

# Faut-il encore avoir peur de la tuberculose en 2011?

JP Van Vooren

Clinique d'Immunodéficiences

CUB Hôpital Erasme

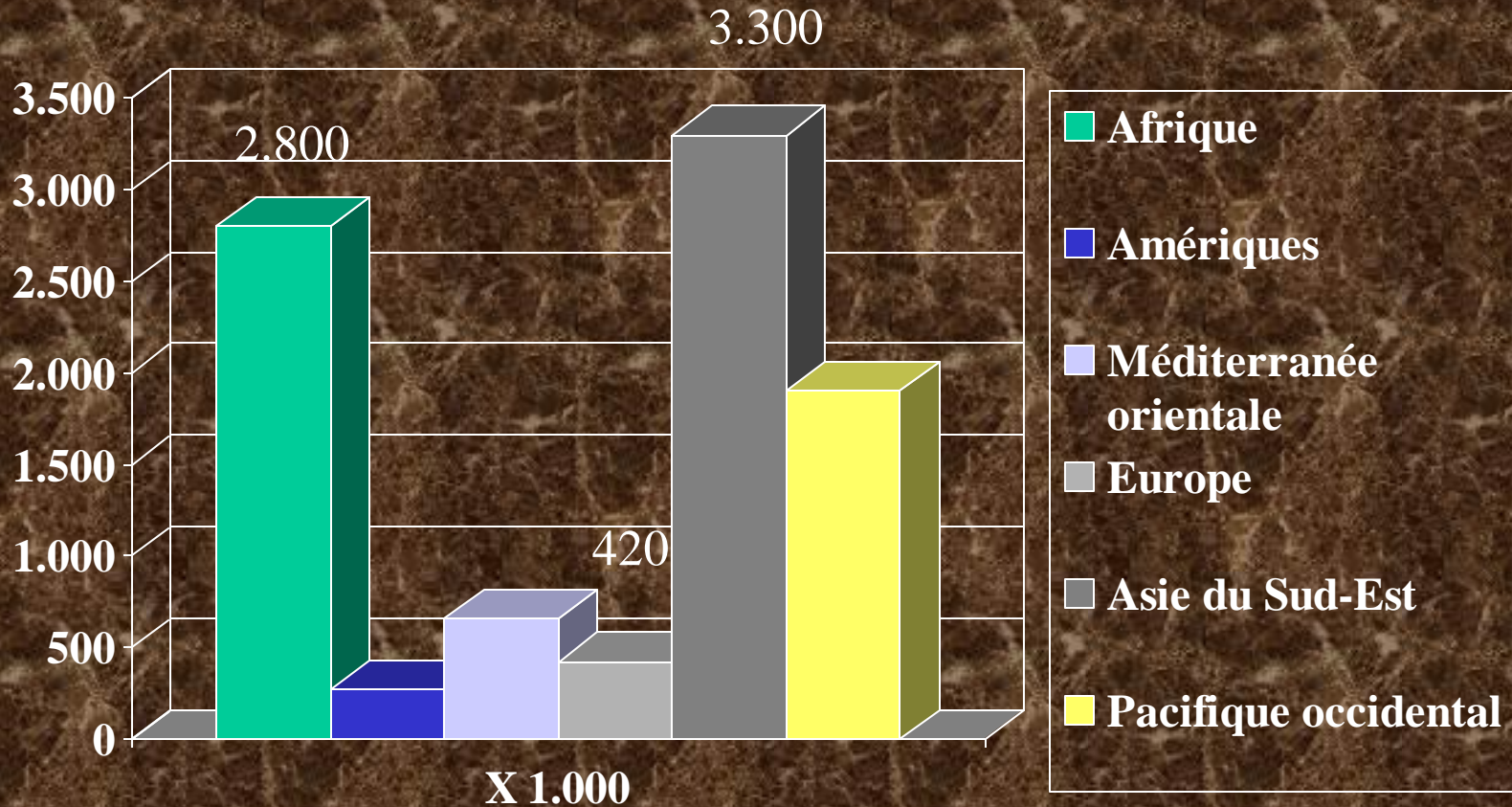
Président FARES

# 1900-2010 : Réduction puis stabilisation (augmentation) de l'incidence de la tuberculose dans le monde occidental



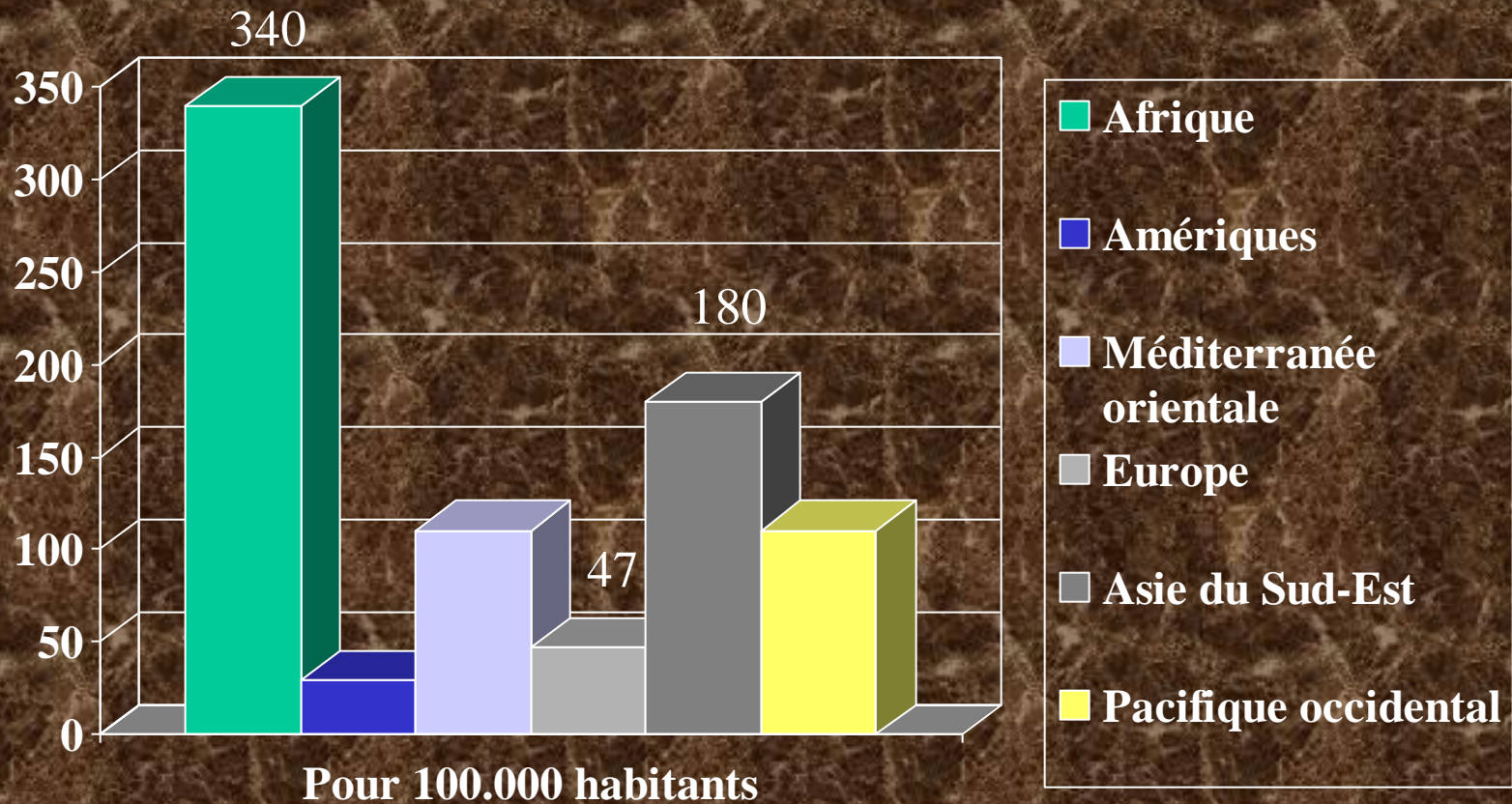
- Mondialisation : brassage de populations au départ de pays à forte endémie et notamment de l'ex-URSS, de l'Inde...
- Paupérisation de certains quartiers urbains
- SIDA
- Relâchement de la lutte anti-tuberculose

# Incidence : Nombres de cas (régions de l'OMS)



9.400.000 cas au total

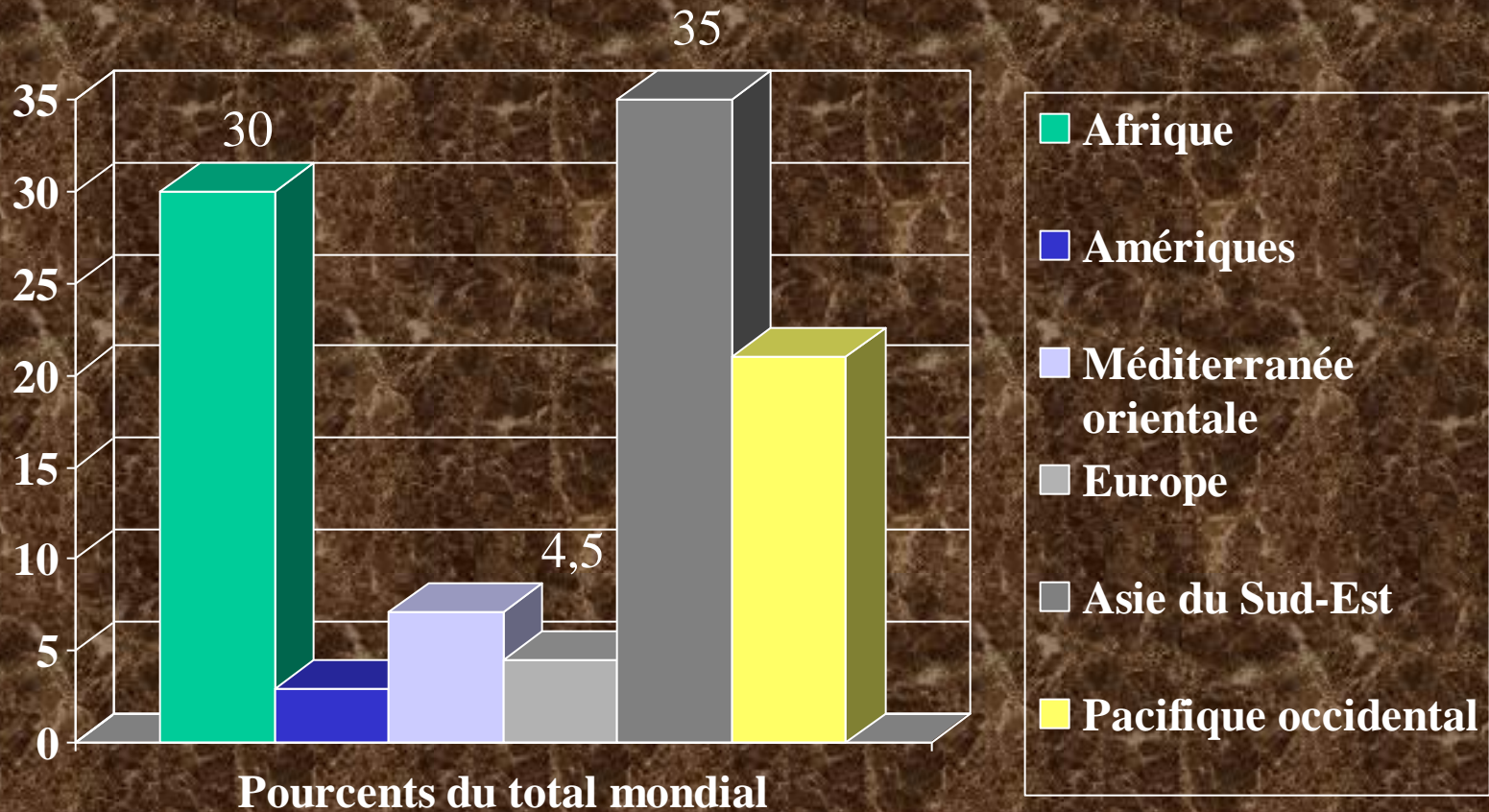
# Incidences (régions de l'OMS)



Incidence mondiale moyenne : 140

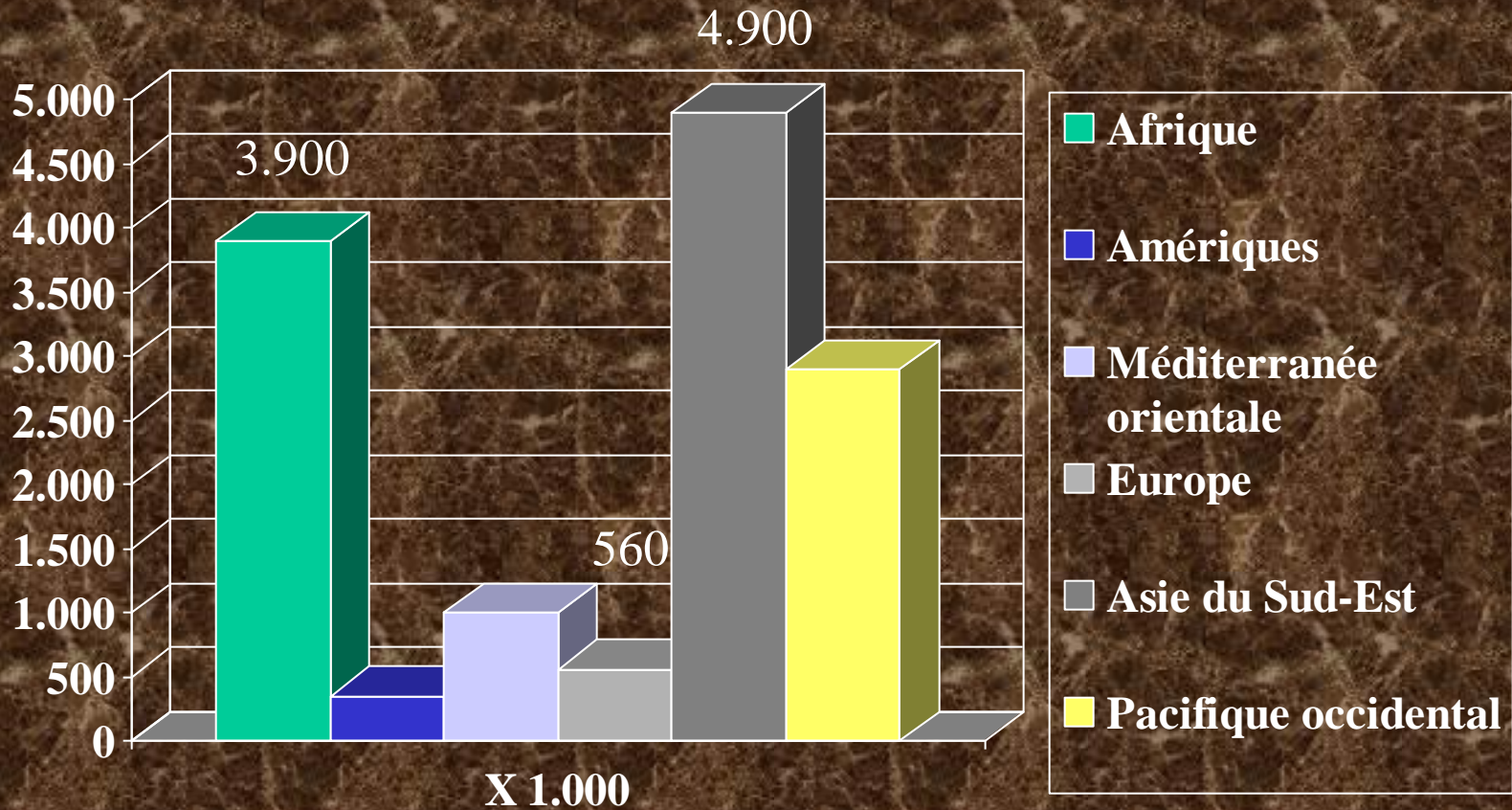


# Répartition des cas (régions de l'OMS)



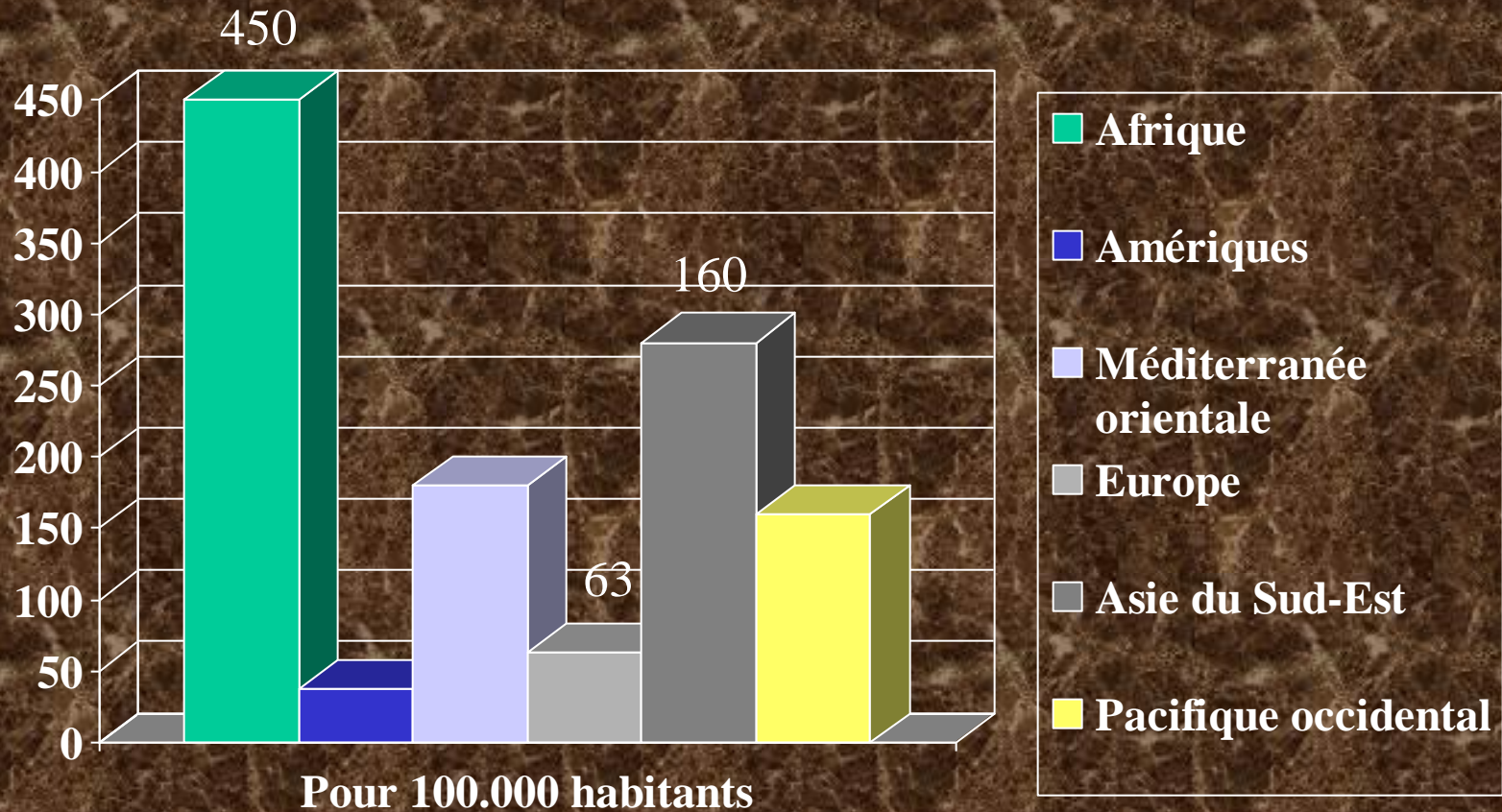
Ensemble du monde : 100%

# Prévalences : nombres de cas (régions de l'OMS)

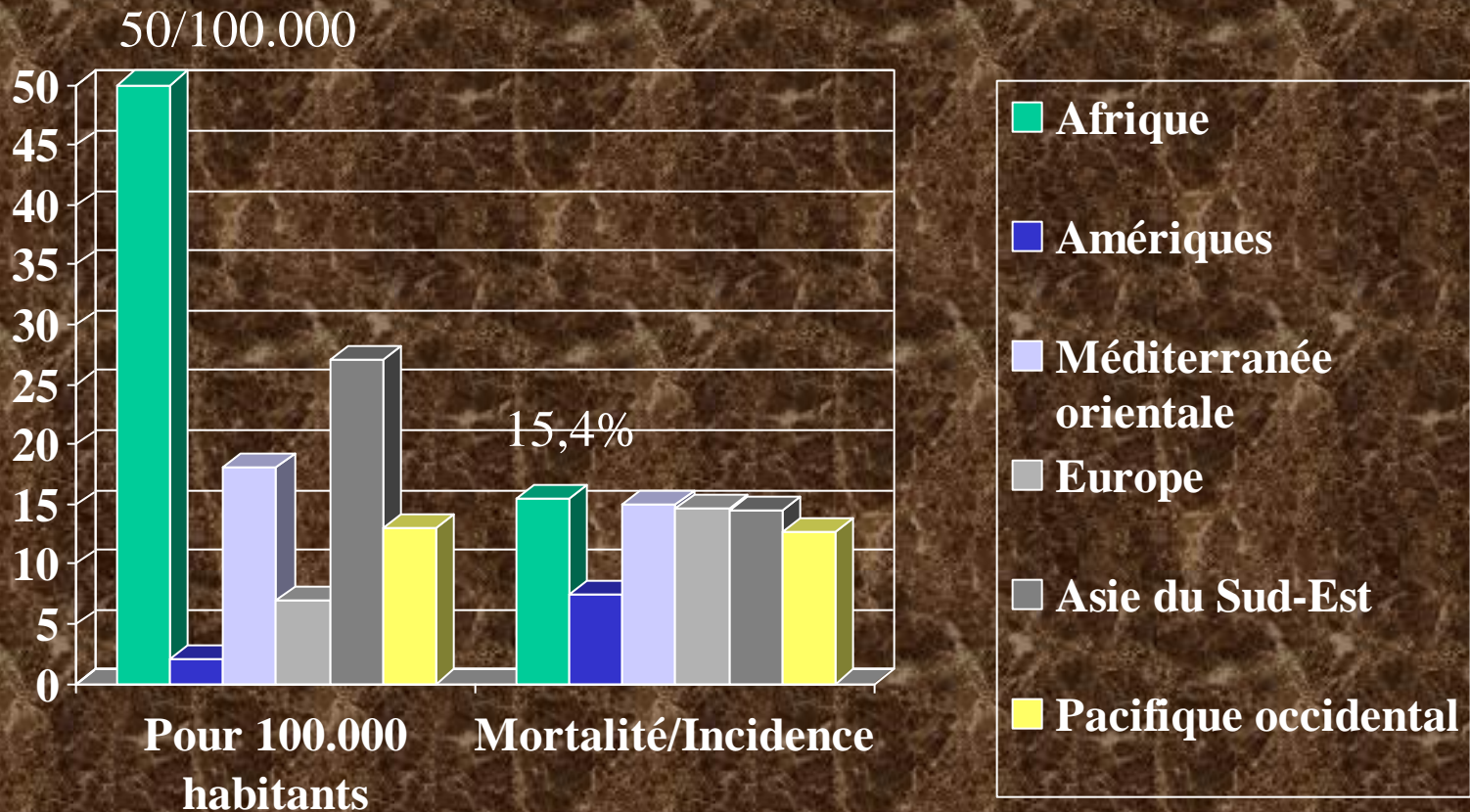


14.000.000 cas au total

# Prévalences (régions de l'OMS)



# Mortalités hors VIH (régions de l'OMS)





# La Tuberculose : Quelques Chiffres à retenir au niveau Mondial



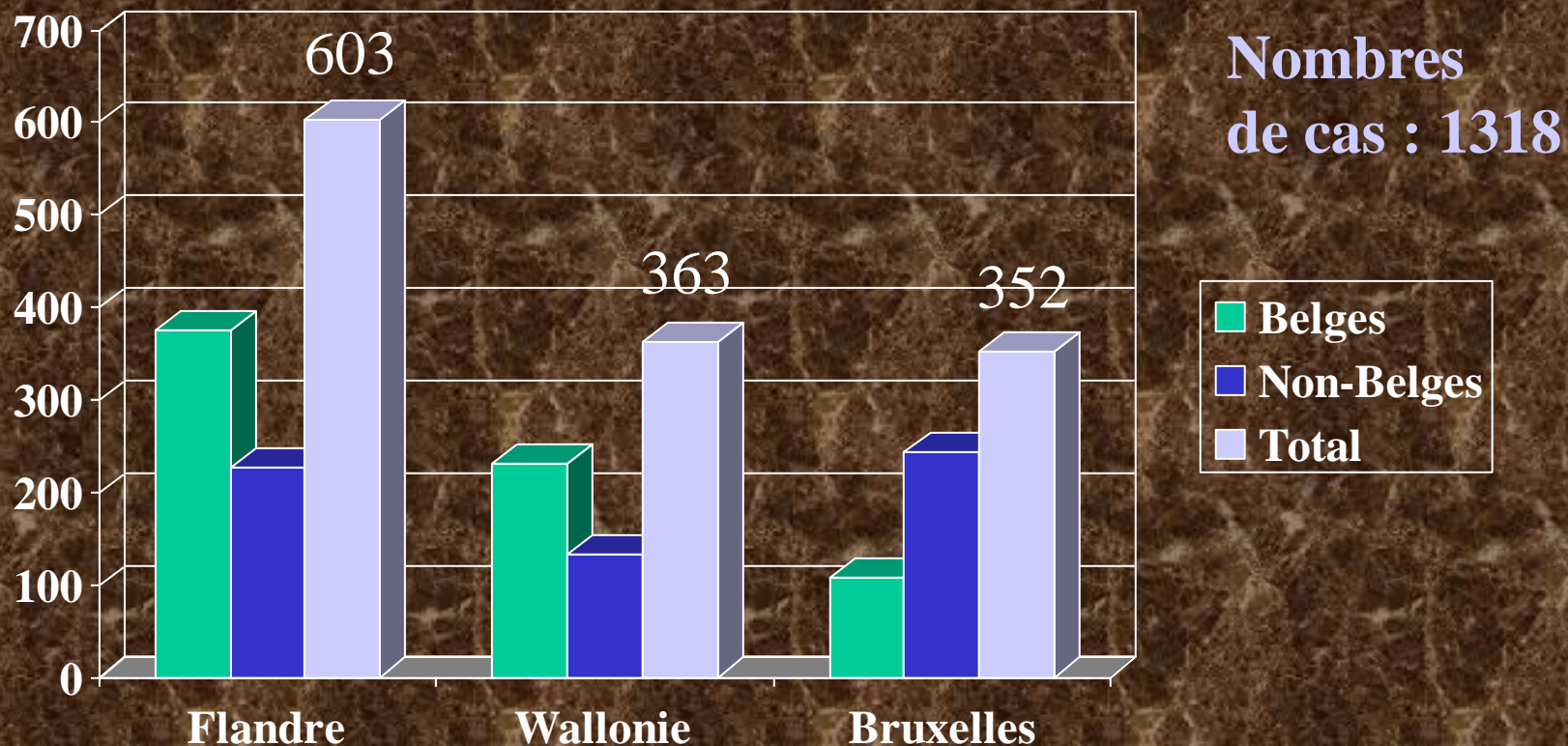
- 9.400.000 nouveaux cas en 2009 dont 1.100.000 vivant avec le VIH → 137 cas/100.000 (142 en 2.004)
- 1.700.000 décès en 2009 (chute de 35% du taux de mortalité global mais...)
- 380.000 décès de personnes vivant avec le VIH ... (37% co-traitées par antirétroviraux en 2.009)
- Globalement 87% de succès thérapeutiques

# La Tuberculose : Quelques Chiffres à retenir au niveau Mondial



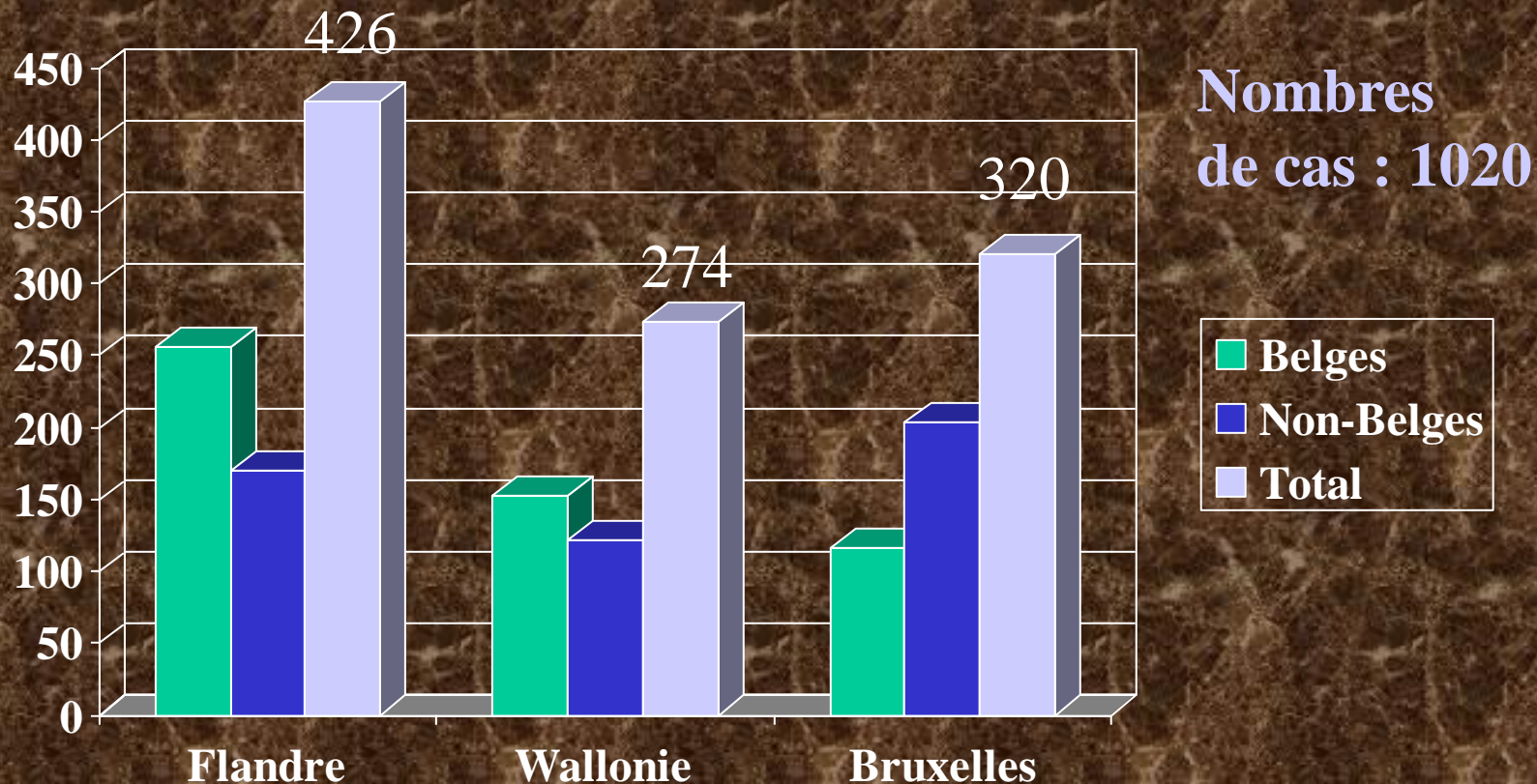
- Identification des germes, antibiogrammes et notifications requis vu...
- 440.000 cas (3,3%) de tuberculose Multirésistante (150.000 décès → 33%) en 2.008 (MR)
- Microépidémies au USA et en Europe il y a 18 ans dans les hôpitaux ← méconnaissance
- Aujourd'hui, augmentation constante des cas de MR en 2010 (28% en ex-URSS) → T ultrarésistante (XDR) dans 56 pays ←?

# Incidence de la tuberculose en Belgique dans les 3 régions (2001)



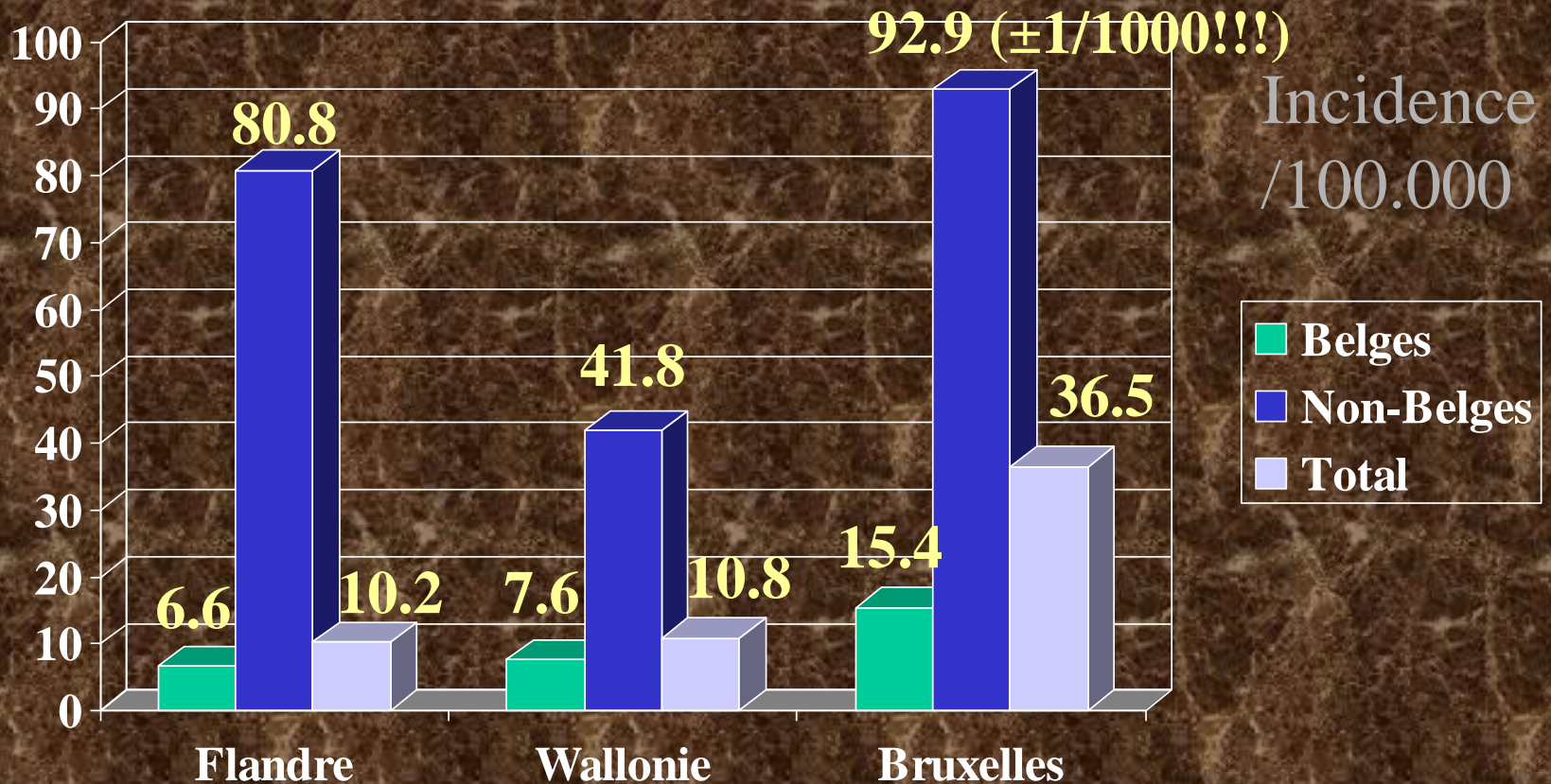


# Incidence de la tuberculose en Belgique dans les 3 régions (2009)

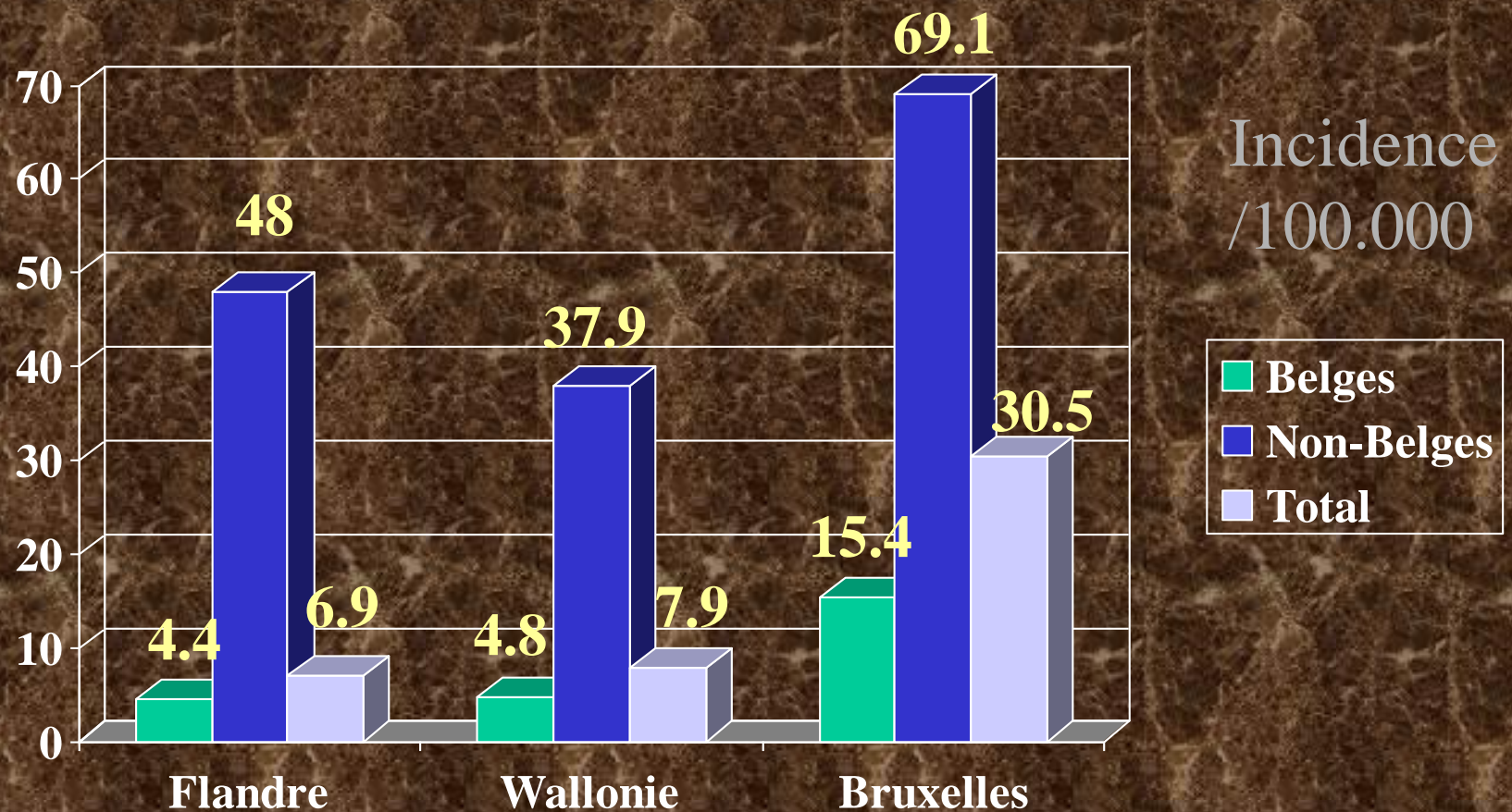




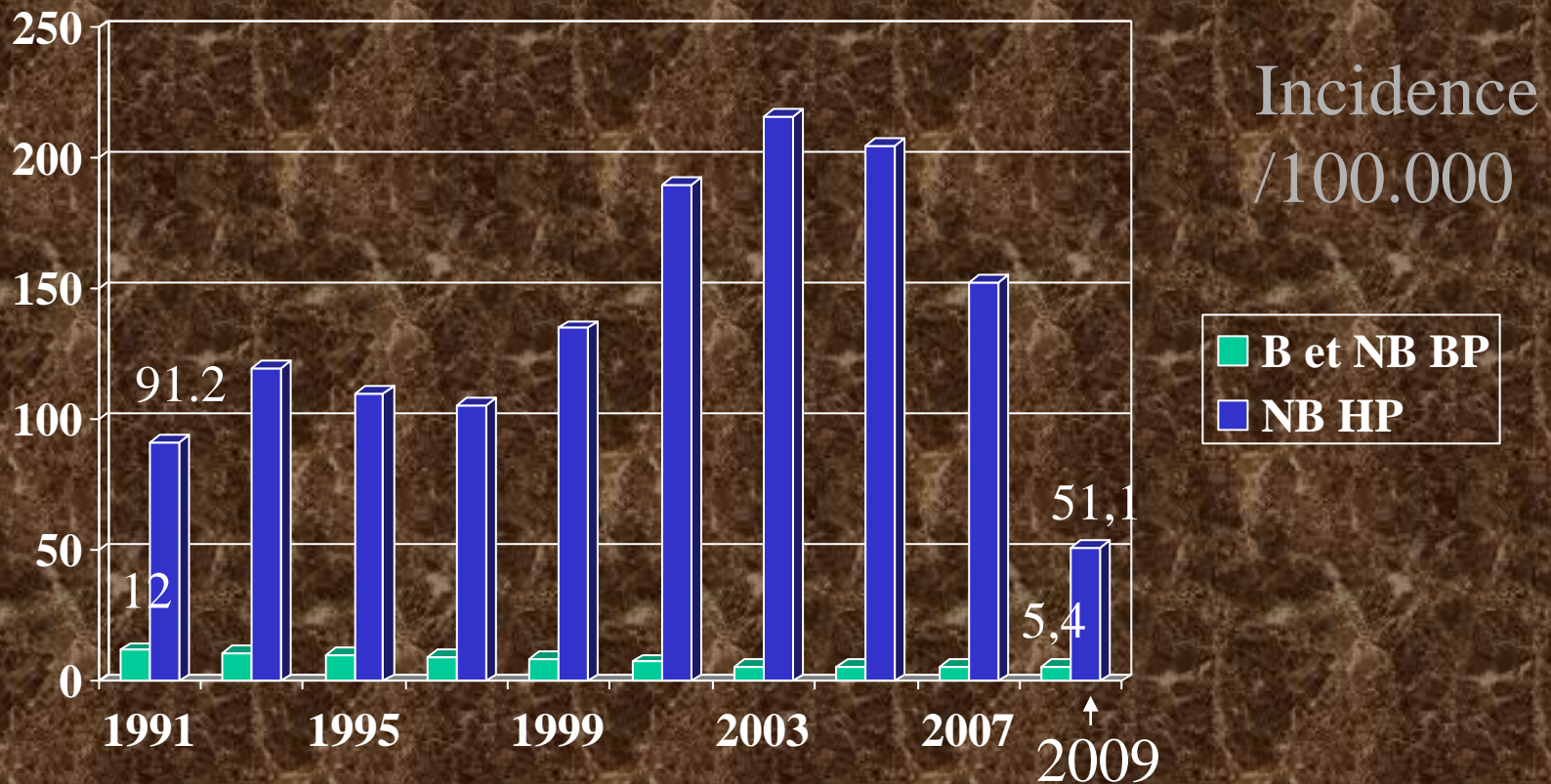
# Incidence de la tuberculose en Belgique dans les 3 régions (2001)



# Incidence de la tuberculose en Belgique dans les 3 régions (2009)

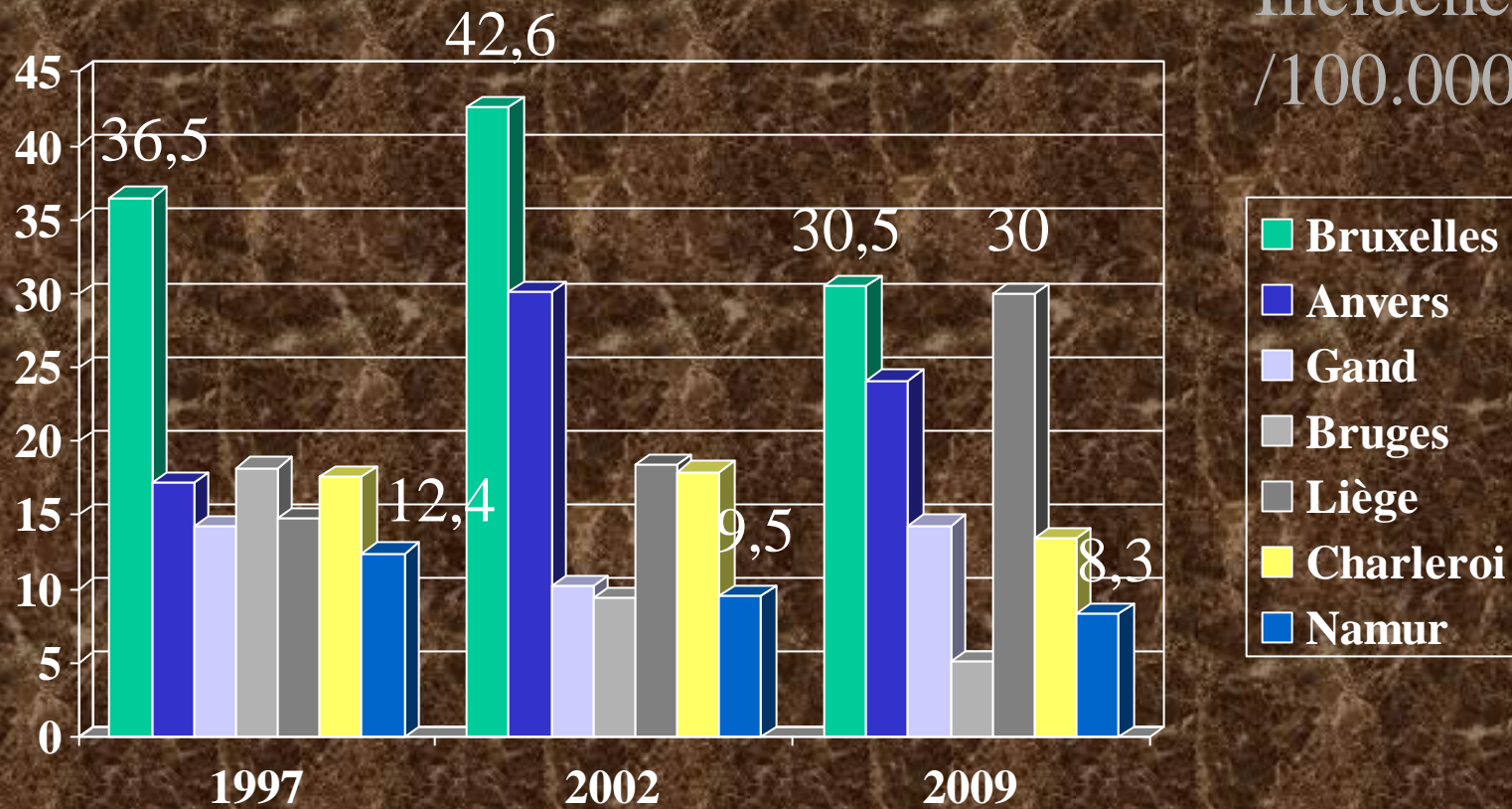


# L'évolution globale en fonction de l'origine des patients



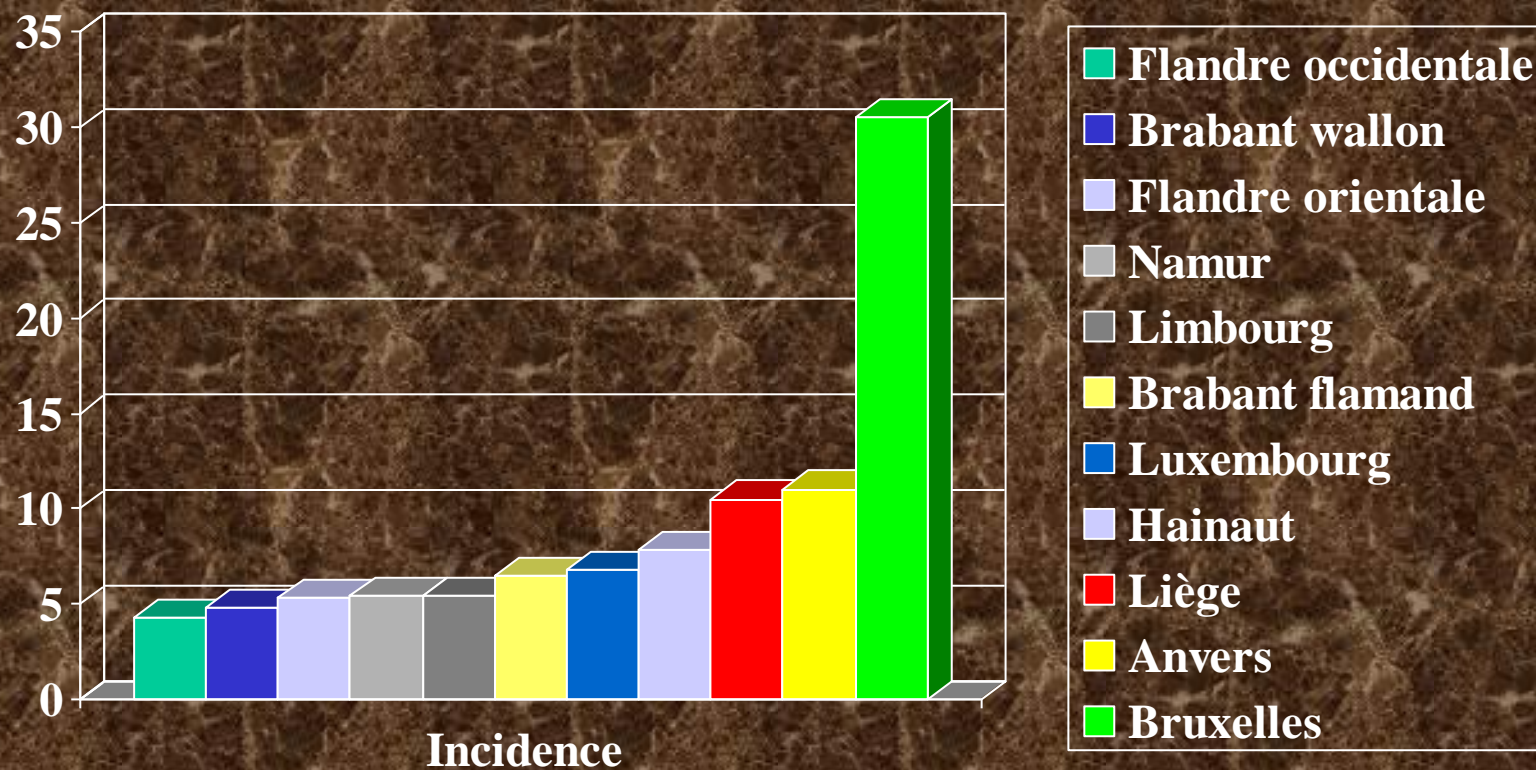
# L'évolution globale...

Incidence  
/100.000



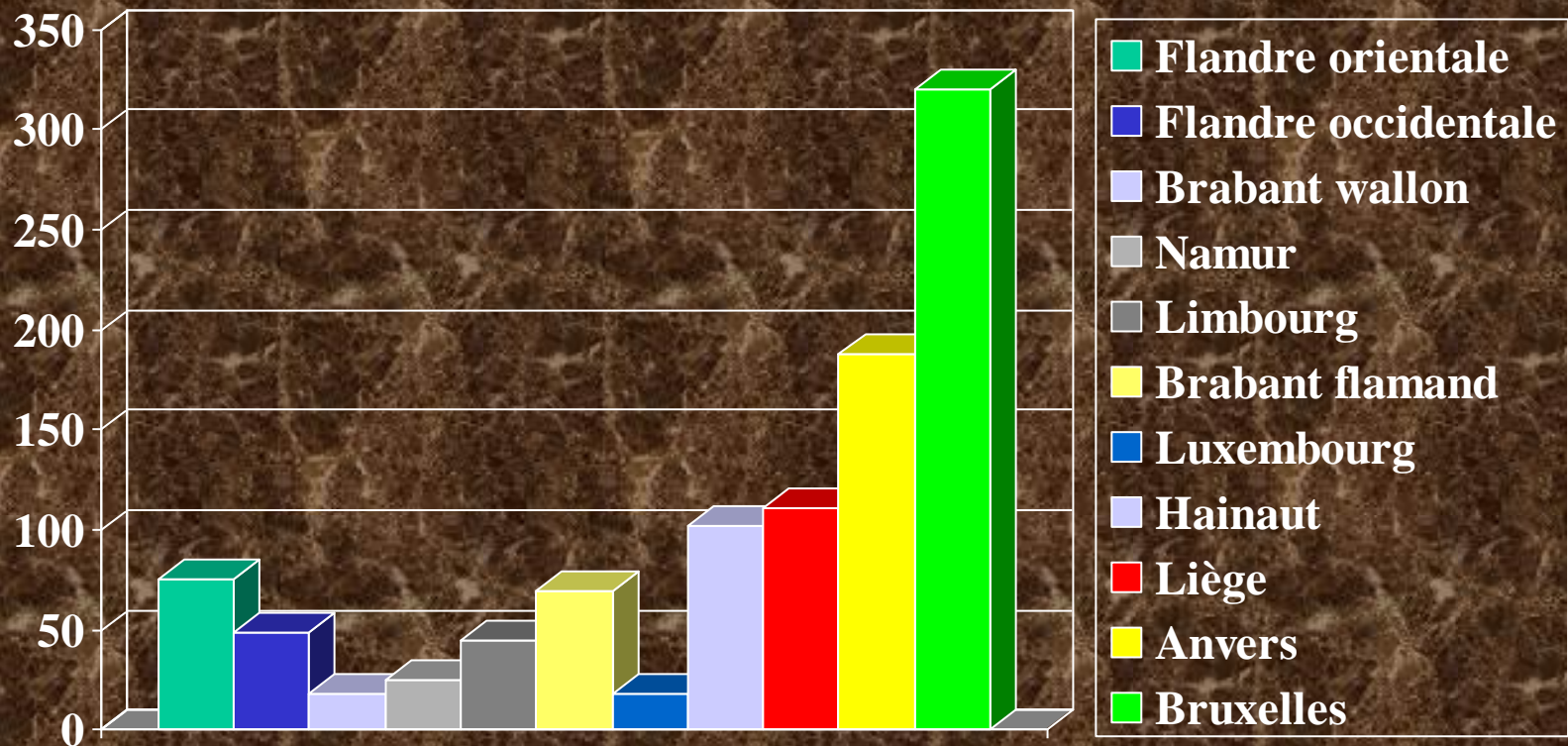


# Incidence de la tuberculose dans les provinces belges et à Bruxelles en 2009



Incidence par 100.000 habitants

# Nombre de cas de tuberculose dans chaque province et à Bruxelles en 2009



Nombre de cas

Groupes à risque / N et %	Bruxelles	R wallonne	R flamande
Prisonniers	9 (2,8%)	4 (1,5%)	9 (2,1%)
Demandeurs d'asile	27 (8,4%)	22 (8%)	33 (7,7%)
Illégaux	38 (11,9%)	7 (2,6%)	28 (6,6%)
Sans-abri	12 (3,8%)	2 (0,7%)	3 (0,7%)
Contacts de TBc (<2ans)	40 (12,5%)	33 (12%)	10 (2,3%)
Personnel médico-social	7 (2,2%)	7 (2,6%)	7 (1,6%)
Personnel au contact des Gr à risque	2 (0,6%)	7 (2,6%)	2 (0,5%)
<b>Total des situations</b>	<b>135</b>	<b>82</b>	<b>92</b>
<b>Total des patients</b>	<b>106</b>	<b>74</b>	<b>83</b>
<b>Total des TBc déclarées</b>	<b>320</b>	<b>274</b>	<b>426</b>
<b>% des TBc déclarées</b>	<b>33,1%</b>	<b>27%</b>	<b>19,5%</b>

Données 2009



Groupes à risque	N (%)	Bruxelles	R wallonne	R Flamande
VIH+		17 (5,3)	13 (4,7)	13 (3,1)
Insuffisance rénale		10 (3,1)	11 (4)	?
Immunodépression iatrogène/maladie		9 (2,8)	12 (4,4)	?
Pneumoconiose		3 (0,9)	12 (4,4)	2 (0,5)
Diabète 1		3 (0,9)	6 (2,2)	20 (4,7)
Toxicomanie IV		4 (1,3)	3 (1,1)	5 (1,2)
Alcoolisme chronique		16 (5)	22 (8)	17 (4)
Lésions fibrotiques RX		10 (3,1)	21 (7,7)	12 (2,8)
Dénutrition		29 (9,1)	38 (13,9)	?
Cancer tête/cou, leucémie, lymphome		5 (1,6)	7 (2,6)	?
Total des situations		106	145	69*
Total des patients		99	115	62*
Total des TBc déclarées		320	274	426
<b>% des TBc déclarées</b>		<b>33,1%</b>	<b>52,9%</b>	<b>14,6%*</b>



Localisations / Ages	0-14	15-44	45-64	>65	Total
Pulmonaires : 742	73,8%	69,8%	74,8%	77,3%	72,7%
Pleurales : 57	1,5%	7,1%	4,6%	4,3%	5,6%
Gangl intrath : 46	10,8%	4,5%	4,6%	2,4%	4,5%
Gangl extrath : 102	12,3%	12,7%	8,4%	4,3%	10%
Pott-ostéoart : 27	0,1%	2,2%	1,7%	5,8%	2,7%
Méninges, SNC : 4	0%	0,6%	1,9%	0,4%	0,4%
Urogénitales : 18	0%	0,8%	2,5%	3,9%	1,8%
Digestives : 8	0%	0,8%	1,3%	0,5%	0,8%
Disséminées : 2	1,5%	0,2%	0%	0%	0,2%
Autres : 14	0%	1,4%	1,7%	1,4%	1,4%
<b>Total :</b>	<b>65</b>	<b>510</b>	<b>238</b>	<b>207</b>	<b>1.020</b>

# Diagnostic?

- Signes cliniques peu spécifiques : fièvre, sudations nocturnes, toux, douleurs thoraciques, hémoptysies
- RX thorax (anciens clichés pour comparer?) : lésions cavitaires, condensations, aspects atypiques..., ganglionnaires, ... épanchements...
- CT scanner : Localisation des lésions, image miliaire, adénopathies. Evolution
- Autre imagerie selon localisation suspectée

# Le diagnostic est bactériologique

## Examen direct et culture

- Identification du germe et tests de sensibilité
- Biologie moléculaire
- 3 crachats, 3 matins consécutivement, pots stériles conservés à 2-8°C... idéalement
- Fibroscopie, tubages gastriques, induction d'expectorations
- Ponctions, biopsies, éventuellement sous échographie
- « Autres » prélèvements selon l'organe suspect d'être atteint.



# La sensibilité des BK

- Milieux de culture liquides ou solides
- 1%? Ou technique des proportions (Canetti)
- Biologie moléculaire
- Laboratoire de référence?  
Confirmation par différentes techniques, contaminations?
- Démarche en 2 temps sauf urgence : plusieurs semaines ou mois
- Mono-R, poly-R, multi-R, XDR





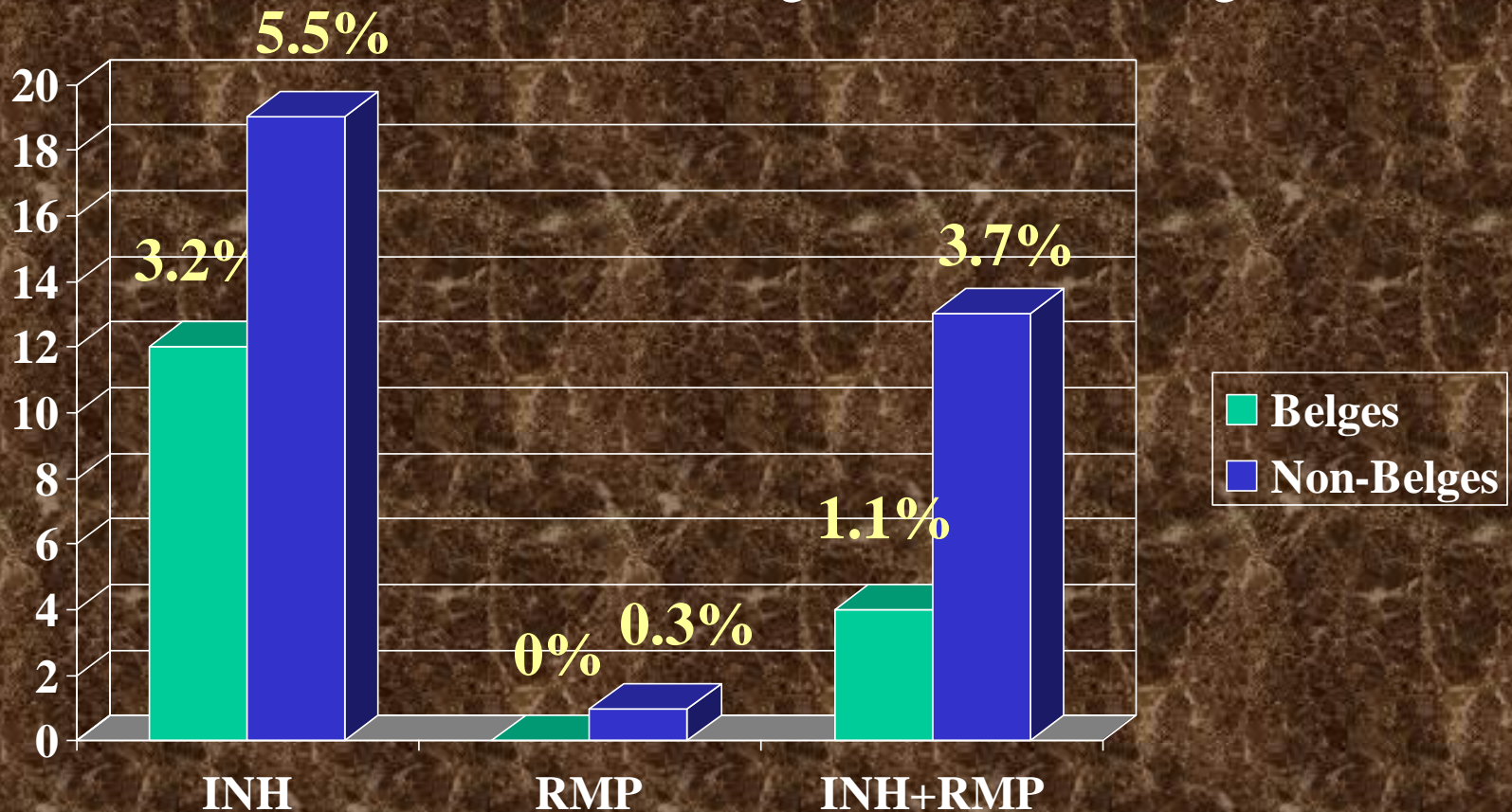
# Evolution des résistances en Belgique

Années	Cas testés par antibiogramme	Résistances			
		INH		Rif	
	N	N	(%)	N	(%)
1995	763	32	(4.2)	14	(1.8)
1996	750	47	(6.3)	21	(2.8)
1997	791	84	(10.6)	19	(2.4)
1998	834	65	(7.8)	16	(1.9)
1999	894	68	(7.6)	23	(2.6)
2000	730	47	(6.4)	14	(1.9)
2001	723	31	(4.3)	17	(2.5)
...	...	...	...	...	...
2009	774	37	(4.8)	12	(1.6)

# Les résistances parmi les cas de tuberculose en 2001

723 cas testés

376 Belges - 347 non-Belges



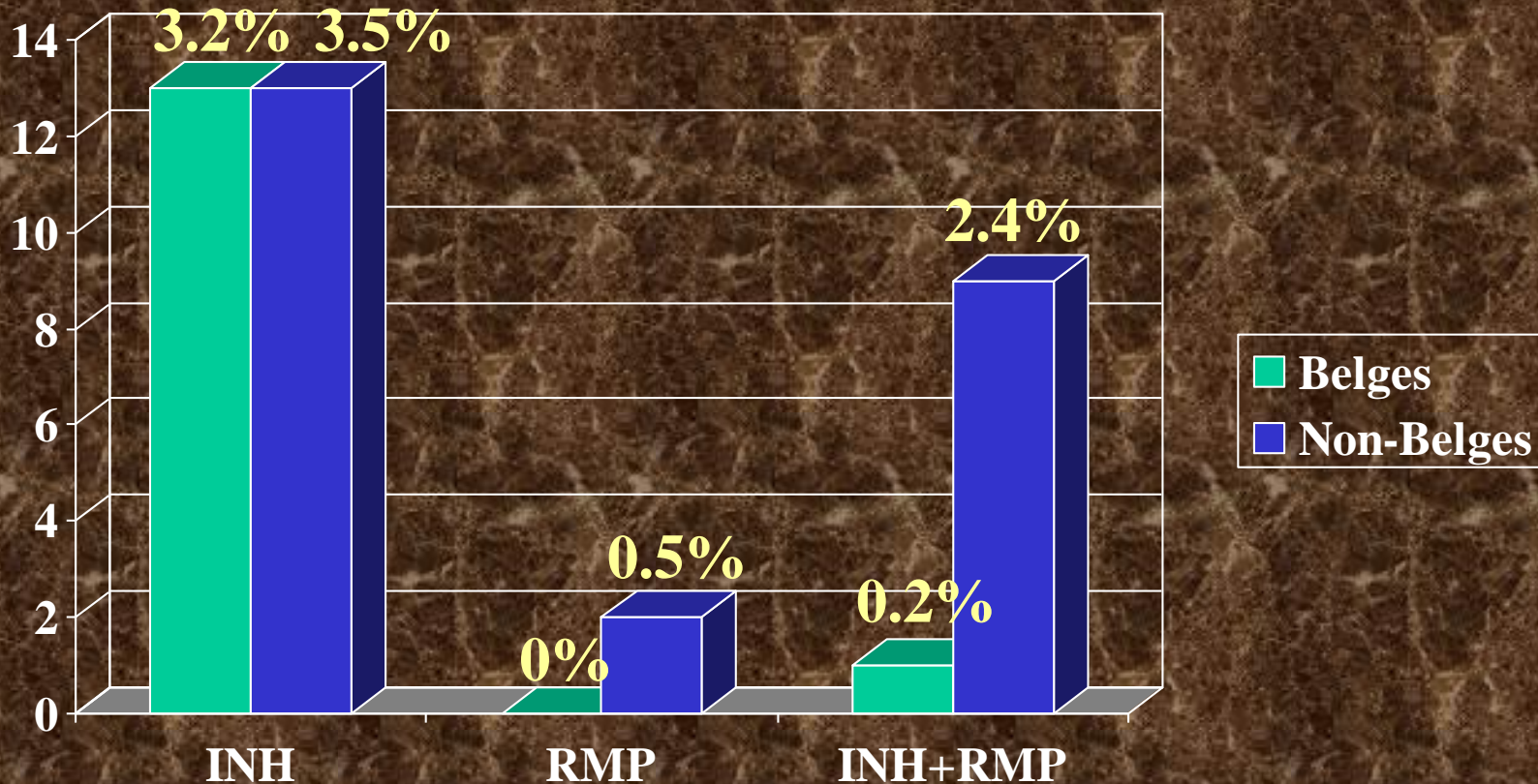
# Les résistances parmi les cas de tuberculose en 2009

Pour rappel :

3,3% de MR  
dans le  
monde en  
2.008

774 cas testés

403 Belges - 371 non-Belges



# Résistance des BK : Comment, Pourquoi et Quand?





# Les mutations

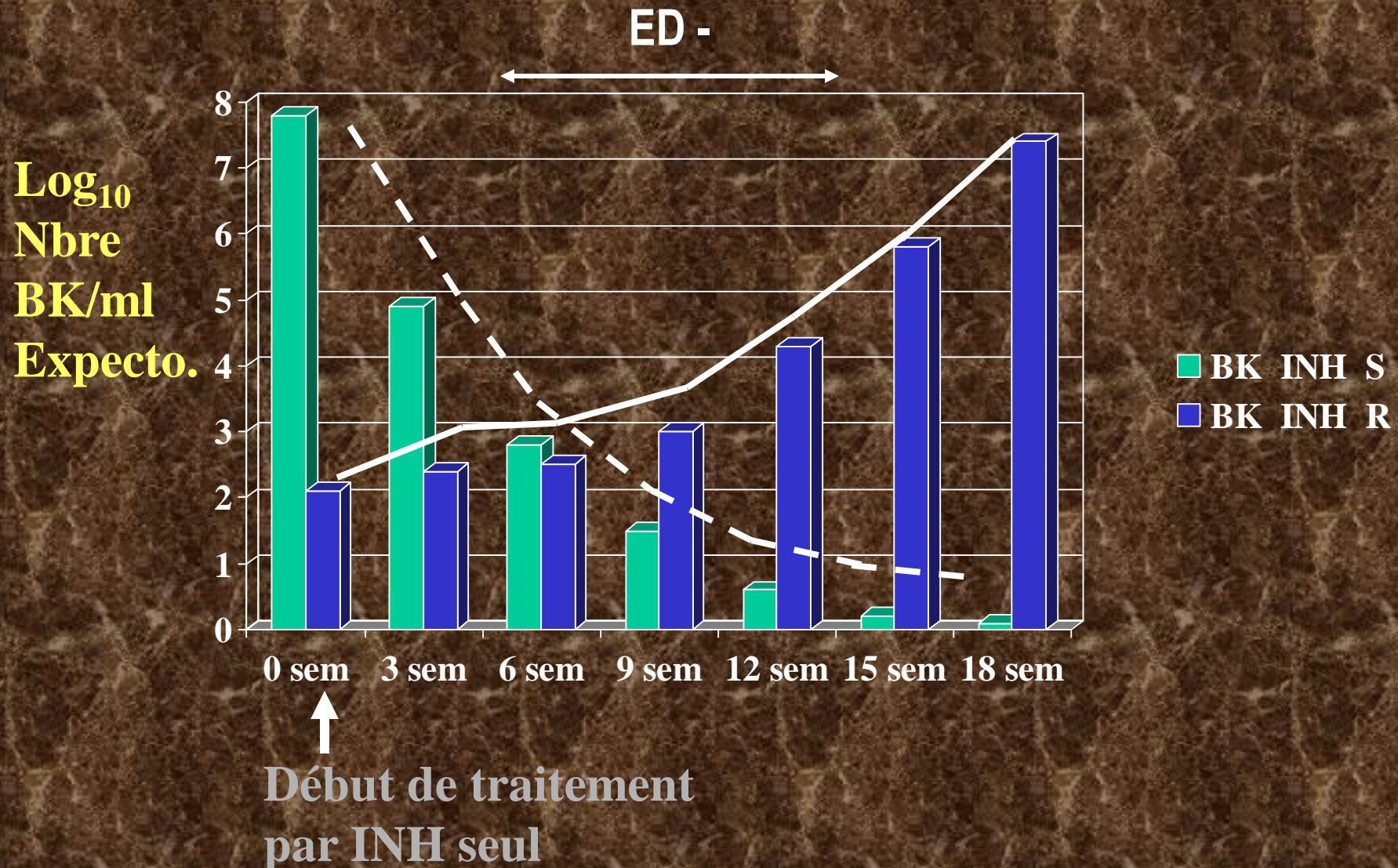
- Non-liées à la présence des antimycobactériens (spontanées)
- Indépendantes les unes des autres

INH	RMP	PZA	EMB	QU
$10^{-5}$ - $10^{-6}$	$10^{-8}$	$10^{-4}$	$10^{-3}$	$10^{-7}$ - $10^{-8}$
Fréquence des mutations/ Nombre de divisions				

⇒ INH et RMP :  $10^{-13}$ ,  $10^{-14}$



# Phénomène « Fall and rise »

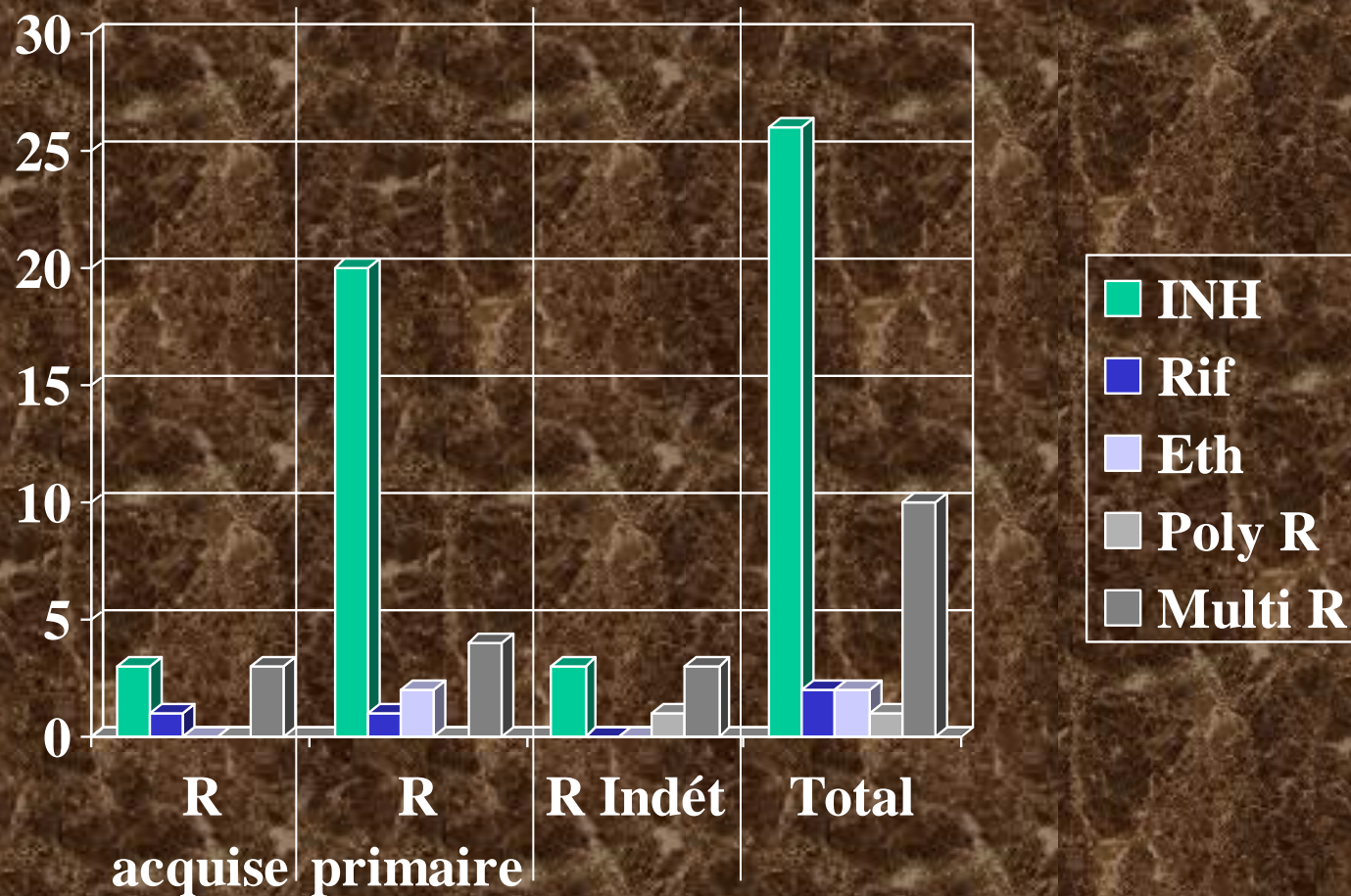


# Les modalités de sélection de mutants résistants

- Régimes thérapeutiques inadéquats
- Adhésions thérapeutiques déficientes
- Malabsorptions ou interactions médicamenteuses
- Préparations médicamenteuses génériques inactives (RMP) distribuées dans le Tiers-Monde



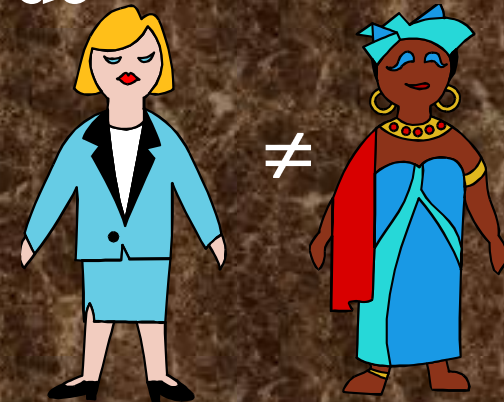
# Résistances primaires et acquises en Belgique (2009)





# Quand faut-il envisager une multi(résistance)?

- Pas de suspicion : Autochtones traités pour la première fois et sans contact avec MR
- Faible suspicion : Autochtones ayant séjourné ou Allochtones provenant de régions où la prévalence des MR est élevée (premier traitement)



# Quand faut-il envisager une multi(résistance)?

- Forte suspicion :
  - 💣 Récidive en cas de traitement antérieur (contenant de la RMP ou mal suivi)
  - 💣 Contacts avec une source MR
  - 💣 Cultures + sous traitement après 4 mois



# Traitements empiriques

- Pas de suspicion ou suspicion de MR faible
  - ⇒ 4 drogues au départ
  - ⇒ Adaptation selon l'antibiogramme
- Forte Suspicion de MR
  - ⇒ 5 drogues au départ
  - ⇒ Correction selon l'antibiogramme
  - ou
  - ⇒ Prescription selon l'antibiogramme du BK du patient source de contamination

# Schémas conseillés

Pas de données ou risque faible	Phase initiale	Phase de continuation	Durée
Quatre molécules	PZA + INH + RIF + ETH	INH + RIF	6 mois*

\*6 mois si PZA dans phase initiale, 9 ou 12 mois si T osseuse

Phase de continuation : Antibiogramme confirmé



# Schémas conseillés

Pas de données mais risque élevé	Phase initiale	Phase de continuation	Durée
Cinq molécules	PZA + INH + RIF + ETH + Q (AMK?)	INH + RIF	6 mois*

\*6 mois si PZA dans phase initiale, 9 ou 12 mois si T osseuse

Phase de continuation : Antibiogramme : R non-confirmées

# Schémas conseillés

Résistances connues	Phase initiale	Phase de continuation	Durée
INH + RMP + EMB + «X» prouvées	PZA + Q + AMK + TA + CYC + «Y» <b>Chirurgie?</b>	PZA+ FQ + TA + CYC + «Y» ou selon tolérance	24 mois

Y : Linezolide, Capréomycine, Rifabutine, PAS, Clofazimine...

Phase de continuation : Antibiogramme confirmé,  
3 Molécules actives au départ,  
6 examens directs négatifs

# Surveillance du traitement

- Examens physique, psychologique, biologiques, ORL... et
- DOT ?
  - USA : prisons...
  - Programmes en Afrique...
- Moyens financiers?
- DOTS

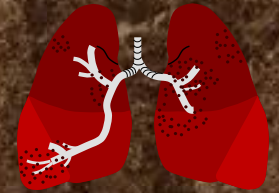


# BELTA TB-net (FARES-VRGT)

- AR 10 mars 2005 – opérationnel en janvier 2006
- Objectif : fournir un traitement adéquat même si pas de couverture sociale et/ou si Bacille multirésistant
- Financement par l'INAMI
- BElgian Lung and Tuberculosis Association (Fonds contre la tuberculose et les maladies respiratoires)
- Dr Ghido Groenen : 02/510.60.97
- <http://www.belta.be>



# Suivi bactériologique, isolement, hospitalisation?



- Le BK est aérosolisé. Les particules restent en suspension. L'air est contaminé
- Les formes respiratoires sont contagieuses... → contrôles bactériologiques
- Danger pour les patients immunodéprimés à l'hôpital
- Contamination de l'entourage avant traitement
- Précautions plus strictes prises si le germe est MR, pour les enfants et les sujets à risque
- Retour à domicile >< Reprise de travail

# Dépistage et prise en charge de la primo-infection tuberculeuse (?) et des contacts

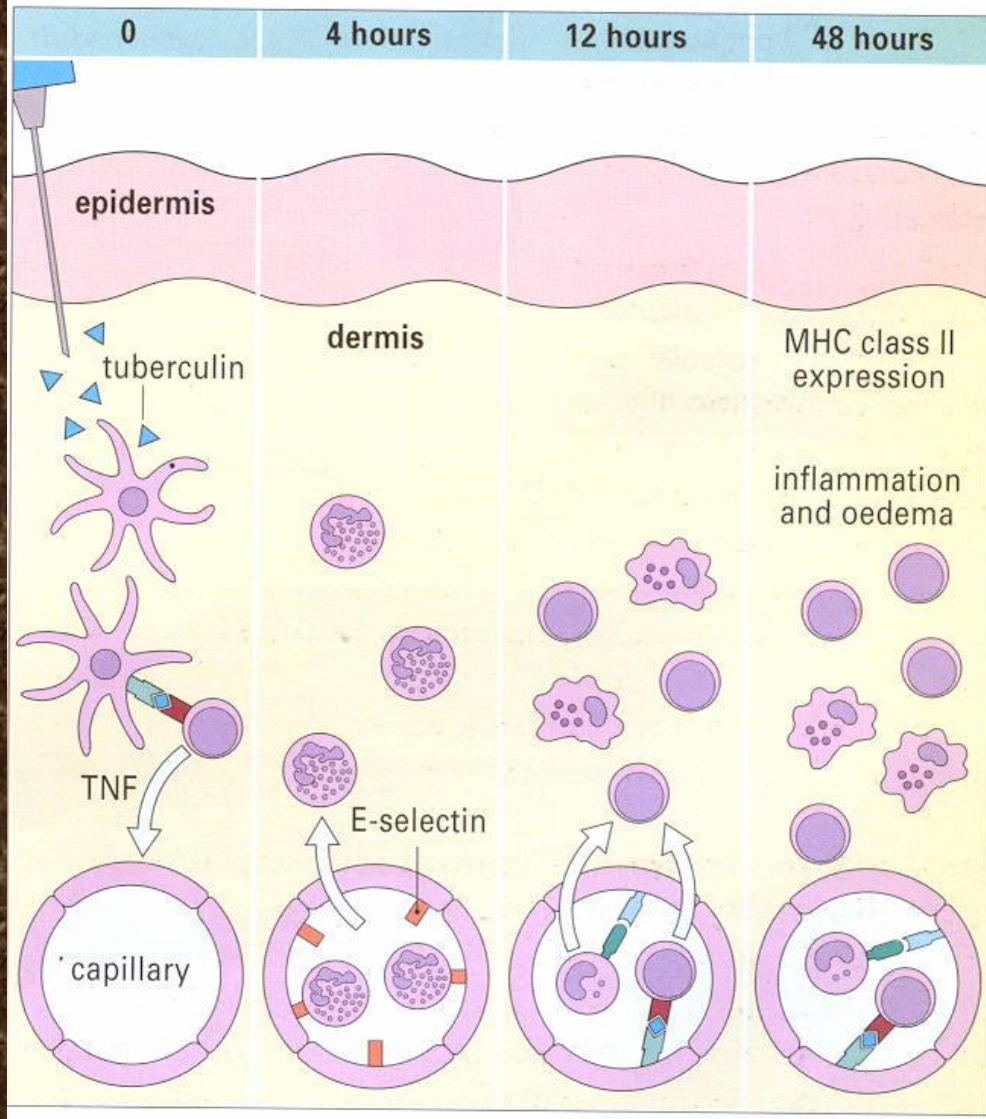
- Clinique suggestive : bilan radiologique, sanguin et bactériologique requis. Traitement spécifique de préférence après mise en évidence de BAAR (ED) ou de *M. tuberculosis* (culture)
- Contact : ID puis RX si le test est positif. Contrôle éventuel après 8 semaines
- Groupes à risque : (ID puis) RX

# L'hypersensibilité retardée

- L'intradermoréaction à la tuberculine
- (le monovac®)
- La PPD RT23 2 UI (10 UI, 250 UI).
- Variabilité des résultats liée à la technique (15%) et à la lecture (15%)
- Anergie...
- Répétition et effet « booster »
- Induration (Types I à IV) après 72 heures (ou... plus tard)



# Tuberculin-type hypersensitivity





# Valeurs prédictives positives calculées en fonction des...

Prévalences locales et des... spécificités attribuées

**0.95**

**0.99**

90

0.99

0.999

**50**

**0.95**

**0.99**

25

0.86

0.97

10

0.67

0.91

**5**

**0.50**

**0.83**

1

0.16

0.49

0.1

0.03

0.10

0.01

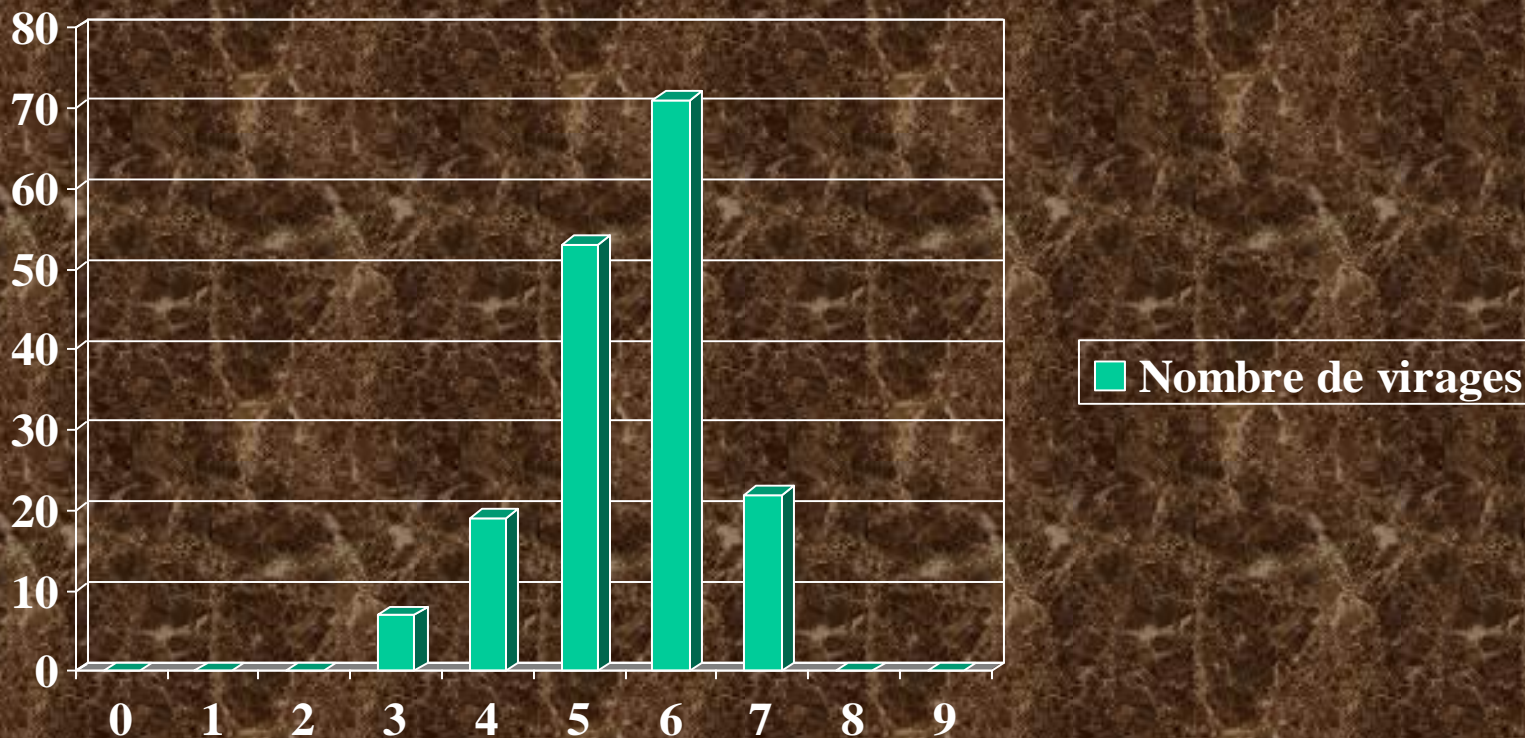
0.002

0.09

NB : La sensibilité du test est supposée = 100%

# Contact – Virage : Quel délai

Synthèse de 2 études réalisées en 1948 et en 1954



**172 personnes contaminées et testées 1X/semaine**

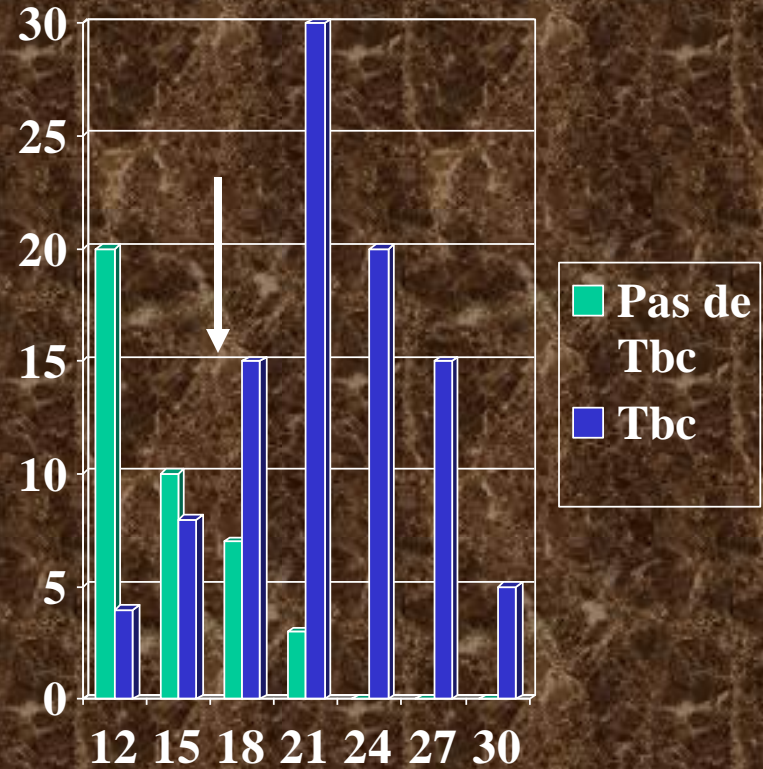
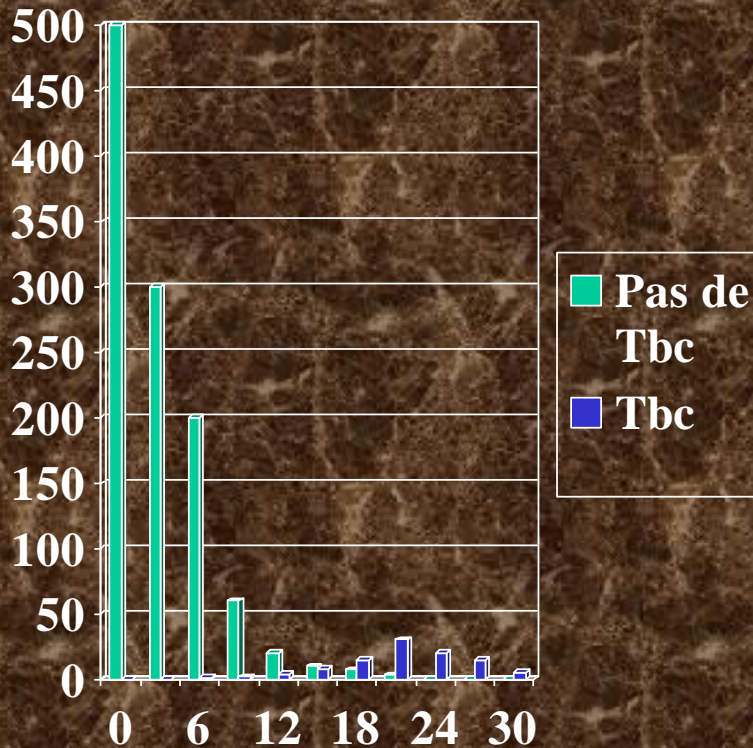
# Faux négatifs de l'intradermoréaction

Immunodépressions – Anergies  
spécifiques ou non

- Sarcoidose
- Vaccinations
- Viroses : rougeole, HBV, EBV, CMV, VIH...
- Age, malnutrition
- Tuberculose active!!!

# Comment déterminer un seuil de positivité?

Seuil : 17mm

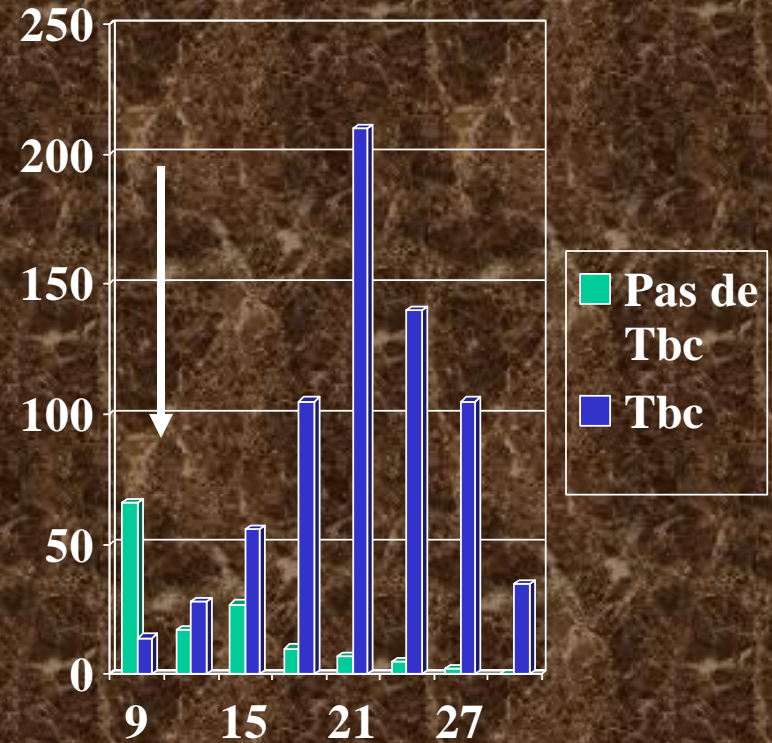
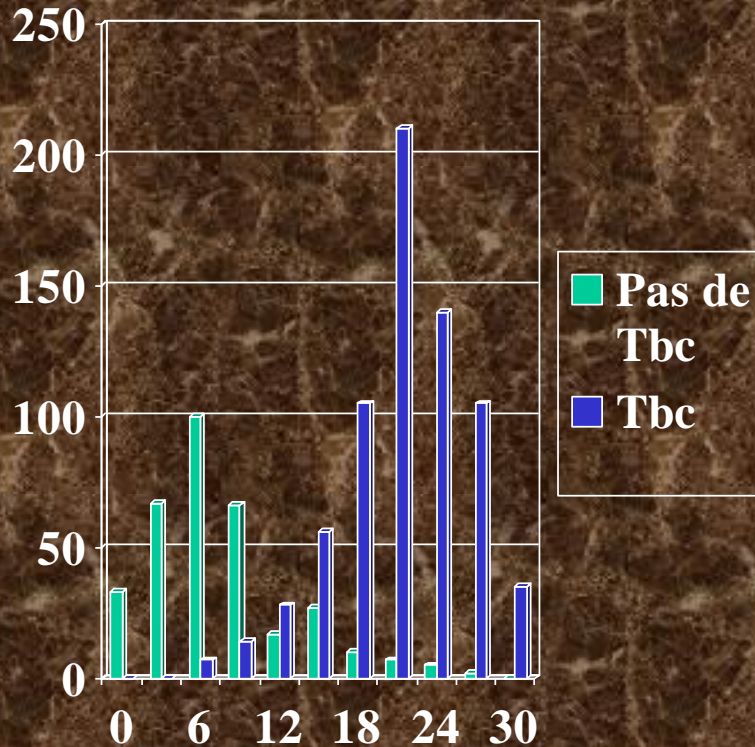


Belgique (Natifs) : prévalence faible de la Tbc



# Comment déterminer un seuil de positivité?

Seuil : 10mm



Afrique centrale, Inde, Pakistan... : prévalence Tbc élevée

# Critères de positivité de l'ID en Belgique

- 0 à 5 mm : Négatif ou VIH...
- 6 à 9 mm : Négatif sauf jeunes enfants, contacts étroits, VIH...
- 10 à 16 mm : Douteux sauf idem 6 à 9 mm et immigrés, sans-abri...
- 17 mm et plus : positif

# Pourquoi dépister les sujets-contact de patients tuberculeux et les primo-infections? Pour les traiter...

- Risque « standard » de réactivation : 5% en 2 ans puis 5% pour le reste de la vie
- Risque plus élevé si immunodépression, facteurs généraux multiples... âge (très jeunes et vieux...)

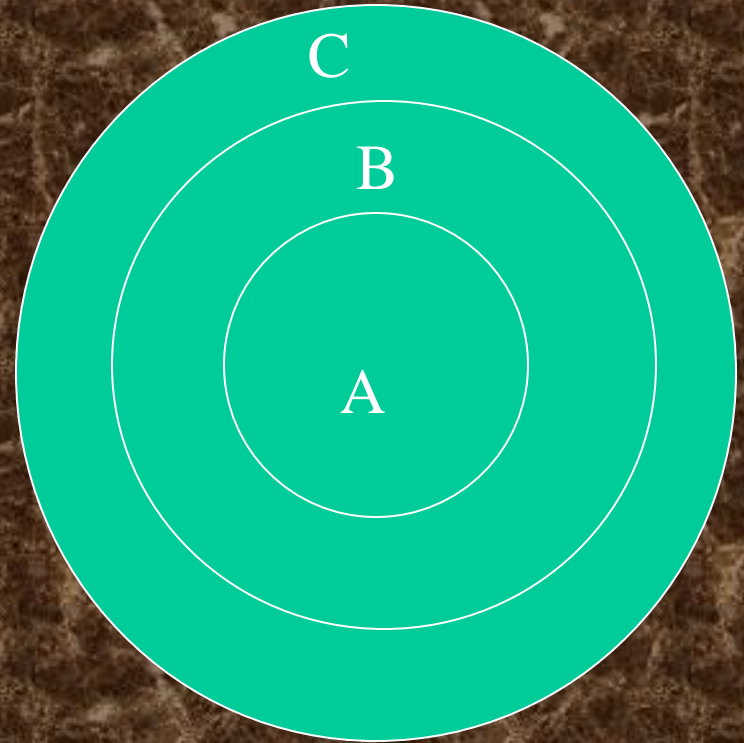
Et ensuite ? Que faire du résultat s'il est interprété positif?

**INH 9 mois ou INH+RIF ou selon BK source...** en cas de...

virages, risques de réactivations en tenant compte de la toxicité potentielle des inhérents traitements...

# Dépistage dans l'entourage

- Intradermoréaction?
- Méthode des cercles concentriques reposant sur l'analyse microbiologique réalisée au départ du « cas source »

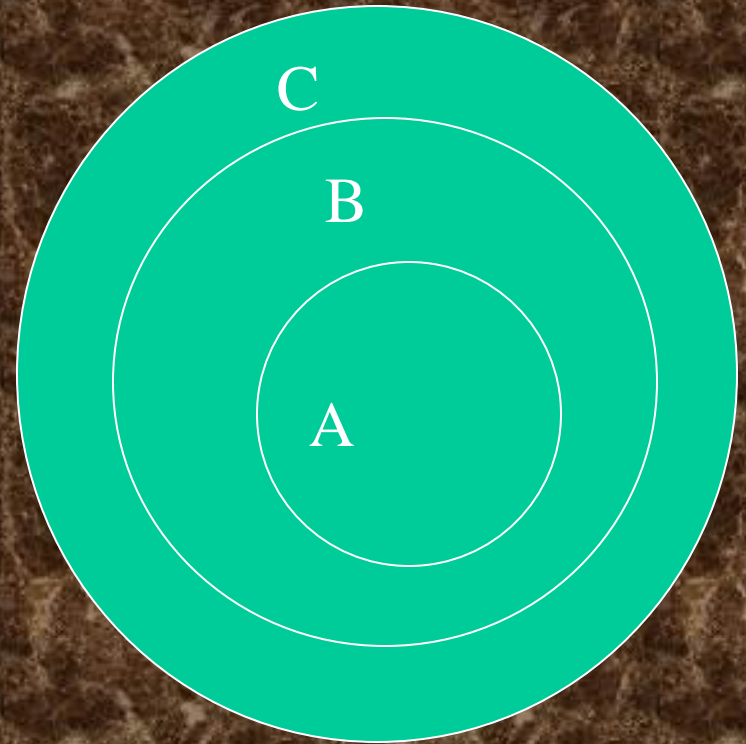


- A. Contacts vivant sous le même toit
- B. Collègues de bureau, camarades de classe à l'école
- C. Rencontres occasionnelles, club de sport...



# Dépistage dans l'entourage

- ED positif : Dépistage dans les cercles A et B
- ED négatif, culture positive : Dépistage dans le cercle A
- Extension au cercle suivant en cas de dépistage positif dans les premiers testés



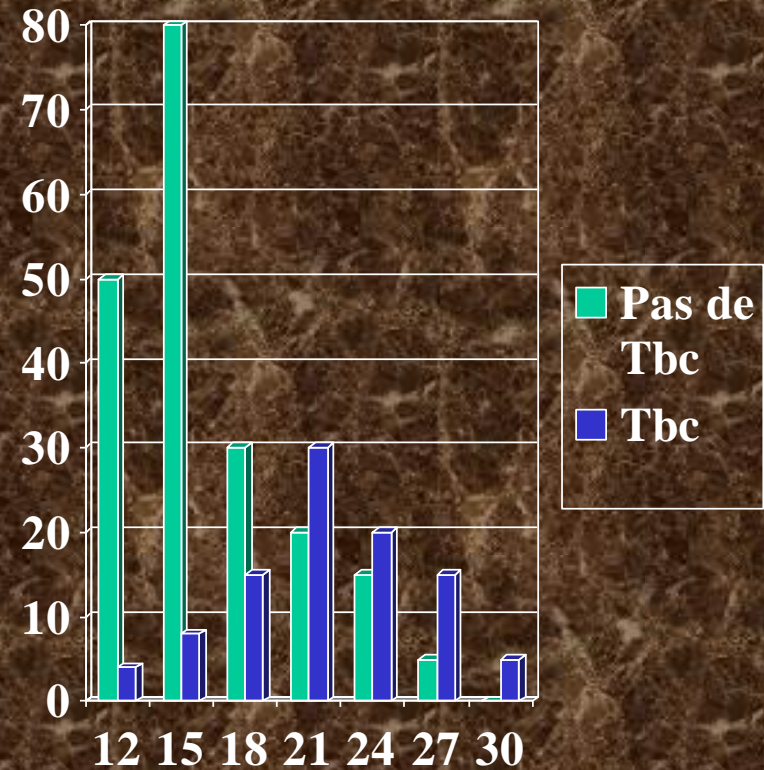
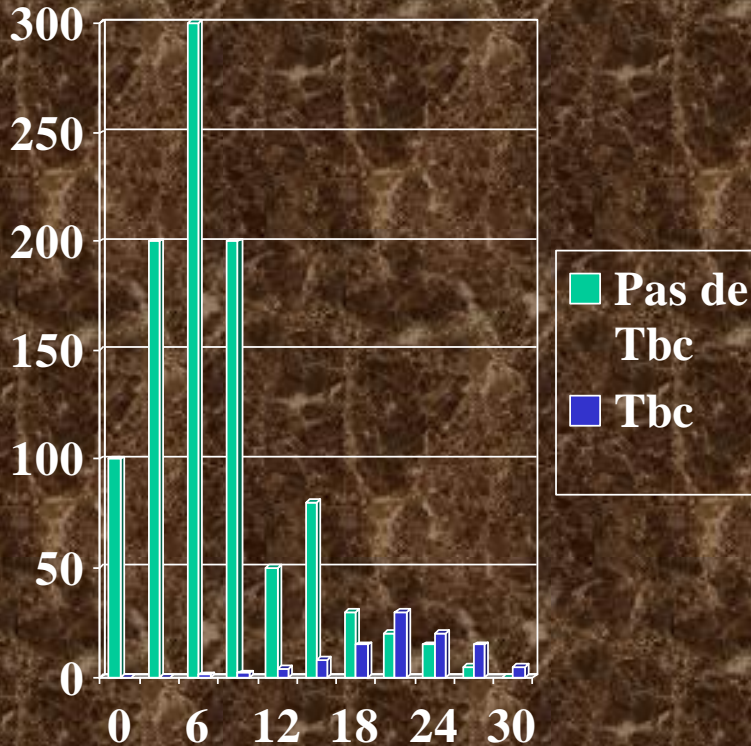
- A. Contacts vivant sous le même toit
- B. Collègues de bureau, camarades de classe à l'école
- C. Rencontres occasionnelles, club de sport...

# Vaccination par le BCG



- Enfants de moins de 5 ans candidats réfugiés ou vivant sans dans un milieu où la tuberculose est fréquente
- Enfants et adultes qui s'expatrient vers des pays à haute prévalence de tuberculose
- Les personnes qui sont au contact de tuberculoses MR

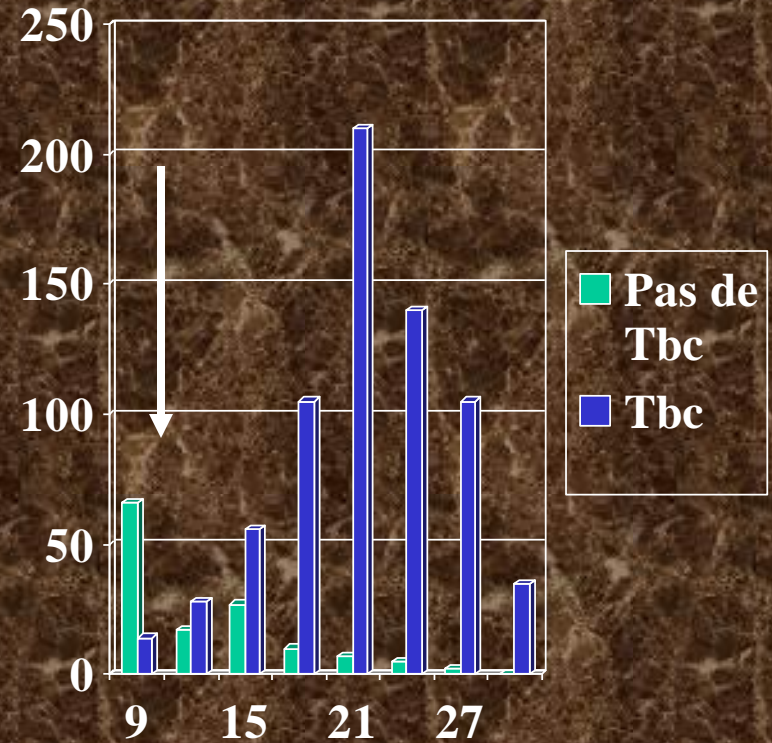
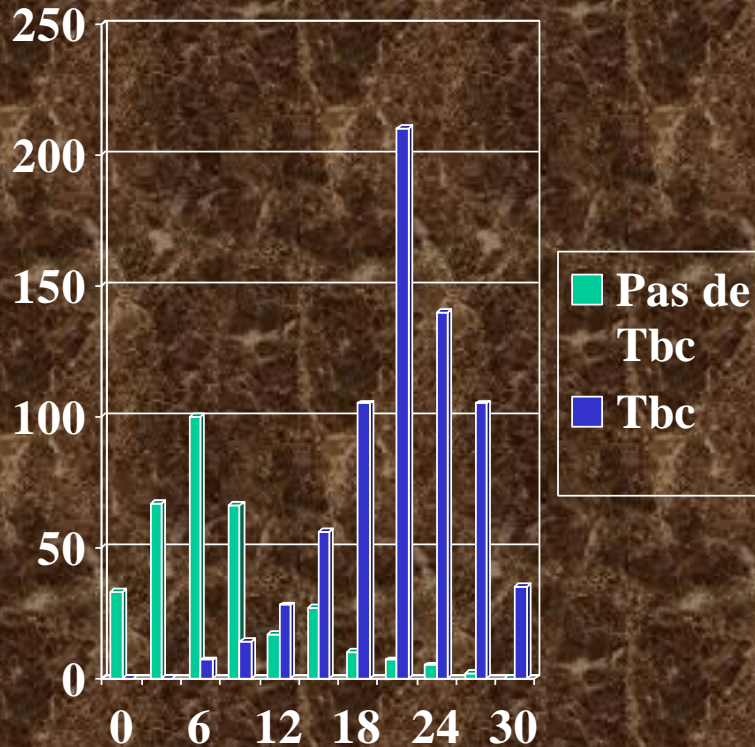
# Comment déterminer un seuil de positivité?



France (Natifs) : Prévalence de Tbc faible, MNTs rares, **BCG pour tous**

# Comment déterminer un seuil de positivité?

Seuil : 10mm

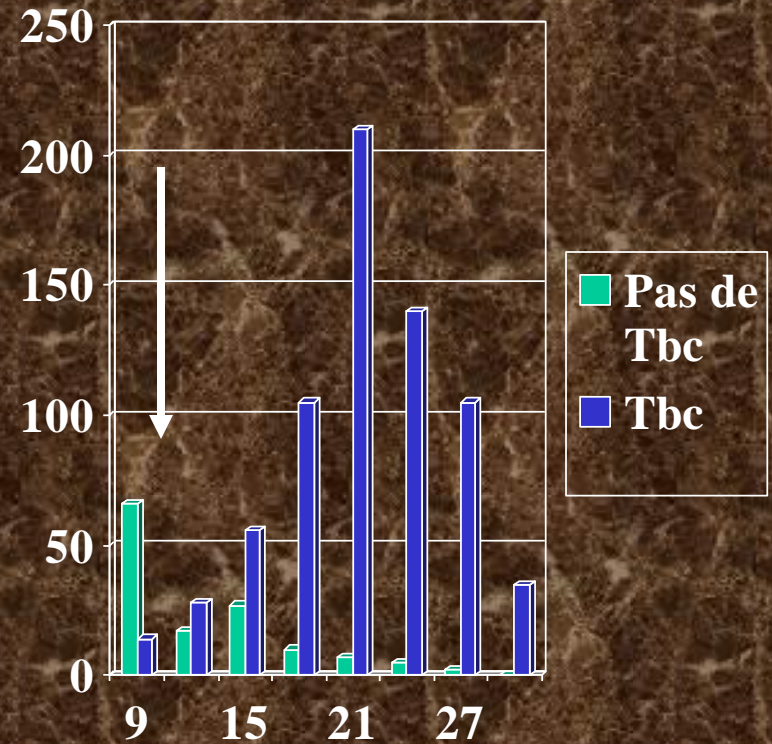
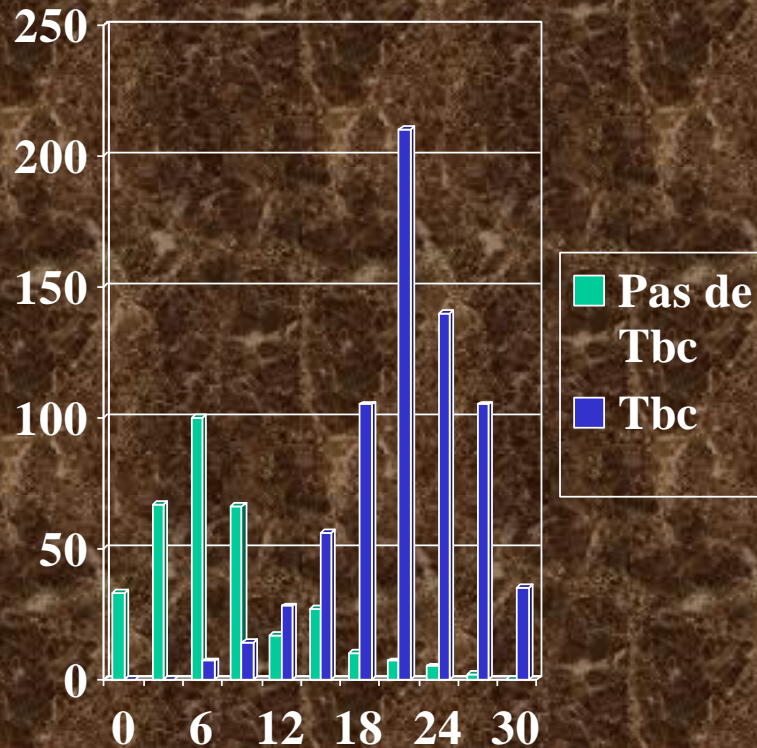


Afrique centrale, Inde, Pakistan... : prévalence Tbc élevée



# Comment déterminer un seuil de positivité?

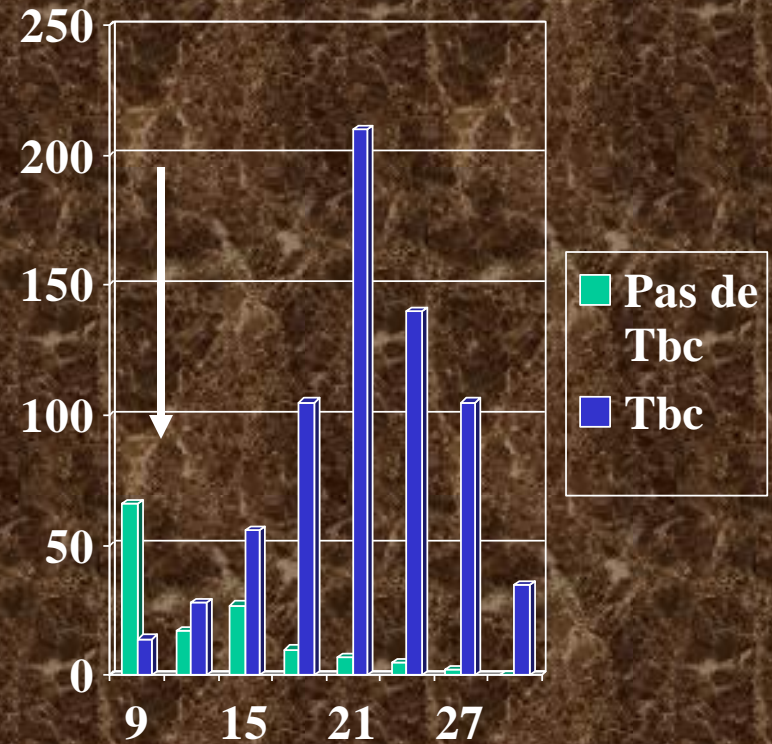
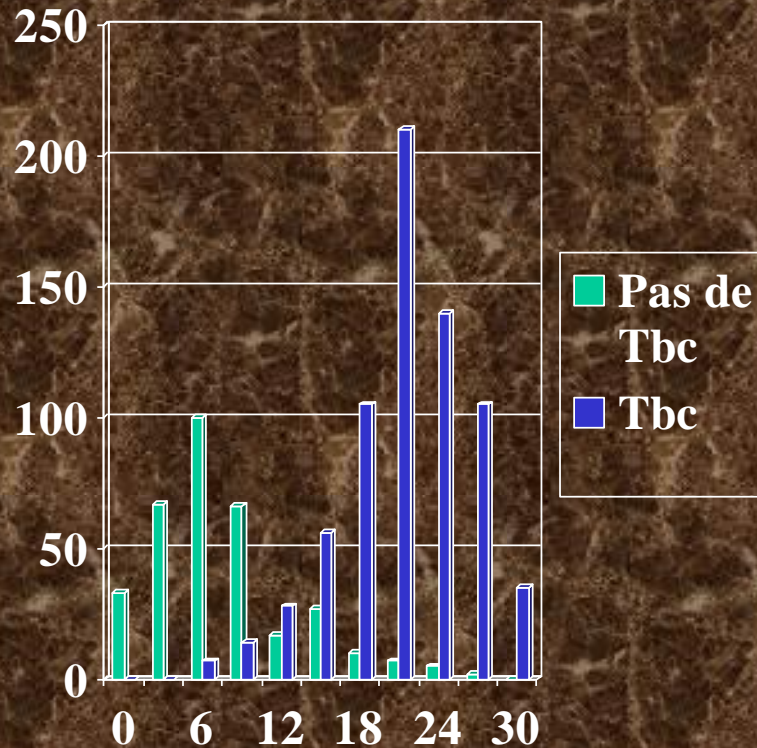
Seuil : 10mm



Afrique centrale, Inde, Pakistan... : BCG mais prévalence Tbc élevée

# Comment déterminer un seuil de positivité?

Seuil : 10mm



Afrique centrale, Inde, Pakistan... : BCG mais prévalence Tbc élevée

# Les sujets-contact de patients tuberculeux MR

Pas de règles bien établies mais :

- Sujets immunodéficients : Donner  
PZA + EMB ou PZA + FQ (6-12 mois?)
- Virage (non-immunodéficient): Envisager idem

# Après un contact documenté : Valeur Prédictive Positive du résultat d'une seconde ID

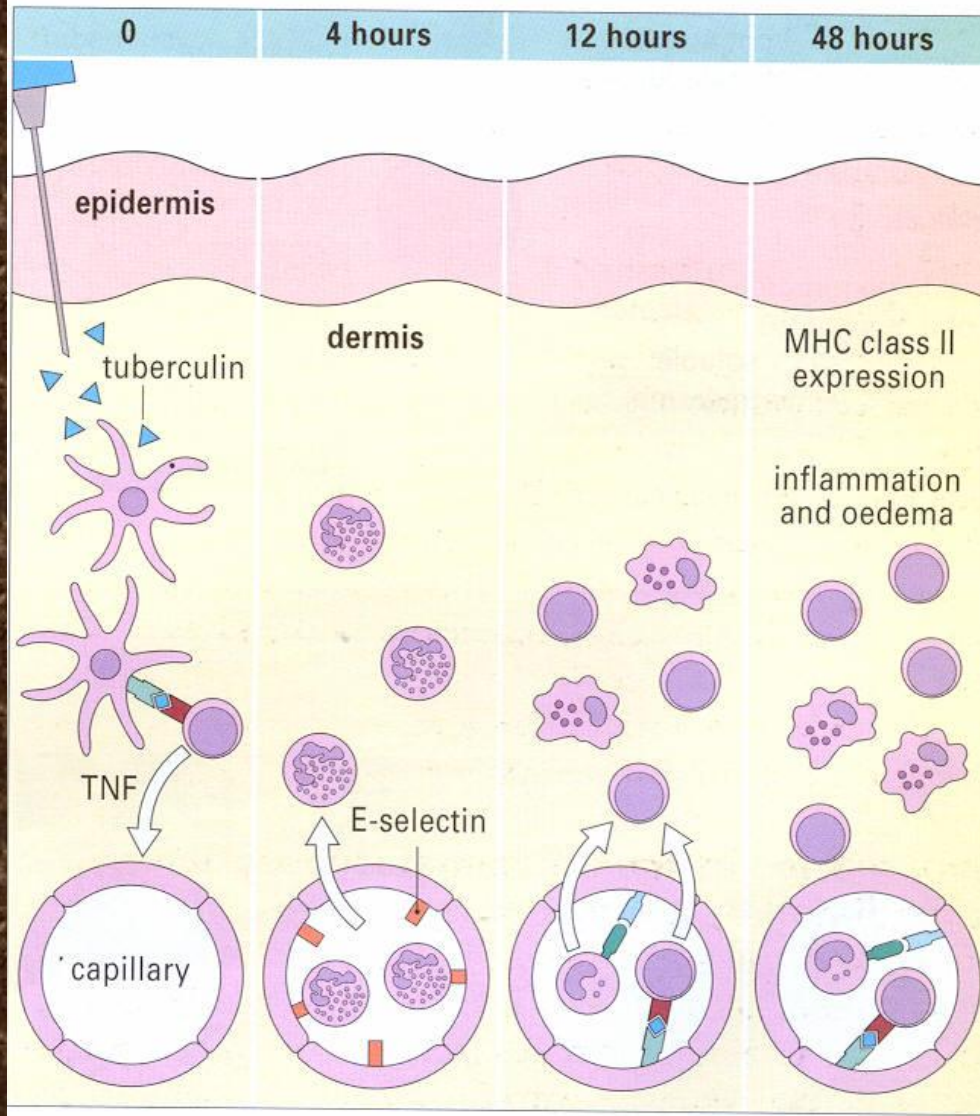
	BCG (O/N)	Prévalences des infections par		VPP de virage	
		MNTs %	M tub %		%
Contact Familial	N	10	1	AmN, EU W	92
	N	50	1	USA S et EU S	77
	O	10	1	France	53
	O	10	18	EU E	48
	O	50	50	Afrique C	49
Contact professionnel	N	10	1	Am N, EU W	40
	N	50	1	USA S et EU S	13
	O	10	1	France	5



# L'hypersensibilité retardée

- L'intradermoréaction à la tuberculine
- (le monovac®)
- La PPD RT23 2 UI (10 UI, 250 UI).
- Variabilité des résultats liée à la technique (15%) et à la lecture (15%)
- Induration (Types I à IV) après 72 heures (ou... plus tard)
- Anergie : immunodépression + Tuberculose active!
- Répétition et effet « booster » ou Quantiféron®, TB-spot®

# Tuberculin-type hypersensitivity



# L'effet booster

- Amplification de la réponse par répétition du test
- Effet maximal 1 à 5 semaines après la première injection
- **Contexte clinique** : Utile en cas de suspicion de tuberculose active chez une personne peu réactive (âgée par exemple...)
- **Antécédents** : Mise en évidence de toutes les immunisations anciennes par des mycobactéries (MNT et BCG...)



# Les analyses de sécrétion spécifique d'interféron- $\gamma$ in vitro (IGRA)

Quantiféron® ou TB-spot®

- IFN $\gamma$  ou TNF $\alpha$
  - Spécificité : intérêt chez le patient vacciné par le BCG. Interférences avec quelques MNTs rarement responsables d'une immunisation
  - Sensibilité plus faible que l'intradermoréaction
- Intérêt pour recherche d'une infection récente



# Les antituberculeux utilisés (pas de suspicion ou faible suspicion de résistance)

- Isoniazide  
5 mg/Kg (10 mg/Kg chez l'enfant).  
Maximum : 300 mg/J
- Pyrazinamide  
30 à 35 mg/Kg .  
Maximum : 3 G/J
- Rifampicine  
10 mg/Kg  
Maximum : 600 mg/J  
à jeun
- Ethambutol  
15 à 25 mg/Kg

# Les antituberculeux utilisés en cas de résistance

## *bactéricides*

- Aminoglycosides  
(Capréomycine)
- Fluoroquinolones
- Rifabutine
- Linézolide

## *bactériostatiques*

- (Prothionamide, éthionamide)
- Cyclosérine
- Acide PAS



# Les antituberculeux dont l'efficacité n'a pas été suffisamment démontrée

- Clofazimine
- Macrolides
- $\beta$ -lactames



# Schémas conseillés

Résistances connues	Phase initiale	Phase de continuation	Durée
INH prouvée	RMP + PZA + EMB (+ Q)	RMP + EMB (+ PZA)	9 mois
RMP prouvée	INH + PZA + EMB (+ Q)	INH + EMB (+ PZA)	12 mois

Phase de continuation : Antibiogramme confirmé



# Schémas conseillés

Résistances connues	Phase initiale	Phase de continuation	Durée
INH + RMP prouvées	PZA+ EMB + FQ+ AMK (+TA)	PZA + EMB + FQ	18-24 mois
INH + RMP + EMB prouvées	PZA + FQ + AMK + TA (+ CYC)	PZA+ FQ + TA	18-24 mois

Phase de continuation : Antibiogramme confirmé,  
3 Molécules actives au départ,  
6 examens directs négatifs

# Les analyses de sécrétion spécifique d'interféron- $\gamma$ in vitro (IGRA)

Quantiféron® ou TB-spot®

- Spécificité : intérêt chez le patient vacciné par le BCG. Interférences avec quelques MNTs rarement responsables d'une immunisation
  - Sensibilité plus faible que l'intradermoréaction
- Intérêt pour recherche d'une infection récente

# Les sujets-contact de patients tuberculeux MR

- ID+ (pas d'antécédent):

Evaluer le risque :

- Contagiosité, degré d'exposition,
- Age et pays d'origine de la personne-contact,
- Séquelles radiologiques éventuelles

Discuter l'opportunité de idem