

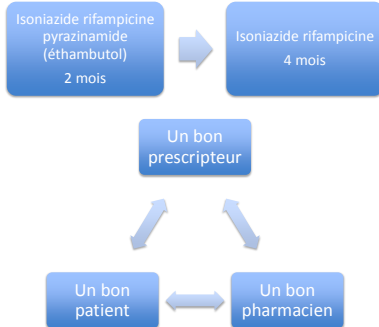


## Traitement de la tuberculose dans des situations particulières pourtant quotidiennes

Du diagnostic au traitement

P. Fraisse  
GREPI  
Service de pneumologie, Pôle de pathologie thoracique, Nouvel hôpital civil, Strasbourg

### Les médicaments ne font pas tout



### Les médicaments ne font pas tout

#### Prevalence of inappropriate tuberculosis treatment regimens: a systematic review

M.W. Langendam<sup>a</sup>, M.J. van der Werf<sup>a,b</sup>, E. Hultic<sup>c</sup> and D. Manissero<sup>d</sup>  
37 studies were included. Inappropriate treatment regimens were prescribed in 67% of studies. The percentage of patients receiving inappropriate regimens varied between 0.4% and 100%. In 19 studies the quality of treatment regimen reporting was low.  
*Eur Respir J* 2012; 39: 1012–1020

#### Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: a meta-analysis

Marieke J. van der Werf<sup>a,b</sup>, Miranda W. Langendam<sup>a</sup>, Emma Hultic<sup>c</sup> and Davide Manissero<sup>d</sup>  
Four studies were included in the systematic review and two were included in the meta-analysis. In these two studies the risk of developing MDR-TB in patients who failed treatment and used an inappropriate treatment regimen was increased 27-fold (RR 26.7, 95% CI 5.0–141.7) when compared with individuals who received an appropriate treatment regimen.  
*Eur Respir J* 2012; 39: 1511–1511

La prescription n'est pas « standard »

### Quand ne pas appliquer le traitement standard de la tuberculose maladie ?

B. Dautzenberg<sup>1</sup>, M. Frechet-Jachym<sup>2</sup>, J.-P. Maffre<sup>3</sup>, E. Cardot<sup>4</sup>, J.-P. Grignet<sup>5</sup>

*Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 3S75-3S97

### Les situations particulières

- Selon le sexe et l'âge
  - Effets indésirables (attendus, aléatoires)
  - Pharmacocinétique modifiée
  - Pathologie d'organes
  - (Tuberculoses extra-pulmonaires)
  - (Diabète)
  - (Transplantation)
  - (Infection à VIH)
  - (Inobservance)
  - (Résistances)
  - (L'infection tuberculeuse latente)
- Traitement pas standard si...

## Les « risques » du sexe féminin

- Rashes cutanés
- Interaction rifampicine contraception orale (THS)
- Grossesse
- Allaitement
- (La transmission des bacilles tuberculeux)

« Le » patient est une femme

## Elle est enceinte

- Traiter la tuberculose
- Ne pas interrompre la grossesse
- Quel traitement ?
  - Pas standard (sans pyrazinamide, 9 mois) : HAS, ATS
  - Standard : OMS, SPLF (?)
  - Multirésistance : pas d'aminoside
  - Pyridoxine (?) Vitamine K?
- Effets indésirables

« Le » patient est une femme

## Elle allaite

- Les précautions complémentaires air ???
- Pas contre-indiqué
- L'enfant n'est pas « traité »

« Le » patient est une femme

## Quel est le problème ?

- Examen ophtalmologique difficile (PEV)
- Réticences au nombre de comprimés
- Présentations galéniques inadéquates
- Impossibilité d'administration des comprimés
- L'enfant grandit au cours du traitement
- Tuberculose paucibacillaire (mais disséminées possibles)

Le patient est un enfant

## Comment prescrire ?

- La forme...
  - Isoniazide principe actif: QSP dans gélules journalières à ajouter au biberon
  - Rifampicine solution buvable
  - Pyrazinamide: pulvériser les cp?
- Le fond
  - Trithérapie sans éthambutol sauf forme « adulte » ou résistance possible à INH
  - Durée 6 mois
- La dose
  - Augmente au cours du traitement avec le poids de l'enfant
  - Isoniazide: 10-15 mg/kg/j (posologie « plus élevée chez le très jeune », > 5 ans = adulte\*; > 15 ans = adulte\*\*)
  - Rifampicine: 10-20 mg/kg/j (enfant = adulte\*; > 15 ans = adulte\*\*)
  - Pyrazinamide = adulte
  - Ethambutol = adulte

\*Dautenberg B, Frechet-Jachym M, Maffre JP, Cardot E, Grignat JP. Quand ne pas appliquer le traitement standard de la tuberculose malade ? *Rev Mal Respir.* 2004;21:3575-7357  
 \*\*American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:803-662  
 Thee S et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5560-7.

Le patient est un enfant

## Où est le problème ?

- Le contexte
- Les interactions
- La vie en institution
- L'absence de recommandations
  - Pas d'éthambutol ? Les gériatres
  - Les effets indésirables
  - Interactions
  - Troubles de la déglutition ?

Le patient est vieux...

## Le contexte

- Sexe féminin
- Traitement intermittent
- Immunodépression VIH
- Pas atopie
- Imprévisible (sauf antécédent identique)

Le patient est allergique

## Les mécanismes

### Hypersensibilité cellulaire T

- 4-5% des traitements
- Dans les deux premiers mois
- Rash cutané le plus fréquent (Lyell, DRESS)
- Pyrazinamide le plus souvent

### Complexes immuns

- Dans les premiers jours
- Bronchospasme pneumopathie, arthralgies
- Vascularite leucocytoclastique
- Pancytopénie, insuffisance rénale aiguë
- Rifampicine le plus souvent

### Accidents dépendants des IgE

- Dans l'heure qui suit la prise
- Urticaire (anaphylaxie)
- Rifampicine le plus souvent

Le patient est allergique

## Le DRESS syndrome

**Table 2** Clinical features and treatment of 11 cases with anti-tuberculosis drug-related DRESS syndrome

Patient	Sex/age	Ethnic group	Localization of TB*	Initial treatment†	Time to appearance of DRESS, days	Eosinophil count cells/μl‡	Related drugs	Total days of admission	Outcome	Treatment after DRESS
1	Female/27	Caucasian	Pulmonary, peritoneal	HRZE	30	3080	Unknown	35	Died	—
2	Female/31	Native	Pleural	HRZE	21	2134	R	70	Favourable	SLxHECs
3	Female/32	Native	Pulmonary	HRZE	30	2880	R	80	Favourable	SLxHE
4	Male/23	Native	Pulmonary	HRZE	40	5168	H	75	Favourable	SLxHRE
5	Female/30	Native	Pulmonary, ganglionar	HRZE	35	4200	EH	75	Favourable	SLxRCs
6	Male/35	Native	Pulmonary, pleural	HRZE	30	3042	HRZE	85	Favourable	CsEHxLxvE
7	Male/31	Caucasian	Pulmonary not cavitated	HRZE	12	4160	HRE	90	Favourable	SLxvCs
8	Male/41	Caucasian	Pulmonary, laryngeal	HRZE	60	2000	HRZ	155	Favourable	KmLxvECs
9	Male/38	Native	Miliary	HRZE	21	3100	R	90	Favourable	SLxvEH
10	Female/18	Native	Pulmonary	KmZEH-C,Mfx	30	4235	ZMfx	60	Favourable	KmLxvC,Éth
11	Female/34	Caucasian	Pulmonary	CsEHxPAS,Mfx	60	2500	CsÉHxMfxLxvPAS	30	Favourable	C,p,mC,Lzld
Average (SD), days					33.5 (15.1)			76.8 (31.3)		

\*All pulmonary localisations were cavitated, except for patient 7.  
 †None of the patients were taking any medications other than anti-tuberculosis drugs.  
 ‡DRESS = drug-related rash with eosinophilia and systemic symptoms; TB = tuberculosis; H = isoniazid; R = rifampicin; Z = pyrazinamide; E = ethambutol; S = streptomycin; Lxv = levofloxacin; Cs = cycloserine; Km = kanamycin; Eh = ethionamide; Mfx = moxifloxacin; Lzld = linezolid; SD = standard deviation.

Palmero D et al. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2012; 17(1):76-78

Le patient est allergique

## Les investigations

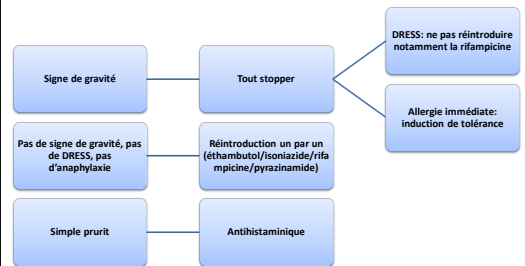
- Prick-test, IDR +/-
- IgE rifampicine (pas disponible en routine)
- Stimulation lymphocytaire *in vitro*?
- Test de provocation?

## Les conduites à tenir

- Tout stopper ?
- Théorique: traitement sans parenté moléculaire
- Réintroduction séquentielle du moins au plus suspect (sauf DRESS syndrome ou anaphylaxie)
- Désensibilisation – induction de tolérance (IgE)
- Si standard impossible, traitements sur mesure (Recommandation SPLF 2004)

Le patient est allergique

## Les conduites à tenir



Le patient est allergique

### Les réintroductions

46 réintroductions d'antituberculeux après rash cutané  
23 réactions à la réintroduction (26% sévères, pas de décès)

Feature	Total number of incidents* (n = 23) n (%)
Itch	11 (48)
Hepatitis	9 (39)
Fever	8 (35)
Erythema	4 (17)
Nausea	3 (13)
Vomiting	3 (13)
Oedema	3 (13)
Rigours	2 (9)
Abdominal pain	2 (9)
Headache	1 (4)
Dizziness	1 (4)
Renal impairment	1 (4)
Leucopenia	1 (4)
Thrombocytopenia	1 (4)
Eosinophilia	1 (4)
Myalgia	1 (4)
Tachycardia	1 (4)
Pain	1 (4)
Diarrhoea	1 (4)
Total	55

Lehoenya RJ et al. Outcomes of reintroducing anti-tuberculosis drugs following cutaneous adverse drug reactions. INT J TUBERC LUNG DIS 2010; 15(12):1649-1655

Le patient est allergique

### Où est le problème ?

- Le problème
- Les situations
  - (Toxicité due au traitement)
  - Hépatopathie préexistante

Le foie est malade...

### La toxicité due au traitement

- Le risque
- Informer
- Dépister
- Diagnostiquer (clinique, biologie)
- Réagir
  - (Toxicité en cours de traitement)
  - Hépatopathie préexistante

Le foie est malade...

### Hépatopathie antérieure au traitement

- Préciser le diagnostic hépatique (avis spécialisé)
- Ajouter pyridoxine

Transaminases > 10xN

Éthambutol + moxifloxacine + amikacine

Si toléré tenter rifampicine ou isoniazide

3xN < transaminases < 10xN

Éthambutol + moxifloxacine + amikacine

Tenter isoniazide puis rifampicine

Transaminases < 3xN

Isoniazide + rifampicine + éthambutol

Dautenberg B, Frechet-Jachym M, Maffre JP, Cardot E, Gigniet JP. Quand ne pas appliquer le traitement standard de la tuberculose malade ? Rev Mal Respir. 2004;21:3575-73597

Le foie est malade...

### Où est le problème ?

- Le risque
  - Individuel
  - Centres de dialyse
- Le problème
- La collaboration avec le néphrologue

Le rein est malade...

### Comment prescrire ?

Dialyse

Clearance < 30 ml/mn

Clearance < 70 ml/mn

Isoniazide: dialysable - 3-4 mg/kg/j\* et voir en fin de séance\*\*

Rifampicine: non dialysable - dose N le jour de la dialyse\*\* - 10mg/kg/j\*\*\*

Éthambutol: dialysable - absolu nécessité 10mg/kg 3x/semaine après dialyse\*\* - 20mg/kg/2 jours\*\*\* - 20mg/kg après dialyse\*\*\*\*

Pyrazinamide: dialysable - 30mg/kg/2 jours\*\*\* après la dialyse\*\*\*\*

Isoniazide 3-4 mg/kg/j\* (300mg/j) et pyridoxine\*

Rifampicine 10mg/kg/j\*\*\*

Éthambutol 10-15 mg/kg/j\*\* - 20mg/kg/2 jours\*\*\*

Pyrazinamide - Centre néphro\*\*\* - 30mg/kg/2 jours\*\*\*

Isoniazide 4-6mg/kg/j\*\*

Rifampicine 10mg/kg/j\*\*\*

Éthambutol 10-15 mg/kg/j\*\* - 20mg/kg/2 jours\*\*\*

Pyrazinamide 30mg/kg/2 jours\*\*\*

\* SPLF

\*\* Dictionnaire Vidal

\*\*\* Société de néphrologie

\*\*\*\* BTS

Le rein est malade...

## Comment prescrire ?

Espacer les doses

TABLE 15. DOSING RECOMMENDATIONS FOR ADULT PATIENTS WITH REDUCED RENAL FUNCTION AND FOR ADULT PATIENTS RECEIVING HEMODIALYSIS

Drug	Change in Frequency?	Recommended Dose and Frequency for Patients with Creatinine Clearance < 30 ml/min or for Patients Receiving Hemodialysis
Isoniazid	No change	300 mg once daily, or 900 mg three times per week
Rifampin	No change	600 mg once daily, or 600 mg three times per week
Pyrazinamide	Yes	25-35 mg/kg per dose three times per week (not daily)
Ethambutol	Yes	15-25 mg/kg per dose three times per week (not daily)
Levofloxacin	Yes	750-1,000 mg per dose three times per week (not daily)
Cycloserine	Yes	250 mg once daily, or 500 mg/dose three times per week*
Ethionamide	No change	250-500 mg/dose daily
p-Aminosalicylic acid	No change	4 g/dose, twice daily
Bedaquiline	Yes	12-15 mg/kg/dose two or three times per week (not daily)
Capreomycin	Yes	12-15 mg/kg/dose two or three times per week (not daily)
Kanamycin	Yes	12-15 mg/kg/dose two or three times per week (not daily)
Amikacin	Yes	12-15 mg/kg/dose two or three times per week (not daily)

American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America.  
Treatment of tuberculosis.  
Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:603-662

Le rein est malade...

## Doser les antibiotiques dans le plasma

Antibiotique	CMI (mg/l)	C <sub>max</sub> (2-3 heures)	Taux résiduel	Demi vie (h)	ASC (mg.heure/l)
Isoniazide	0,025 <sup>5</sup>	3-6/1-2 <sup>12</sup> /5,4 ou 7,1 <sup>15</sup>		1,4 ou 3,68 <sup>15</sup>	≈19 ou 48 <sup>15</sup>
Rifampicine	0,25 <sup>6</sup>	8-24/8-10 <sup>4</sup> /14,9 <sup>6</sup>		2,46 <sup>6</sup>	≈118 <sup>6</sup>
Ethambutol	0,5 <sup>7</sup>	2-6/3-5/5 <sup>7</sup>		2,6 <sup>7</sup>	≈25 <sup>7</sup>
Pyrazinamide	50-200 <sup>8</sup>	20-50/20-60/38,7 <sup>8</sup>		9,6 <sup>8</sup>	508 <sup>8</sup>
Moxifloxacine	0,5 <sup>9</sup>	430 <sup>9</sup>		12 <sup>9</sup>	618 <sup>9</sup>
Linézolide	0,25 <sup>14</sup>	12,7-12,9 <sup>14</sup>		4,26-4,4 <sup>14</sup>	80,2-91,4 <sup>14</sup>
Amikacine	0,5-1 <sup>10</sup>	20-30/26 <sup>10</sup>	<1,5	2,3 <sup>10</sup>	.. <sup>10</sup>
Ethionamide	0,25 <sup>11</sup>	1-5/2,16 <sup>11</sup>		1,92 <sup>11</sup>	7,67 <sup>11</sup>
Cyclosérine	25 <sup>12</sup>	20-35/25-30 <sup>12</sup>		10 <sup>12</sup>	.. <sup>12</sup>
PAS	0,3-1 <sup>13</sup>	40-70/9-35 <sup>13</sup>		0,75-1 <sup>13</sup>	.. <sup>13</sup>

\*Selon profil d'acétylation

Le rein est malade...

## Conflits d'intérêt

Aucun

L'auteur n'a pas de conflit d'intérêt...