



Tuberculose pulmonaire : les grandes lignes du traitement, les complications médicamenteuses

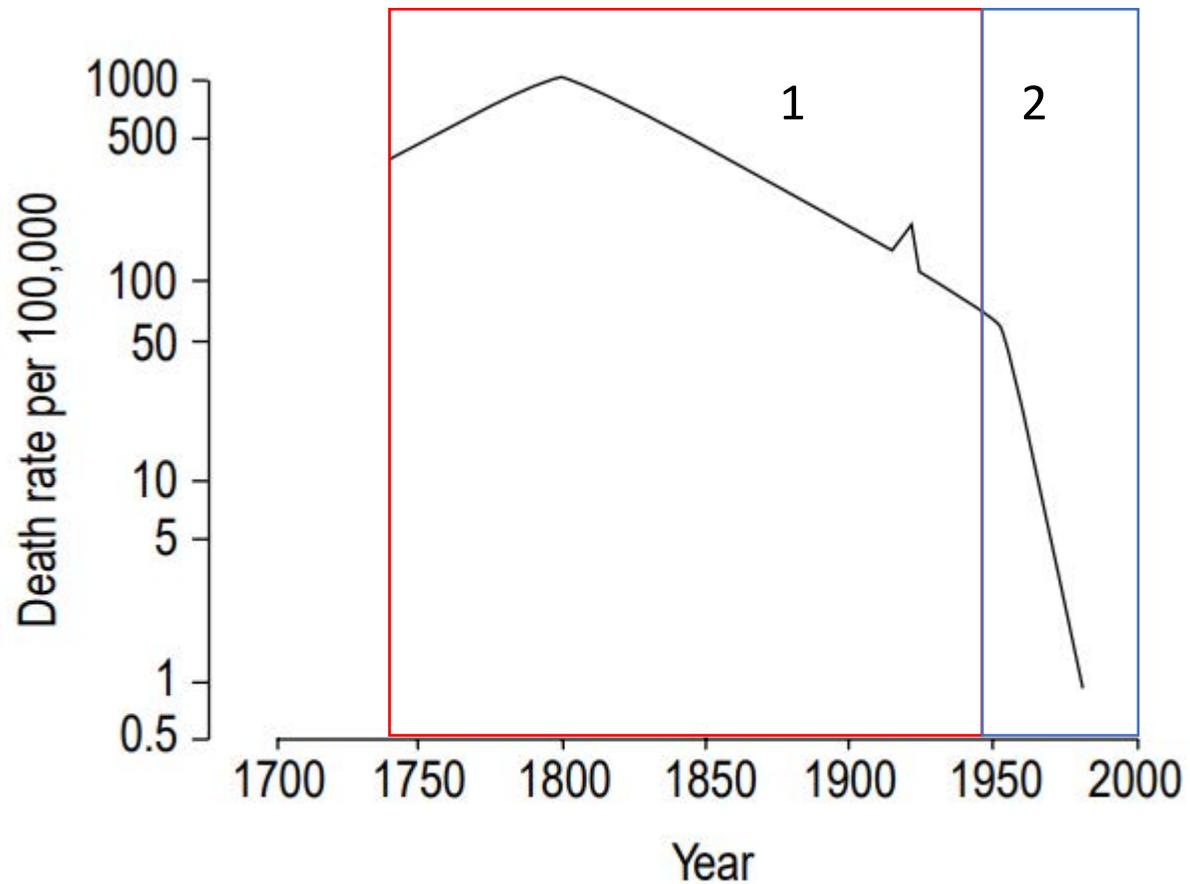
Loïc KASSEGNE

Service de Pneumologie

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Conflits d'intérêts

- ZAMBON



Rôle des antituberculeux

Fig. 6. – Illustration showing changes in the estimated mortality rate from tuberculosis in certain developed countries in Western Europe 1750–1980. Diagram modified and reprinted with permission from [12].

Murray J, Eur Respir J, 2001

Enjeux du traitement

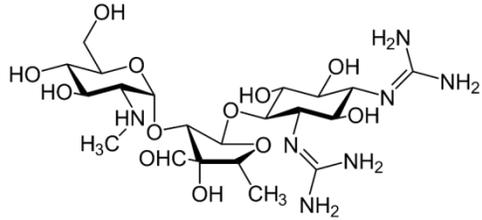
- **Traitement égoïste** : améliorer la santé des gens, éviter la mortalité
- **Traitement altruiste** :
 - Réduire la contagion.
 - Réduire la perte des ressources humaines de la population.

Traitement « standard »

	MOLECULES	POSOLOGIE	DUREE
ATTAQUE	ISONIAZIDE RIFAMPICINE PYRAZINAMIDE ETHAMBUTOL	4-6 mg/kg 8-12 mg/kg 25-30 mg/kg 15-20 mg/kg	2 mois
ENTRETIEN	ISONIAZIDE RIFAMPICINE	4-6 mg/kg 8-12 mg/kg	4 mois

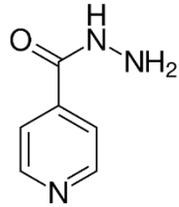
Comment en est-on arrivé là?

Chronologie des antituberculeux



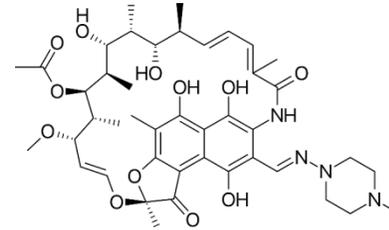
Streptomycine

1944



Isoniazide

1952



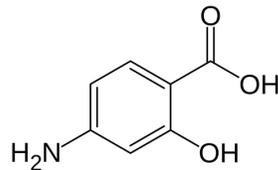
Rifampicine

1965



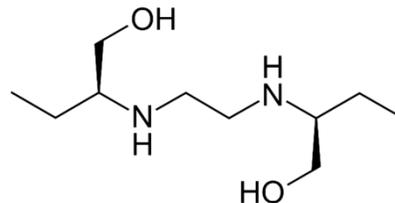
P.A.S.

1944



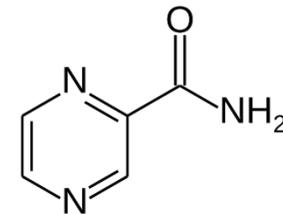
Ethambutol

1961



Pyrazinamide

1972



BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

A TABLE 1. RESULTS OF BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL STREPTOMYCIN TRIAL

Regimen	No. of Patients	Deaths	X-ray Improvement (%)	Culture Negative	
				3 mo	6 mo
SM	54	4	69	10*	8
Control	50	14	33	1	2

Definition of abbreviation: SM = streptomycin.

Data from Reference 13.

* Forty-one patients with resistant strains; two with sensitive strains (assessments are on the basis of modern criteria of drug resistance).

- 2g de SM/jour (4 injections toutes les 6h en IM) + repos au lit VS repos au lit seul, pendant 4 mois.
- Randomisation par allocation aléatoire.
- Efficacité indubitable de la SM.
- 2 problèmes soulevés : résistance, tolérance.

MRC, BMJ, 1948

DEVELOPMENT OF STREPTOMYCIN RESISTANT STRAINS OF TUBERCLE BACILLI IN PULMONARY TUBERCULOSIS

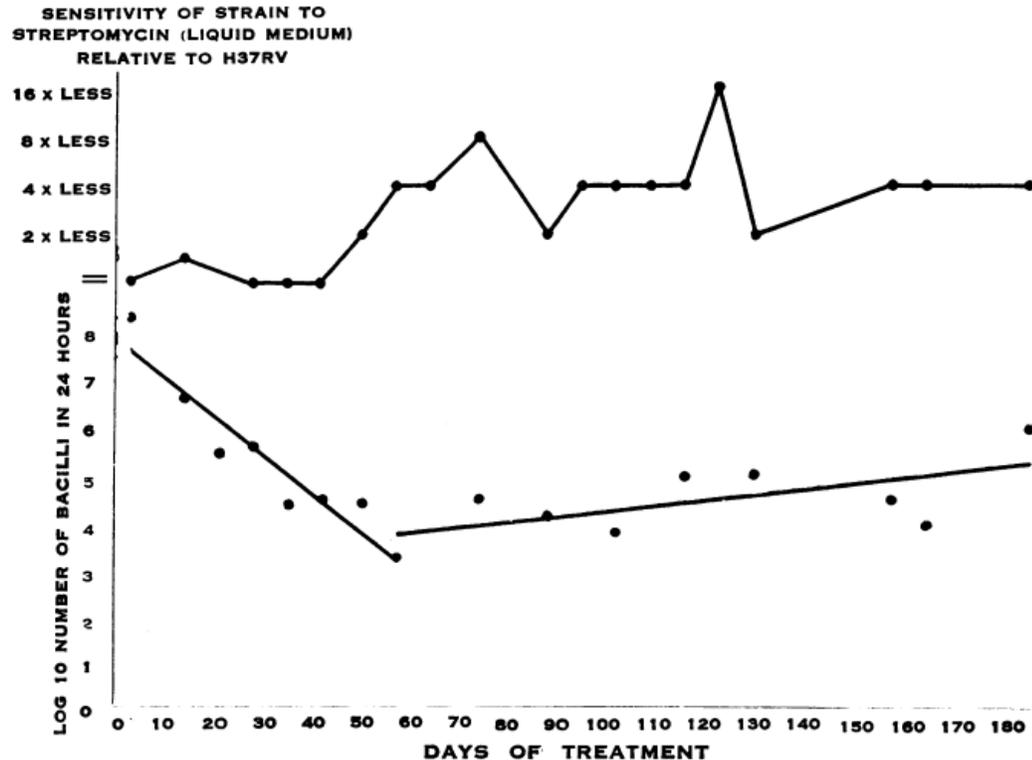


FIG. 2.—Development of low degree of resistance in Case 18. In both graphs the top line shows the results of streptomycin sensitivity tests in liquid medium, and the bottom line \log_{10} of the number of tubercle bacilli in the sputum coughed up over 24 hours. Two lines are fitted to these points, one for the period before the development of resistance, which shows a fall in numbers, and one for the period after the development of resistance, which shows a rise.

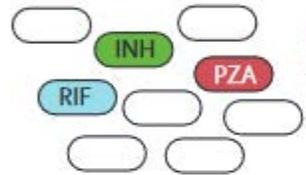
- Moindre sensibilité de la SM avec le temps : de 2-4 fois à 32 fois, voir plus.
- Délai moyen d'apparition : \approx 60 jours.
- Certaines souches ne sont inhibées qu'à des concentrations > 1024 mg/L de SM.

Mécanismes de la résistance

Factors driving drug-resistant tuberculosis

Poorly trained health-care workers, interruptions of the drug supply chain, poor-quality drugs, poor adherence, substance abuse, malabsorption, inaccessibility of health-care facilities, socioeconomic factors, etc

Low-level spontaneous mutants



Isoniazid monotherapy

Isoniazid-resistant strains are selected and multiply

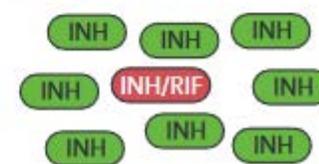


Isoniazid-mono-resistant strains killed but strains resistant to isoniazid and rifampicin multiply=MDR-TB



Isoniazid ± rifampicin

Spontaneous rifampicin-resistant mutants arise



- Survenue naturelle de mutations dans le génome pouvant toucher les cibles des anti tuberculeux.
- Le risque d'autant plus important que la population est importante.
- Sélection des mutants résistants par monothérapie.

Mécanismes de résistance

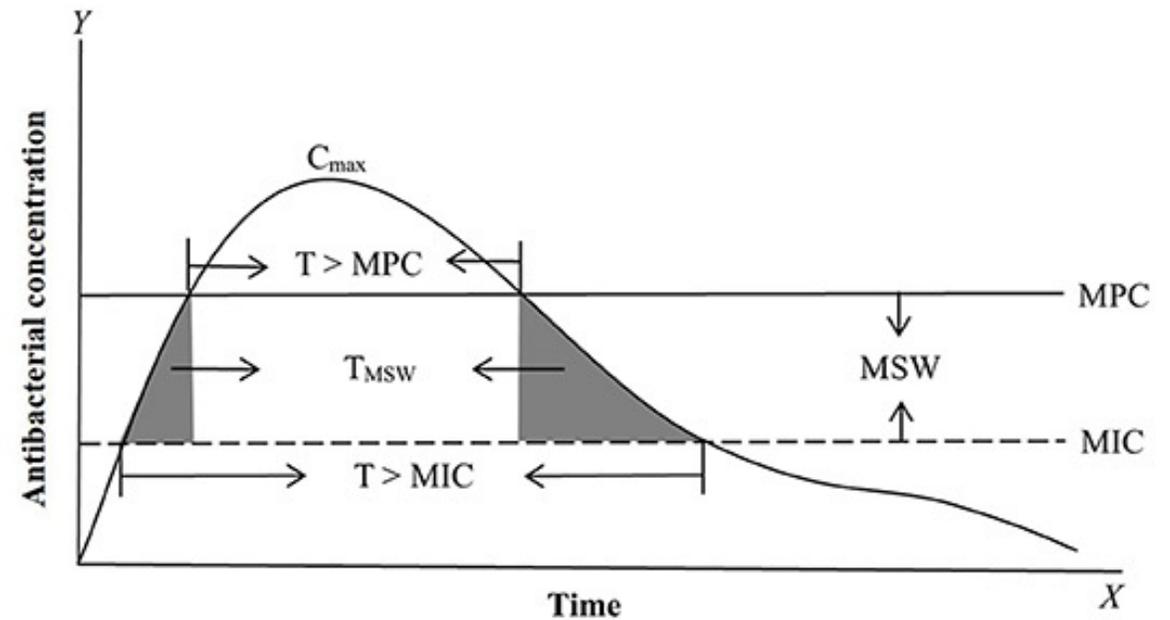
Le risque de sélectionner un mutant résistant dépend de l'antibiotique.

	Taux de mutation
Isoniazide	$2,56 \cdot 10^{-8}$
Rifampicine	$2,25 \cdot 10^{-10}$
Ethambutol	10^{-7}
Streptomycine	$2,95 \cdot 10^{-8}$
Pyrazinamide	10^{-3}

David H, Appl Microbiol, 1970

Mécanismes de la résistance

- Pression de sélection en cas de concentration sub-inhibitrices.
- Prévention de la résistance par des concentrations au-delà d'une concentration, appelé CPM.
- S'applique aux bactéries « classiques » mais aussi à *Mycobacterium tuberculosis*



Prévention de l'apparition de la résistance

- Prévention de la survenue de souches résistantes par la bithérapie
- L'effet des 2 molécules est additionnel !

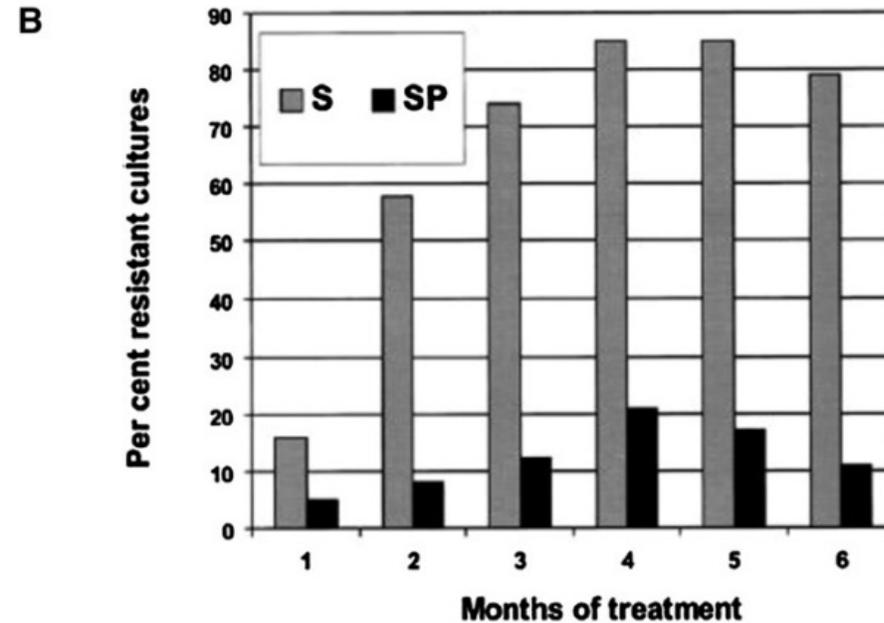


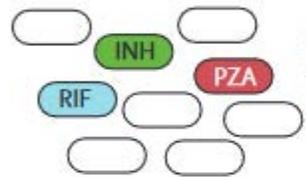
Figure 1. p-aminosalicylic acid (PAS) given with streptomycin (SM) reduces the emergence of SM resistance. The percentage of strains that is SM resistant in the SM series (indicated by S) and the SM plus PAS series (indicated by SP) during 6 months of treatment. Data from Reference 16.

Mécanismes de la résistance

Factors driving drug-resistant tuberculosis

Poorly trained health-care workers, interruptions of the drug supply chain, poor-quality drugs, poor adherence, substance abuse, malabsorption, inaccessibility of health-care facilities, socioeconomic factors, etc

Low-level spontaneous mutants



Isoniazid monotherapy

Isoniazid-resistant strains are selected and multiply

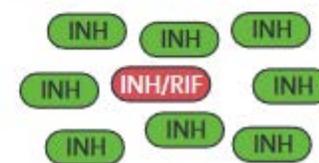


Isoniazid-mono-resistant strains killed but strains resistant to isoniazid and rifampicin multiply=MDR-TB



Isoniazid ± rifampicin

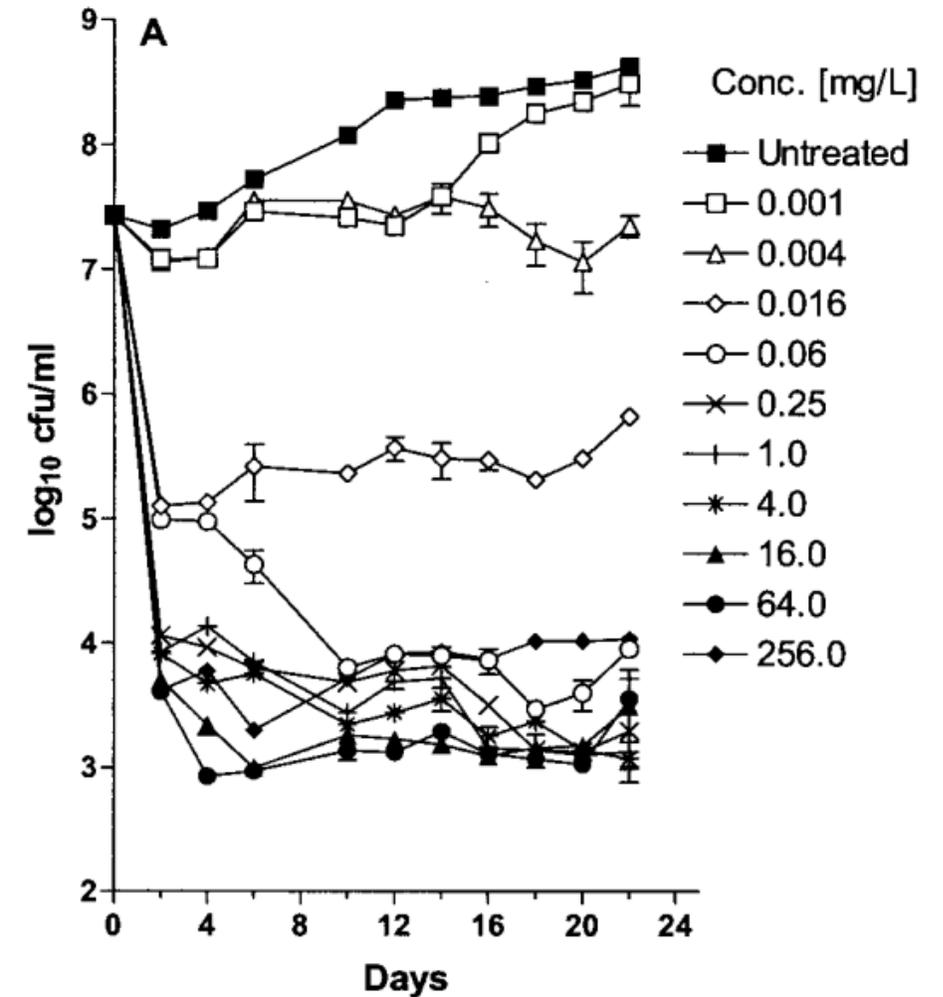
Spontaneous rifampicin-resistant mutants arise



- Très faible probabilité de mutations ciblant les mécanismes de 2 antituberculeux en même temps.
- Multirésistance par paliers.

ISONIAZIDE

- Développé en Février 1952.
- Disponible en comprimés, en sirop ou en IV (\neq SM).
- Dose : 4-6 mg/kg.
- Très efficace sur les bacilles extracellulaires métaboliques.
- Pas efficace sur les bacilles peu métaboliques ou en dormance.

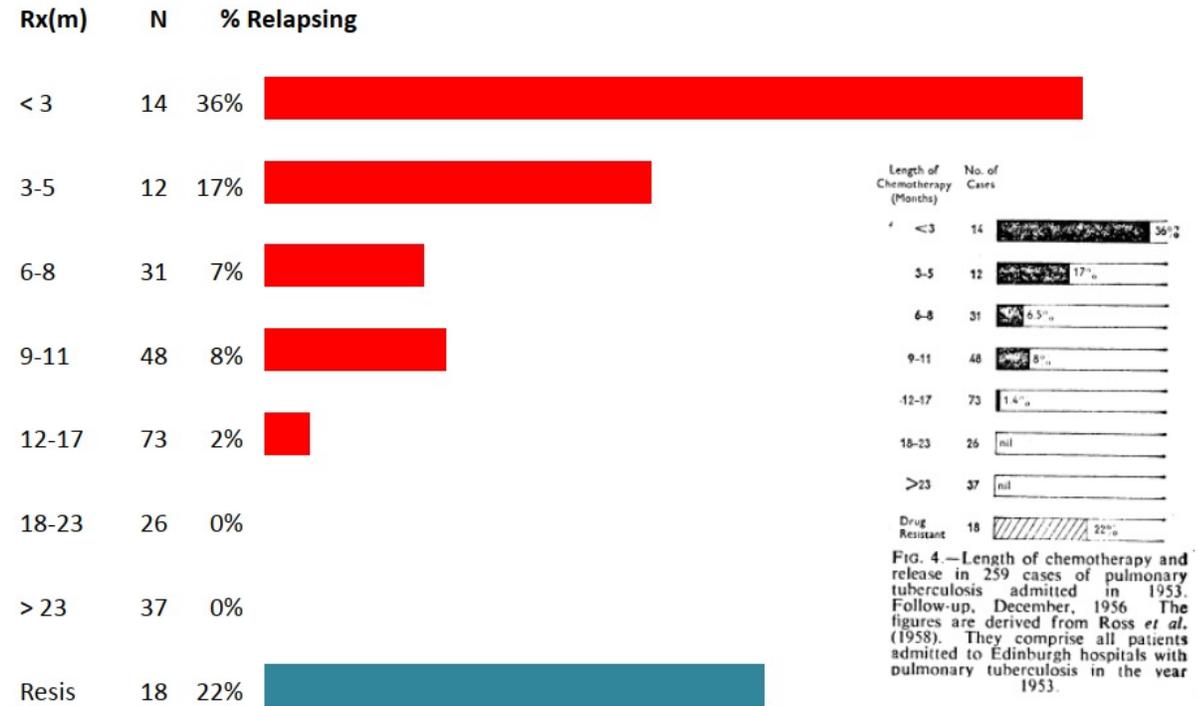


Prévention de la rechute à bacilles sensibles

- L'association INH + PAS + SM 3 mois :

It is our view that all patients with tuberculosis require to continue chemotherapy for at least one year, those with severe disease up to two years—occasionally longer. If we accept that we should convert the sputum in all cases of

Début des années 60 : schéma de 12-24 mois, selon la gravité.



Prévention de la rechute : le modèle de Cornell

- Modèle murin, infection par *Mycobacterium tuberculosis*, puis traitement par INH + PZA pendant 3 mois : culture négative
- 60% de rechute à 4 mois post-traitement
- Augmentation du risque de rechute avec l'adjonction d'une corticothérapie

En cause, les bacilles persistants

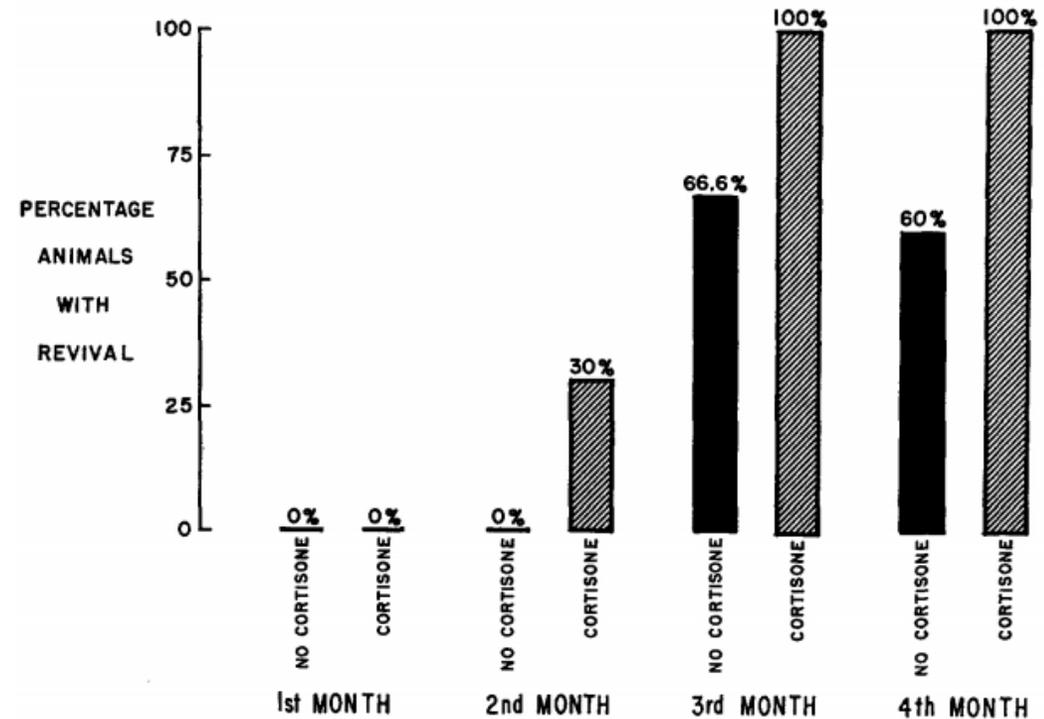
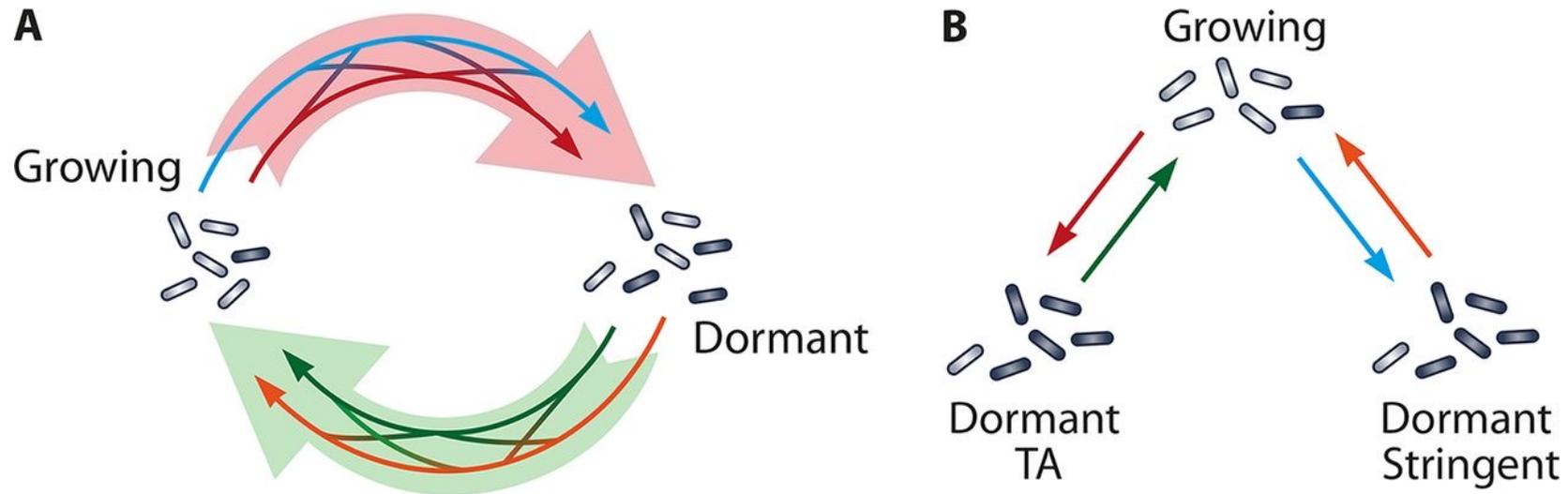


FIG. 1. Cortisone effect on per cent of mice with culturable tubercle bacilli in spleens or lungs in first 4 months following induction of sterile state. Cortisone dosage 1.0 mg daily for at least 20 days in the single month so indicated.

Bacilles dormants



- Etat très faiblement métabolique des bacilles tuberculeux, ne se réplique peu ou pas du tout
- Induit par le manque d'oxygène, de nutriments, l'acidité, la pression antibiotique
- Résistants aux antibiotiques « bactéricides »

Bacilles dormants

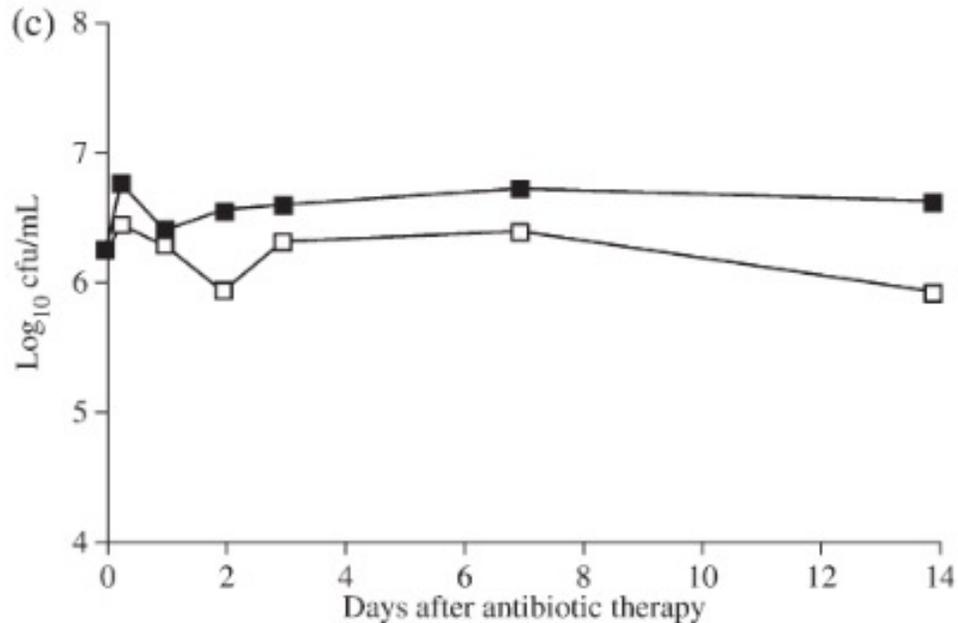
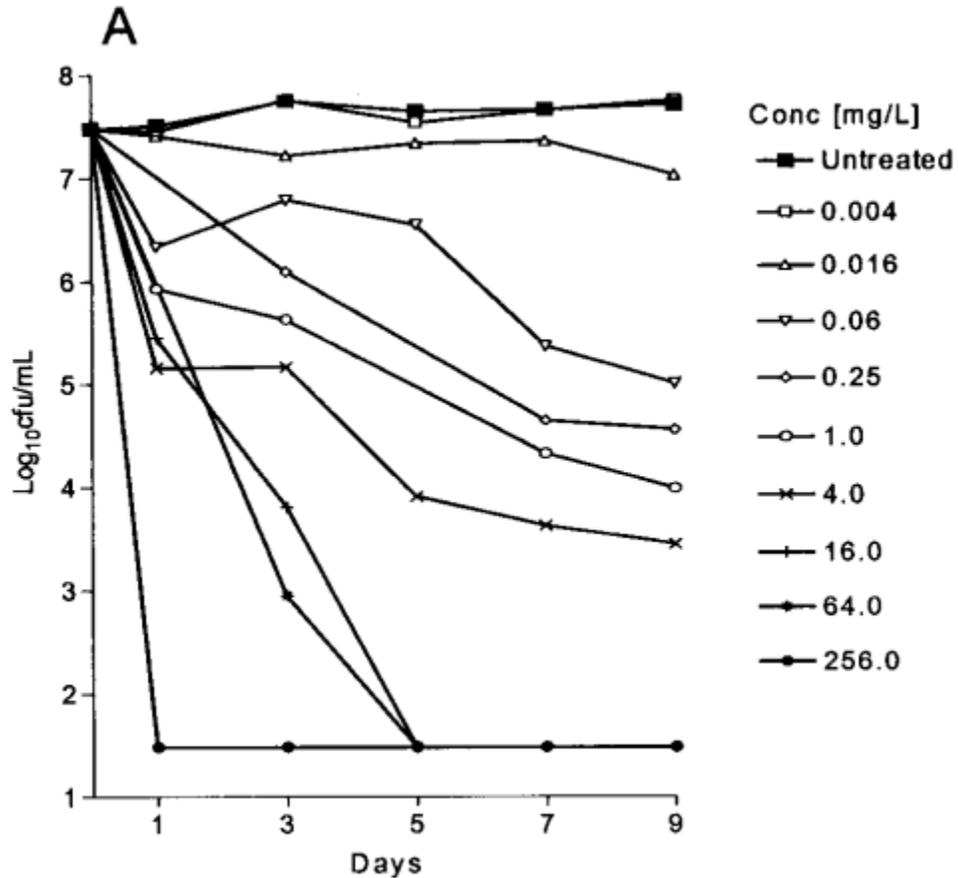


Figure 1. Bactericidal activity of isoniazid against *M. tuberculosis* under various conditions *in vitro*. Prior to isoniazid treatment, organisms were grown to mid-exponential phase (a), or were subjected to progressive hypoxia (b) or nutrient depletion (c). In each model, shaded squares represent untreated control samples, and open squares represent isoniazid-treated samples. Each experiment was repeated once, yielding similar results.

- In vitro, bacilles dormants (milieu pauvre en nutriments).
- Lente efficacité de l'isoniazide.

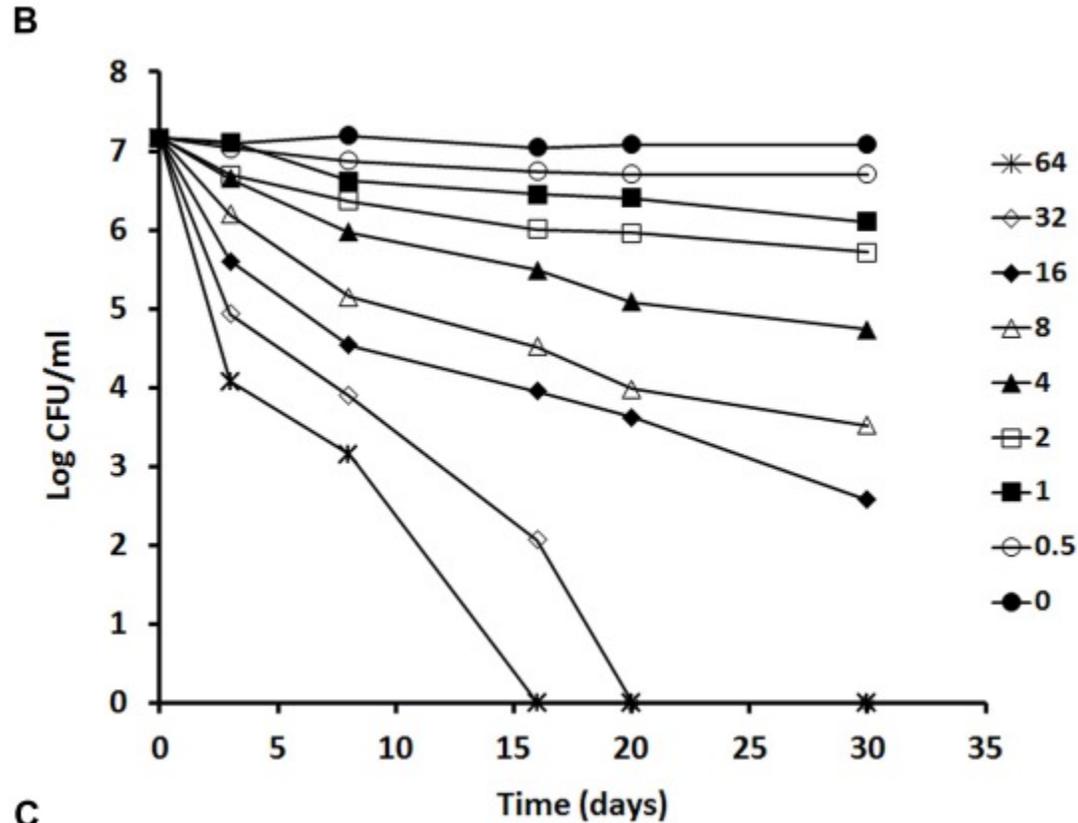
RIFAMPICINE



Bacilles répliants

- Un antibiotique efficace sur les bacilles hautement métaboliques et faiblement métaboliques/en dormance.
- Un antibiotique actif sur les bacilles intracellulaires.
- Il contribue modérément à la négativation de l'examen direct des prélèvements.

RIFAMPICINE



- Un antibiotique actif sur les bacilles en dormance.
- Les concentrations nécessaires plus élevées.
- C'est un antibiotique stérilisateur : réduction de la durée de traitement.

C

Bacilles non répliants

Hu Y et al, Front Microbiol, 2015

Prévention de la rechute à bacilles sensibles

	Durée de traitement	Durée du suivi	Rechute (%)
Pas de cavité ou cavité < 2 cm	6 mois	27 mois	5%
	12 mois	21 mois	1%
Cavité > 2 cm	9 mois	24 mois	0%
	18 mois	15 mois	0%

4 schémas :

- Pas de cavité ou cavité < 2 mois : RMP + INH 6 ou 12 mois + EMB ou SM 2 mois
- Cavité > 2 mois : RMP + INH 9 ou 18 mois + EMB ou SM 2 mois

Fin des années 70 :
schéma **9 mois**.

British Thoracic and Tuberculosis Association, Lancet, 1976

Pourquoi l'Ethambutol?

TABLE 7
ESTIMATED FREQUENCY OF ADVERSE
REACTIONS BY REGIMEN

Regimen	Adverse Reactions		
	Total* (%)	Major (%)	Minor (%)
INH-PAS	14.3	0.8	13.5
INH-Emb	2.1	0.6	1.5
Sm-INH-PAS	24.3	8.7	15.6
Sm-INH-Emb	12.1	8.5	3.6
Sm-PZA/INH-PAS	14.2	7.8	6.4
Sm-PZA/INH-Emb	12.0	8.2	3.8
Sm-Emb/INH-PAS	11.2	5.5	5.7

Definitions of abbreviations as in table 1.

*Estimates based on data in table 6.

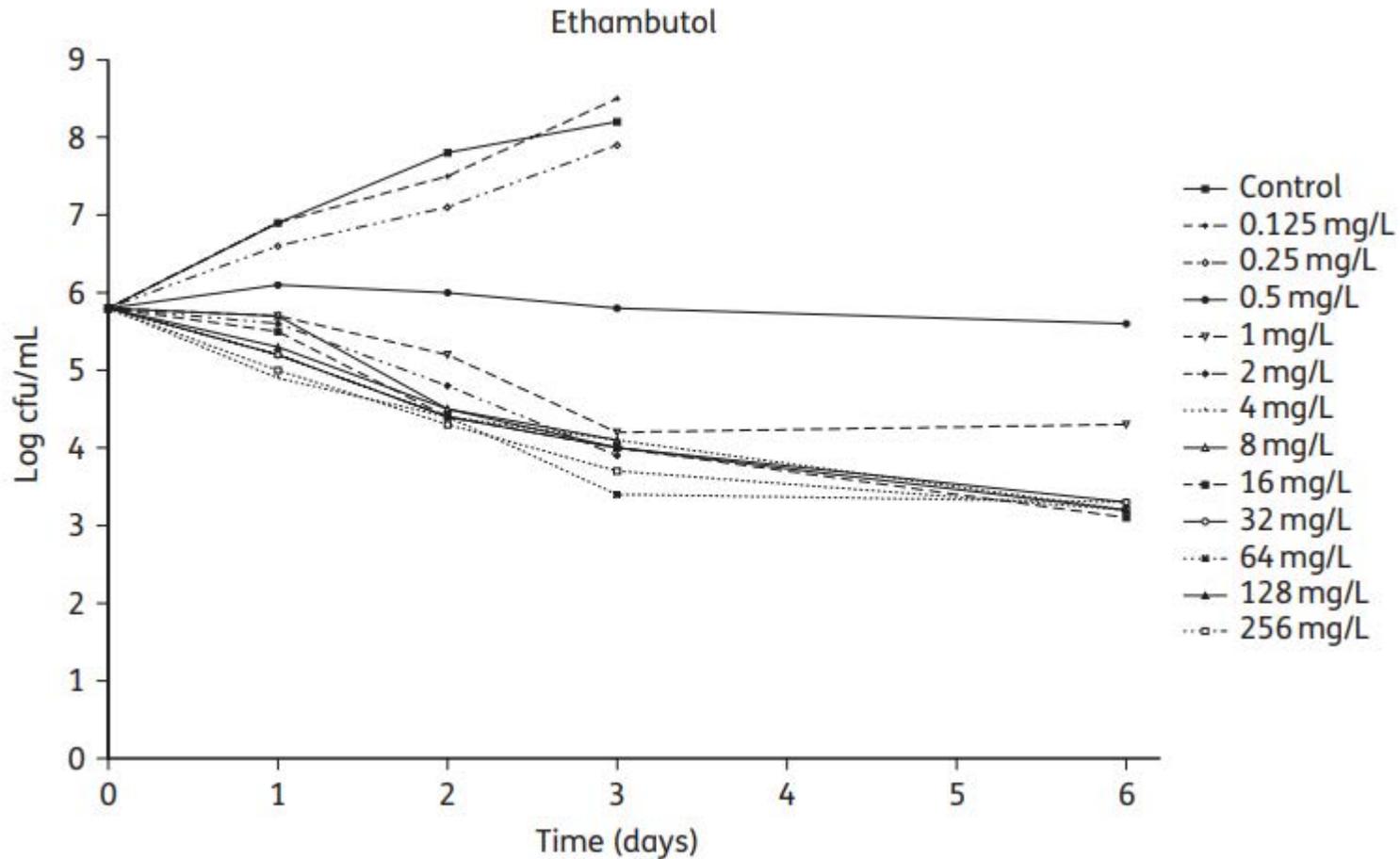
- Dose : 15 mg/kg/jour.
- Efficacité similaire de l'ethambutol par rapport au PAS.
- Meilleure tolérance.

Pourquoi l'Ethambutol?

Year	All culture positive non-MDR-TB cases ^a	Isoniazid		Rifampicin		Streptomycin		Ethambutol	
		Tested N (%)	R N (%)	Tested N (%)	R N (%)	Tested N (%)	R N (%)	Tested N (%)	R N (%)
New culture-positive non-MDR-TB cases									
2007	38,904	20,407 (52.5)	1,166 (5.7)	20,407 (52.5)	115 (0.6)	12,933 (33.2)	784 (6.1)	18,378 (47.2)	135 (0.7)
2008	37,104	21,034 (56.7)	1,199 (5.7)	21,034 (56.7)	87 (0.4)	12,528 (33.8)	757 (6.0)	18,321 (49.4)	143 (0.8)
2009	36,826	21,689 (58.9)	1,128 (5.2)	21,689 (58.9)	91 (0.4)	13,183 (35.8)	681 (5.2)	18,250 (49.6)	84 (0.5)
2010	35,468	21,571 (60.8)	1,185 (5.5)	21,571 (60.8)	78 (0.4)	14,801 (41.7)	879 (5.9)	17,989 (50.7)	93 (0.5)
2011	35,441	22,955 (64.8)	1,250 (5.4)	22,955 (64.8)	77 (0.3)	16,190 (45.7)	929 (5.7)	19,030 (53.7)	97 (0.5)
2012	33,182	22,061 (66.5)	1,125 (5.1)	22,061 (66.5)	89 (0.4)	15,894 (47.9)	874 (5.5)	18,717 (56.4)	77 (0.4)
Previously treated culture-positive non-MDR-TB cases									
2007	7,119	3,129 (44.0)	370 (11.8)	3,129 (44.0)	78 (2.5)	1,570 (22.1)	140 (8.9)	1,926 (27.1)	39 (2.0)
2008	6,618	3,616 (54.6)	315 (8.7)	3,616 (54.6)	54 (1.5)	1,509 (22.8)	137 (9.1)	1,950 (29.5)	42 (2.2)
2009	6,714	3,872 (57.7)	352 (9.1)	3,872 (57.7)	66 (1.7)	1,642 (24.5)	140 (8.5)	2,083 (31.0)	41 (2.0)
2010	6,256	3,671 (58.7)	348 (9.5)	3,671 (58.7)	60 (1.6)	1,706 (27.3)	153 (9.0)	1,925 (30.8)	39 (2.0)
2011	5,695	3,469 (60.9)	315 (9.1)	3,469 (60.9)	54 (1.6)	1,657 (29.1)	155 (9.4)	1,811 (31.8)	35 (1.9)
2012	5,200	3,263 (62.8)	257 (7.9)	3,263 (62.8)	57 (1.7)	1,667 (32.1)	132 (7.9)	1,871 (36.0)	23 (1.2)

- 5-10% des souches résistantes à l'isoniazide.
- Risque de monothérapie « effective ».
- En ajoutant l'éthambutol, on limite le risque de multirésistance.

Ethambutol



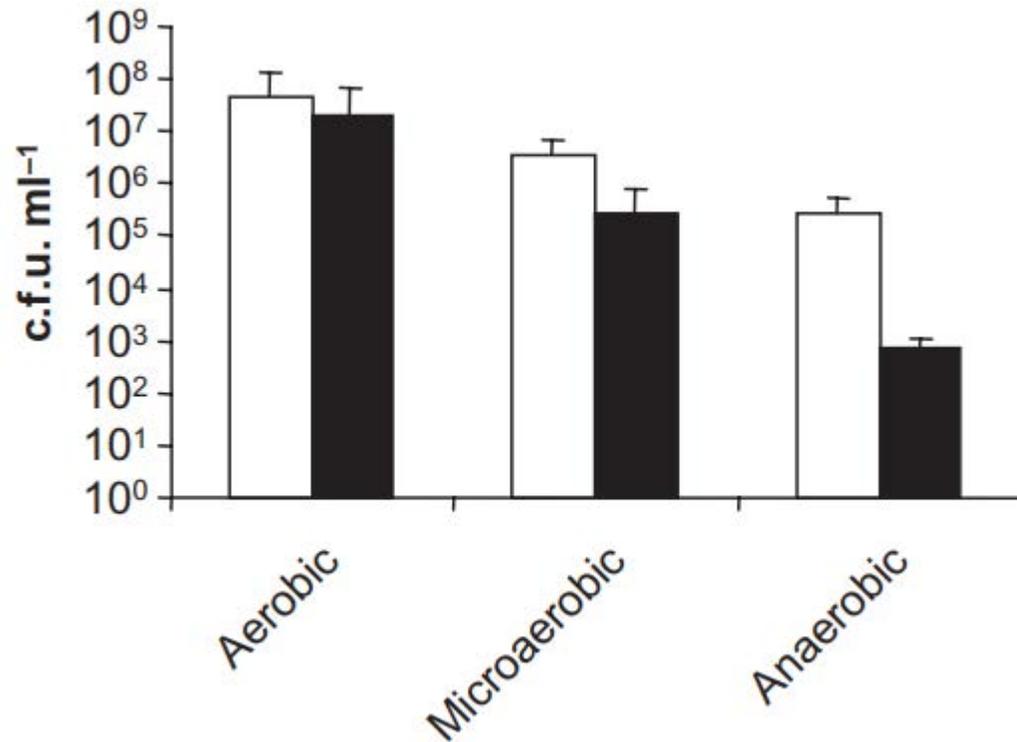
- Un antibiotique **modérément bactéricide** sur les bacilles hautement métaboliques.
- **Peu efficaces sur les bacilles faiblement métaboliques/dormants.**

Pourquoi le Pyrazinamide?

	Schéma	Nombre de patients	Rechute (%)
6 mois	RHZE 2 + RH 4	127	4 (3,1%)
9 mois	RHE 2 + RH 7	127	2 (1,6%)

Fin des années 1980 :
schéma à **6 mois**.

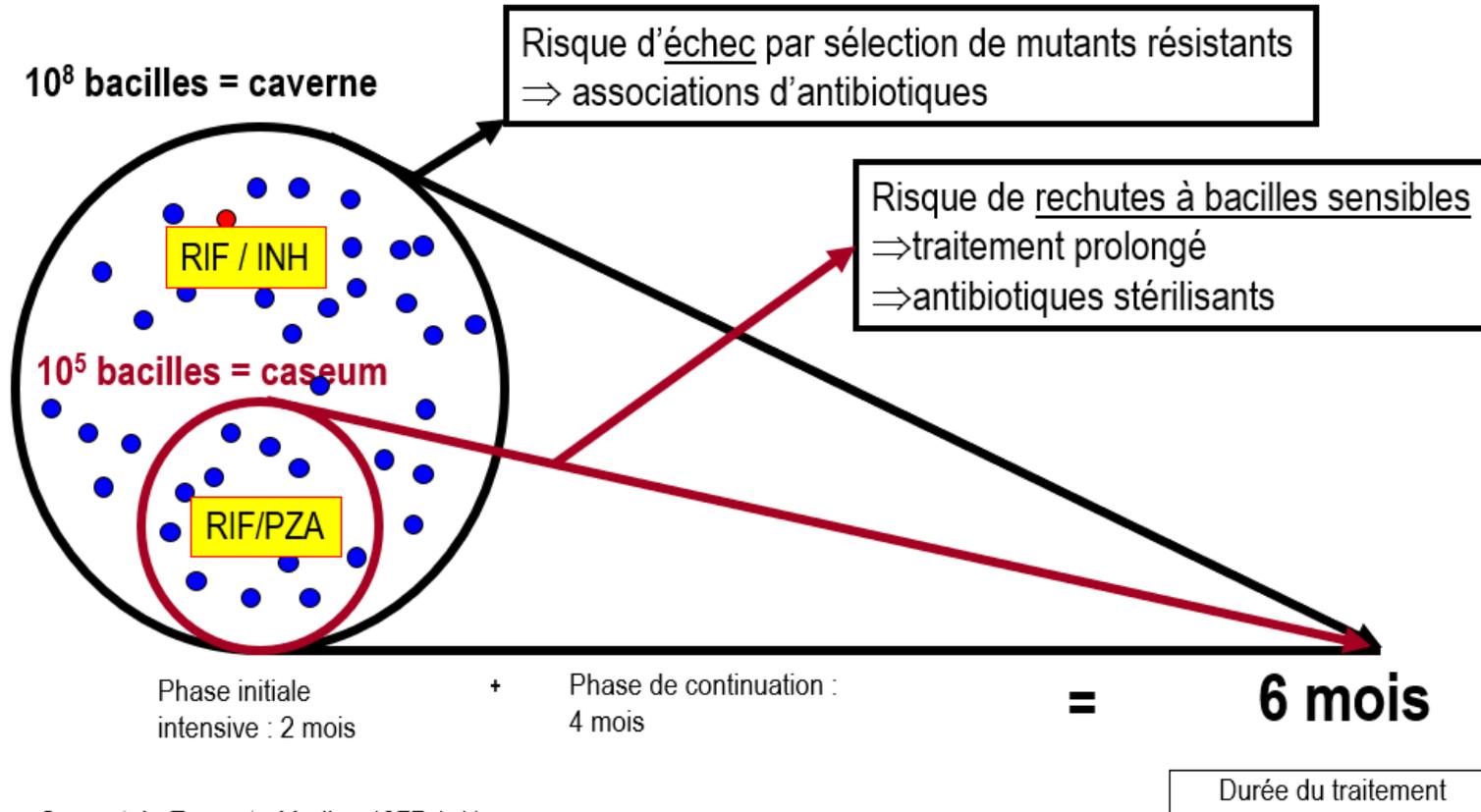
Pyrazinamide



- Actif sur les bacilles faiblement métaboliques/en dormance.
- Milieu à pH acide nécessaire pour être actif (utilise les ions H⁺).
- Aucune efficacité sur les bacilles hautement métaboliques.
- Il n'a aucun impact sur la négativation de l'examen direct.
- Apport dans la prévention de la rechute : stérilisateur.

McIlleron H et al, Antimicrob Agents Chemother, 2006; Zhang Y et al, Int J Tuberc Lung Dis, 2003; Heifets L, Am Rev Respir Dis, 1990; Salfinger M, AAC, 1988; Hu Y, Coates A.R. et Mitchison D.A., Int J Tuberc Lung Dis, 2006

Plusieurs types de bacilles tuberculeux



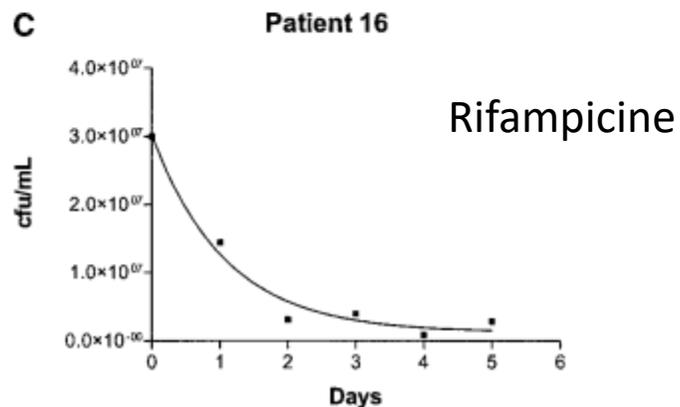
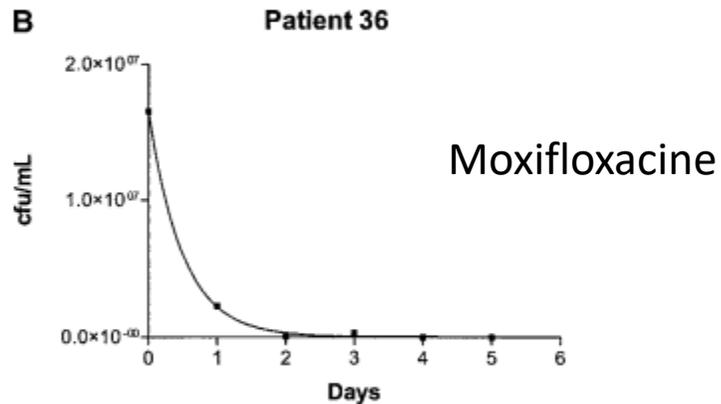
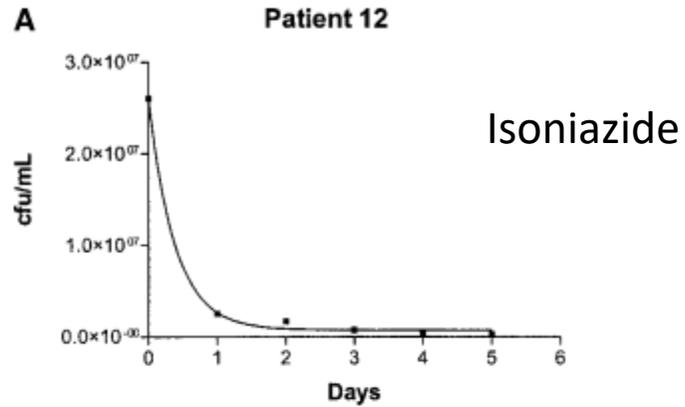
Grosset J. *Excerpta Medica* 1977:1-11

- **Phase d'attaque de 2 mois**
: réduction de la majeure partie des bacilles, notamment ceux extracellulaires à croissance rapide
- **Phase d'entretien de 4 mois**
: action sur les bacilles quiescents

Conclusion

- **INH et RMP** : molécules les plus importantes du schéma antituberculeux.
- **EMB** : prévention de la multirésistance en cas de résistance à l'isoniazide.
- **PZA** : réduction de la durée de traitement (stérilisateur).

Apport des fluoroquinolones : ex de la moxifloxacine



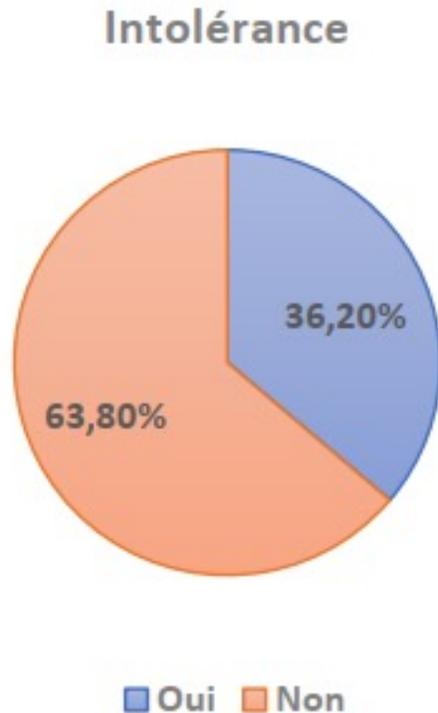
- Evolution de la charge bacillaire des expectorations : moxifloxacine vs isoniazide vs rifampicine.
- Une bactéricidie au moins équivalente à l’isoniazide (si ce n’est plus) et supérieure à la rifampicine.

Principaux effets secondaires

ANTIBIOTIQUE	EFFETS
ISONIAZIDE	Hépatite Neuropathie périphérique Eruption cutanée, prurit.
RIFAMPICINE	Digestif* Réaction d'hypersensibilité : syndrome pseudo grippal, éruption cutanée, éosinophilie, insuffisance rénale, anémie, thrombopénie. Interactions médicamenteuses. <i>Coloration orangée des sécrétions</i>
PYRAZINAMIDE	Hépatite Troubles digestifs Arthralgies Eruption cutanée, prurit.
ETHAMBUTOL	Neuropathie optique rétrobulbaire

*Digestifs: douleurs abdominales, nausées ± vomissements.

Fréquence des effets secondaires



- 588 patients TB, 87% de multisensibles.
- 1/3 des patients avaient des effets secondaires.
- Principaux effets : digestif (49,7%), hépatique (28,1%), cutané (20,6%).
- PZA > INH > RIF > EMB.

Données personnelles non publiées

Effets secondaires graves

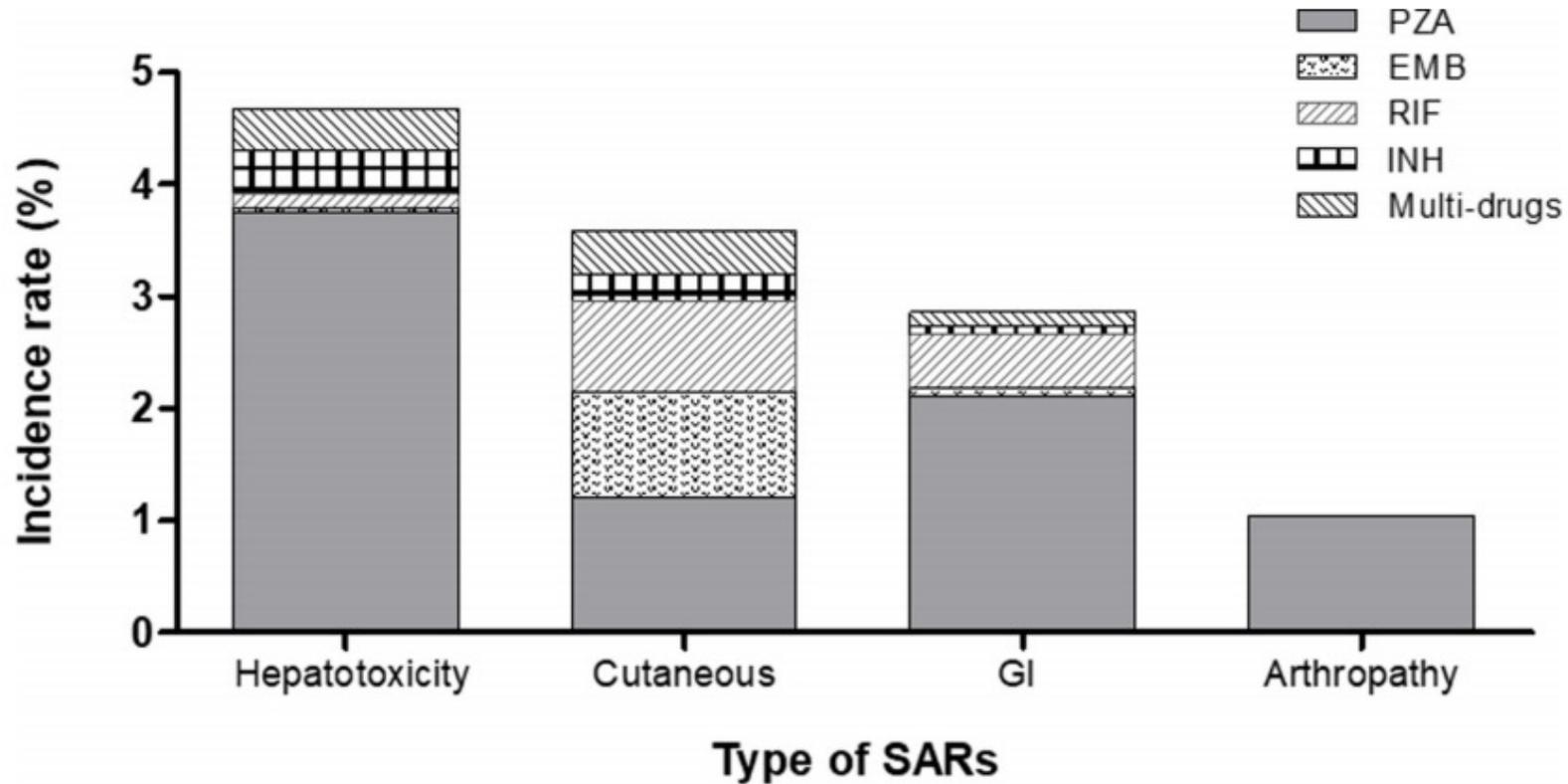


Fig 2. The proportion of each anti-tuberculosis drug related to severe adverse events.

Hépatique

- 5-15% des patients traités, selon les études.
- Signes évocateurs : douleur abdominale, nausée, vomissement, anorexie, ictère.
- PZA>INH>RMP²

Facteurs de risque :

- Age > 60 ans
- Maladie hépatique chronique
- Alcoolisme chronique
- Hépatite B
- Perturbation initiale du bilan hépatique
- Dénutrition
- *Personnes asiatiques*

Hépatique

Table 3 Incidence of hepatotoxicity according to the presence or absence of risk factors*

Hepatotoxicity severity	Absence of risk factors (<i>n</i> = 240) <i>n</i> (%)	Presence of risk factors (<i>n</i> = 231) <i>n</i> (%)	OR (95%CI)	<i>P</i>
Mild	6 (2.5)	12 (5.2)	2.1 (0.7–6.5)	0.1
Moderate	7 (2.9)	14 (6.1)	2.1 (0.8–6)	0.09
Severe	1 (0.4)	16 (6.9)	17.7 (2.3–135)	<0.001
All cases	14 (5.8)	42 (18.2)	3.1 (1.6–6)	<0.001

* Risk factors: 1) age >50 years; 2) history of chronic liver disease, HCV or HBV; 3) other drugs; 4) baseline elevated AST/ALT; 5) chronic alcoholism; 6) malnutrition.

OR = odds ratio; CI = confidence interval; HCV = hepatitis C virus; HBV = hepatitis B virus; ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase.

- Plus d'hépatotoxicité en cas de facteurs de risque.
- Plus d'hépatotoxicité grave en cas de facteur de risque.

Hépatique : impact des taux sériques?

- Historiquement, oui pour le pyrazinamide (> 30 mg/kg) mais une élévation non significative du risque.
- Pas de lien prouvé entre taux de rifampicine, d'isoniazide et hépatite (Alsultan A, Drugs, 2014).

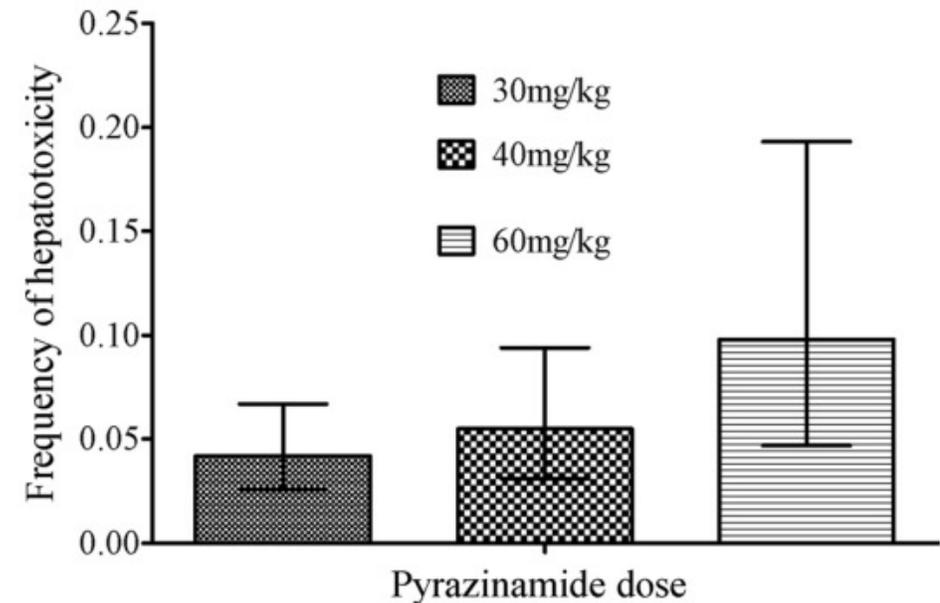


FIG. 5. Frequency of hepatotoxicity events with daily regimens of low (≥ 30 mg/kg), medium (40 mg/kg), and high (60 mg/kg) pyrazinamide doses.

Pasipanodya J et al, AAC, 2010

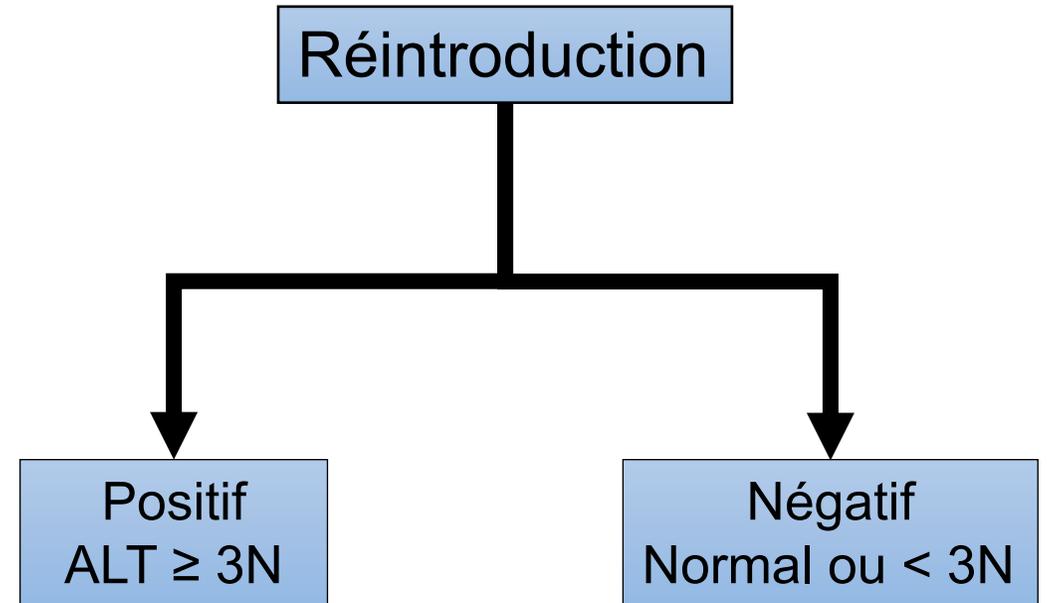
Hépatique

Toujours rechercher des **facteurs favorisants** : alcool, hépatite virale, autres médicaments.

GRADE	ALAT	ATTITUDE	
		Symptôme	Pas de symptôme
Grade 1	<3 N	Surveillance	
Grade 2	3-5 N	Arrêt des hépatotoxiques. Réintroduction.	Surveillance.
Grade 3	5-10 N	Arrêt des hépatotoxiques. Réintroduction.	
Grade 4	>10 N	Arrêt des hépatotoxiques. Début d'un traitement non hépatotoxique.	

Hépatique: réintroduction

- Dès que $ALT < 2N$ et disparition des symptômes.
- Reprise séquentielle tous les 5-7 jours.
- RMP + EMB \rightarrow INH \rightarrow \pm PZA.
- Contre-indication de la molécule responsable si le test est positif.
- 11-24% de récurrence à la réintroduction².



Cutané

- Fréquence variable : 5-10% selon les séries.
- Multiples présentations
- PZA>EMB>INH>RMP
- Estimer la gravité
- Si non grave : poursuite du traitement, anti-histaminique.
- Si grave : Arrêt des anti tuberculeux ± réintroduction séquentielle.

Signes de gravité :

- Fièvre
- Hépatite associée
- Bulles, décollement de la peau
- Eosinophilie
- Atteinte des muqueuses (yeux, bouche, organes génitaux)

Neuropathie optique

- Incidence : 22,5 cas pour 1000 personnes traitées¹
- Irréversibilité chez 4,3 cas pour 1000 patients traités¹
- Réversibilité survenait après 3 mois en moyenne¹
- Probable lien entre neuropathie optique et dose/kg :
 - Pour une posologie ≤ 15 mg/kg/jour, la survenue était de 0,7% (3 cas sur 415 patients)²
- Facteurs de risque : personnes âgées, hypertension artérielle et insuffisance rénale³

[1] Ezer N et al, Int J Tuberc Lung Dis, 2013

[2] Yang HK et al, Int J Tuberc Lung Dis, 2016

[3] Chen HY et al, Br J Ophthalmol, 2012

Conclusion

Tableau 2 : évolution de la documentation des ITT selon l'année.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
ITT documentée (%)	82	57	62	81	80	74	71	67
Nombre total de patients	84	58	64	82	86	74	71	69
Pourcentage (%)	97,6	98,3	96,9	98,8	93	100	100	97,1

Malgré tout, on arrive à traiter avec succès > 95% des tuberculoses!

MERCI DE VOTRE ATTENTION