]	0,64	60	0,58[0.06-5,99]	0,65
Troubles mentaux	327	0,16[0.007-3,49]	0,8	62	0,80[0.03-18,36]	0,58

**Le principal facteur de risque de MDR:
Antécédents de TTT anti-TBC**

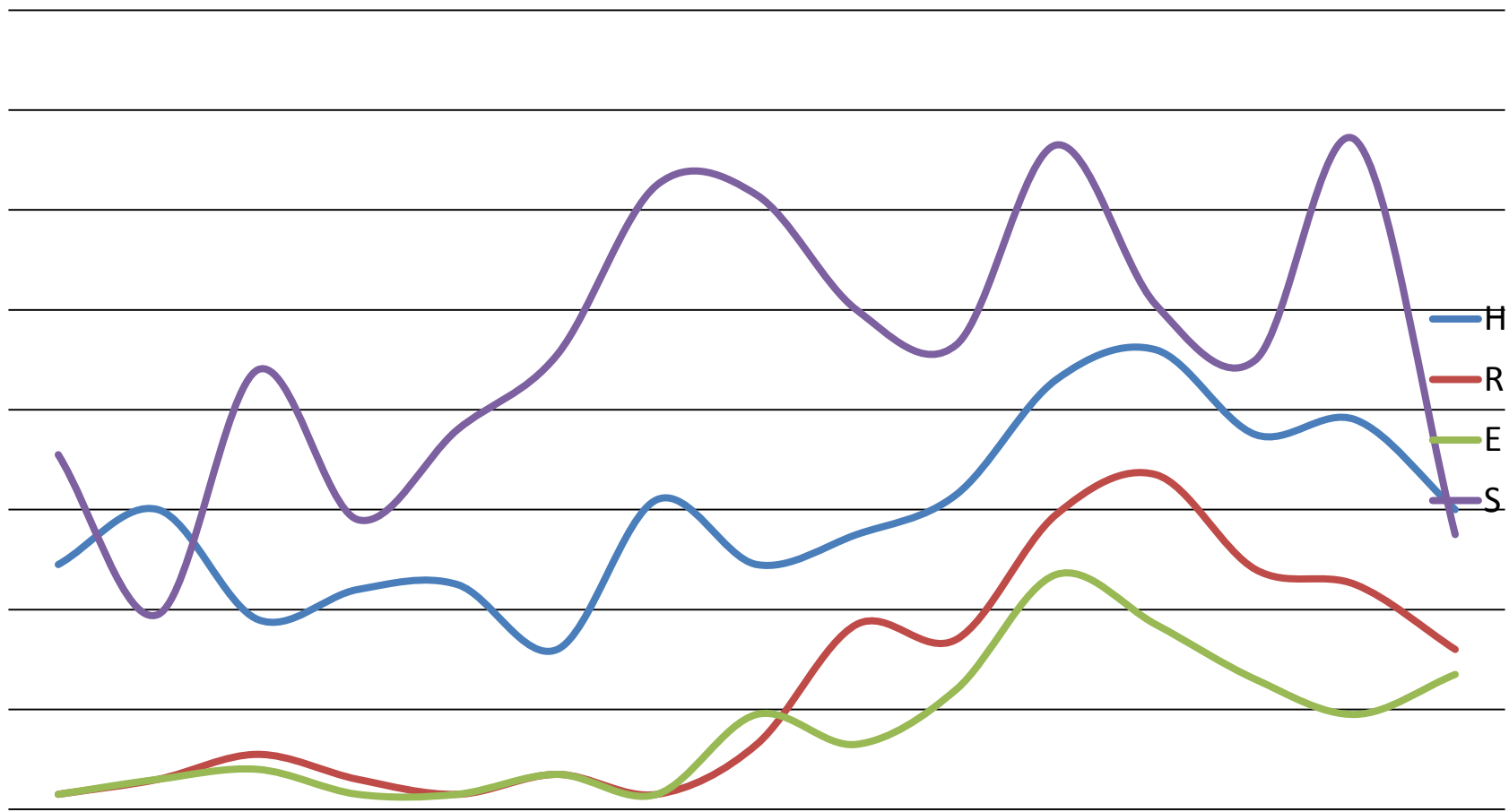
Distribution des cas de MDR selon les régions



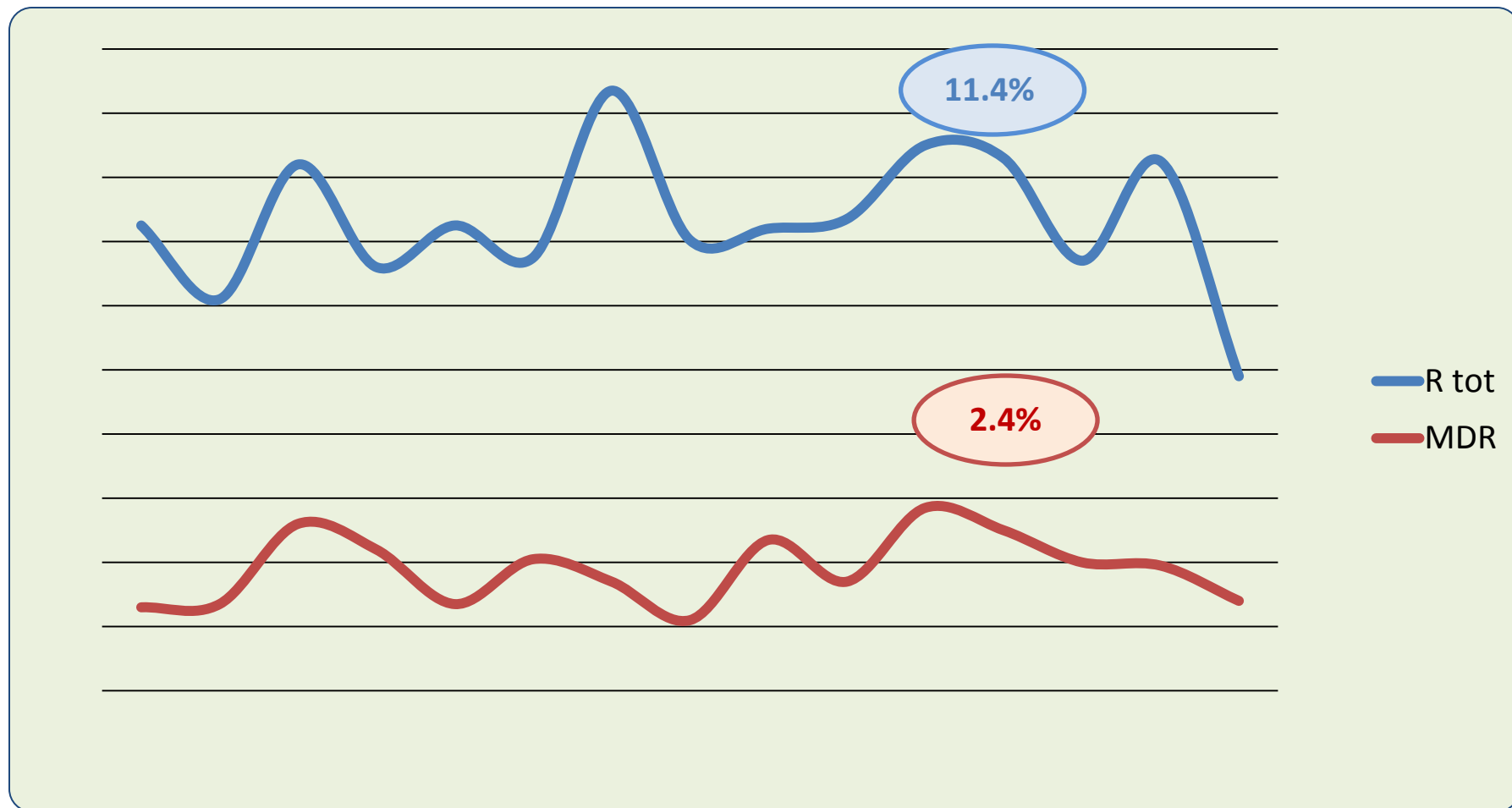
EVOLUTION DES RESISTANCES

	2001-2002		2011-2012	
%	NC %	DT %	NC %	DT %
Tot Rce	11,5	52,4	9,8	20,2
S	7,6	11,9	4,1	9,5
H	1,9	0	2,7	3,6
R	0	0	0,6	2,4
H+S	0,8	2,4	1,6	0
H+R	0,4	11,9	0	4,8
H+R+S	0	2,4	0,2	1,2
H+R+E	0,4	7,1	0	0
H+R+S+E	0,4	9,5	0,6	6
Total H	4,6	15,6	5,1	15,5
Total R	1,14	12,5	0,6	14,3
TOT MDR	1,14	12	0,8	11,9

Evolution de la résistance aux différents antituberculeux



EVOLUTION DE LA RESISTANCE GLOBALE



RESISTANCE 2014

Données HAM Ariana

	NC % N=361	DT % N=39	R GLOBALE N=400
Résistance globale	8.6	25.8	9.8
MonoR	4.2	5.1	4.3
Total H	4.9	17.9	6.3
Total R	1.4	20.5	3.2
Total MDR	1.4	15.4	4.3

SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE

- Détection rapide des résistances
- Prise en charge précoce et adaptée à chaque cas

→ Tests moléculaires

Tests moléculaires et détections des résistances

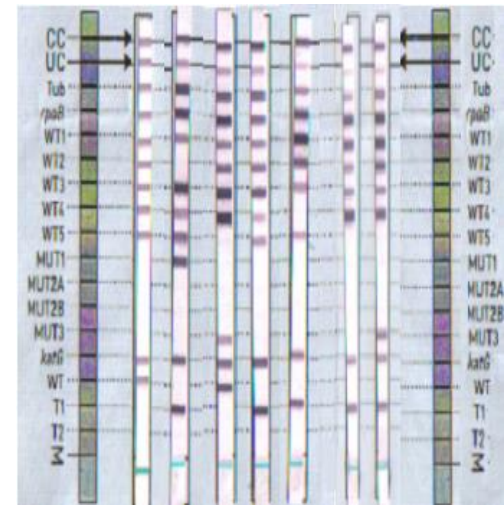


➤ Xpert MTB/RF[®]

- PCR Multiplex temps réel , automatisée :
 - Détection du complexe *tuberculosis*
 - Détection de la résistance à la rifampicine =MDR
- Résultat en 2H (versus 3mois ATB classique)
- Sensibilité:98% - spécificité: 100%

➤ LPA: GenoType MTBDR plus détection des MDR (RIF et INH)

- RIF: Sensibilité: 98.1% Spécificité: 98.7%
- INH: Sensibilité: 84.3% Spécificité: 99.5%
- MTBDR sl: détection des XDR: OFL, Kana et EMB
- Résultat en 24H
- Utilisation directe / échantillons

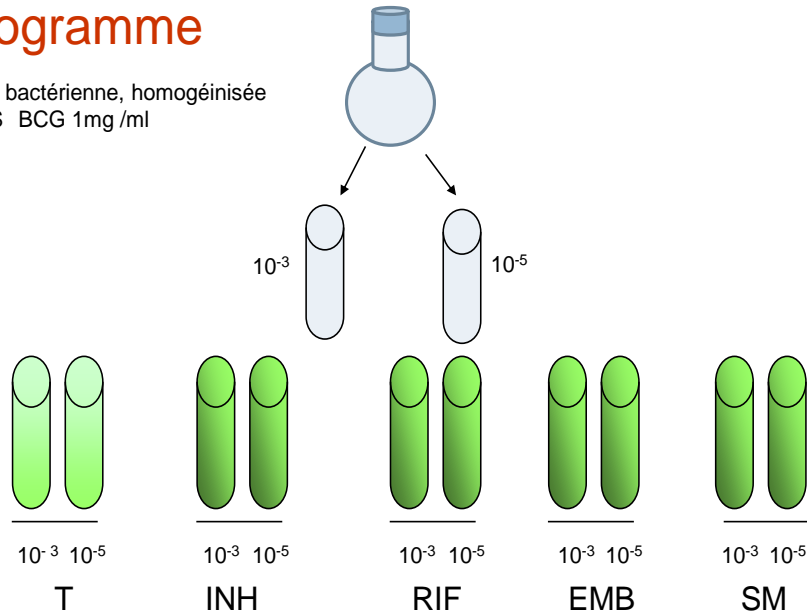


ANTIBIOGRAMME

Méthode des proportions/ LIQUIDE MGIT

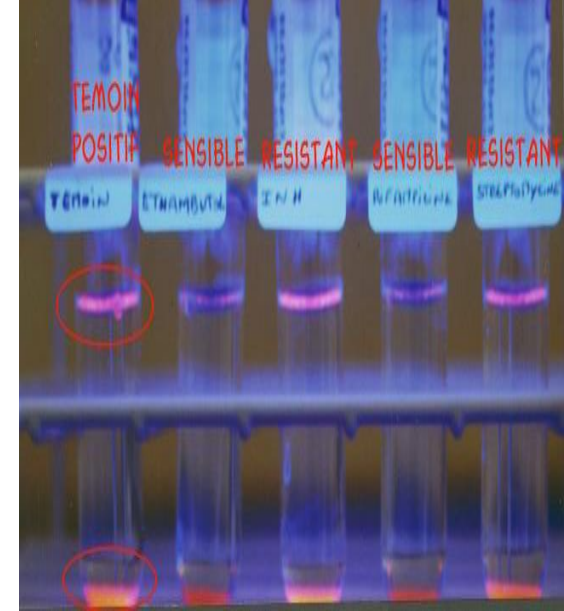
Antibiogramme

suspension bactérienne, homogénéisée
Calibrée = S BCG 1mg/ml



Incubation à 37 C –lecture au 28^{ème} et 42^{ème} j

T:témoin, INH:Isoniazide, RIF :Rifampicine, EMB: Ethambutol, SM: Streptomycine .



Bactec 960 MGIT



DELAIS DIAGNOSTIQUES

Culture LJ

ATB
Meth proportions

60-90j

Culture LJ

ATB
MGIT

45 j

Culture
MGIT

ATB
MGIT

15 j

XPRT
MTBDR

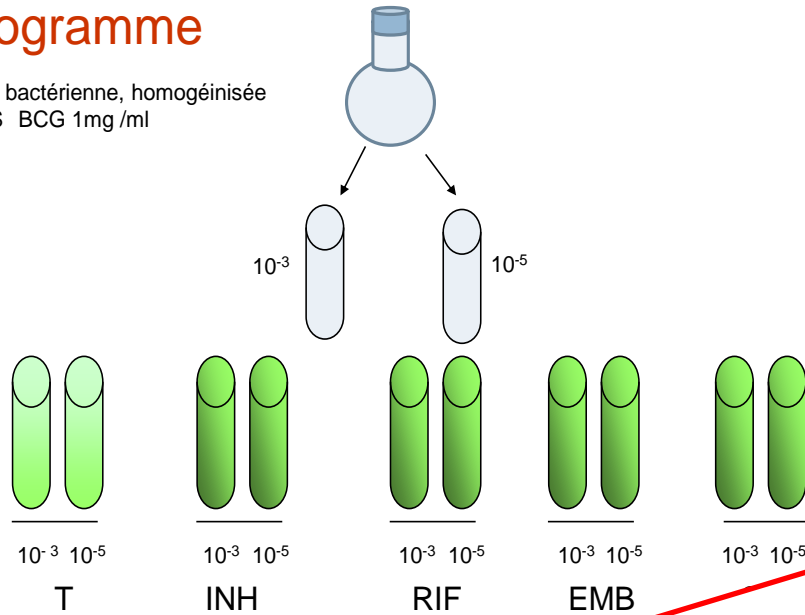
2-3 j

ANTIBIOGRAMME

Méthode des proportions/ LIQUIDE MGIT

Antibiogramme

suspension bactérienne, homogénéisée
Calibrée = S BCG 1mg/ml

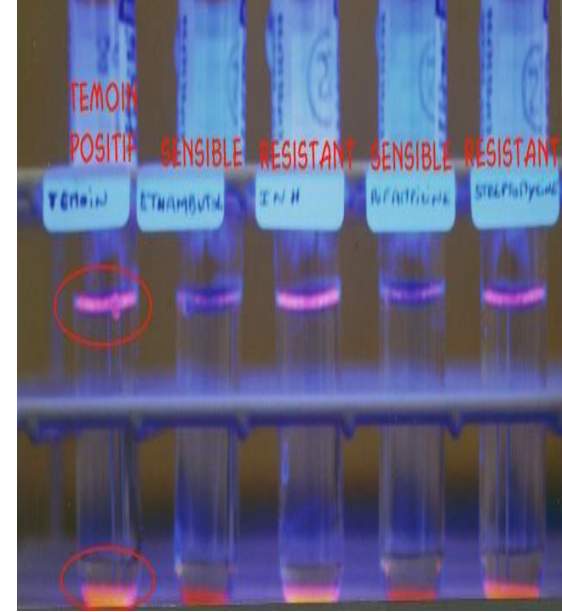


Incubation à 37 C –lecture

T:témoin, INH:Isoniazid

Rifampicine .

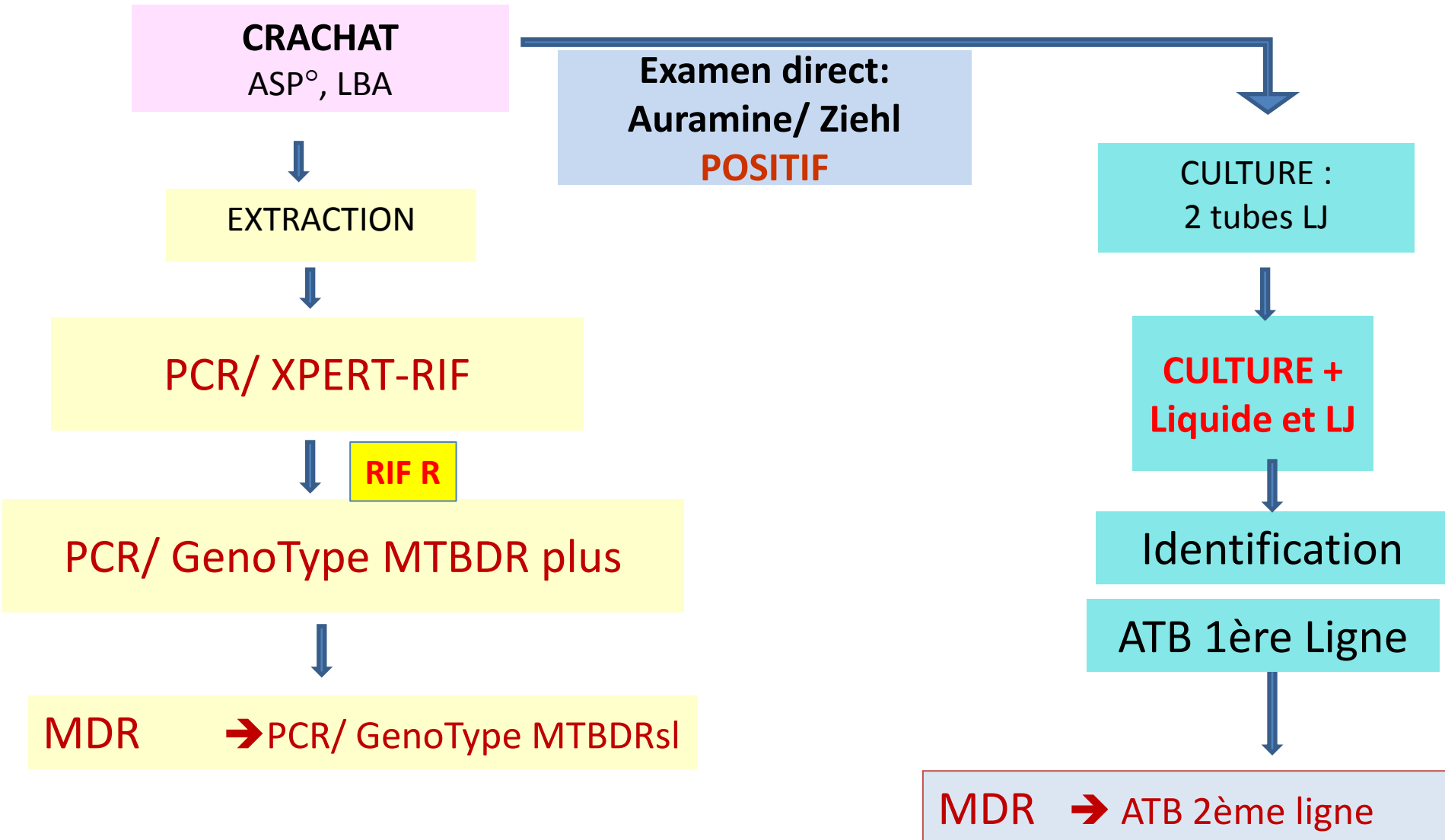
Conditions de sécurité +++



Bactec 960 MGIT



Suspicion de Tuberculose pulmonaire- MDR: démarche diagnostique



CONCLUSION

- La prévalence de la MDR-TBC reste relativement faible en Tunisie
- L'utilisation des tests moléculaires pour la détection rapide de la TB-MR est recommandée +++ pour toute suspicion de tuberculose résistante.
- Un système de surveillance continue est recommandé afin de suivre les différents profils de résistance, de diagnostiquer et confirmer les cas MDR et de guider leur traitement.
- La stratégie DOTS doit être renforcée afin de prévenir toute résistance aux anti-tuberculeux.