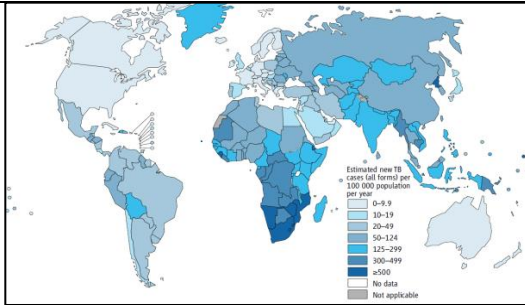


# **La tuberculose en Tunisie : résultats de l'enquête nationale sur la résistance aux anti-tuberculeux**

**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

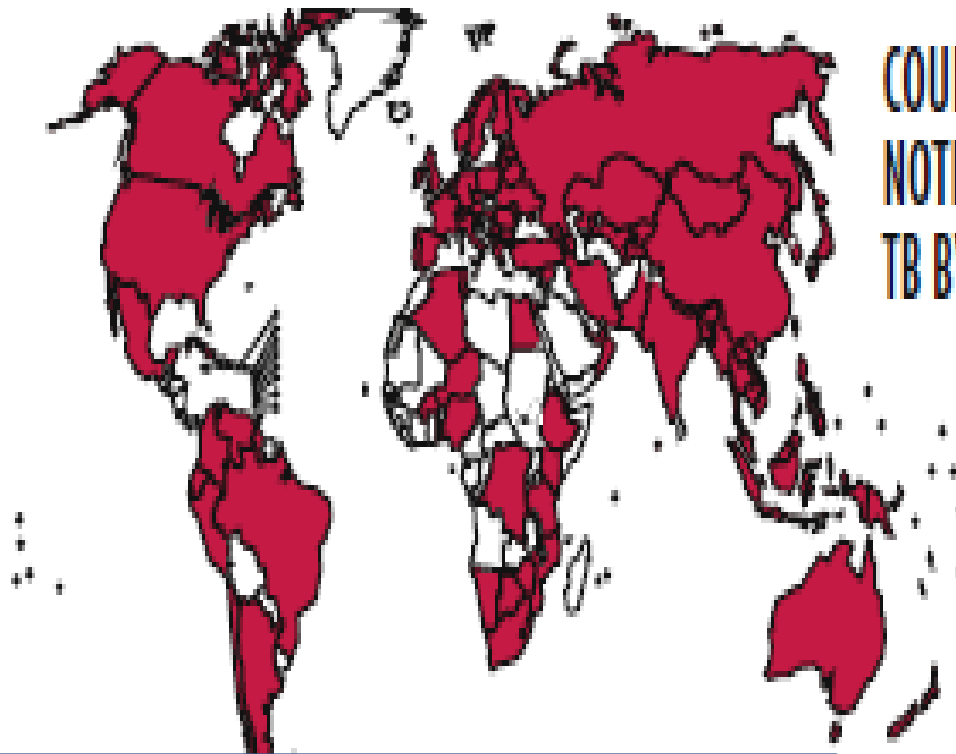
320 000 (300-340)

170000 (102-242cas)

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

# TBC - XDR

Pays ayant signalé des cas de TBC ultra-résistantes

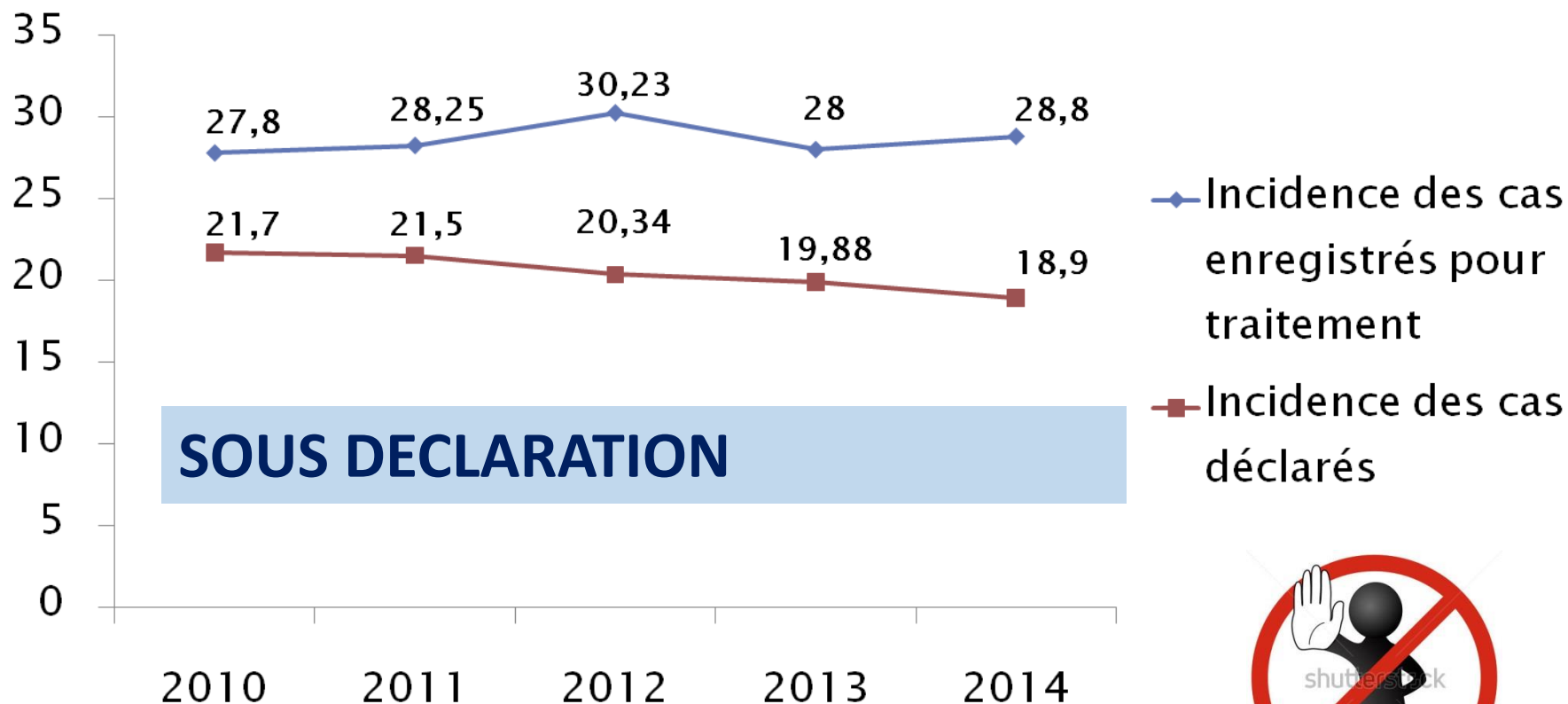


COUNTRIES (IN RED) THAT HAD NOTIFIED AT LEAST ONE CASE OF XDR-TB BY THE END OF 2013

60 000 cas de TBC ultra-résistantes/an  
9% cas MDR

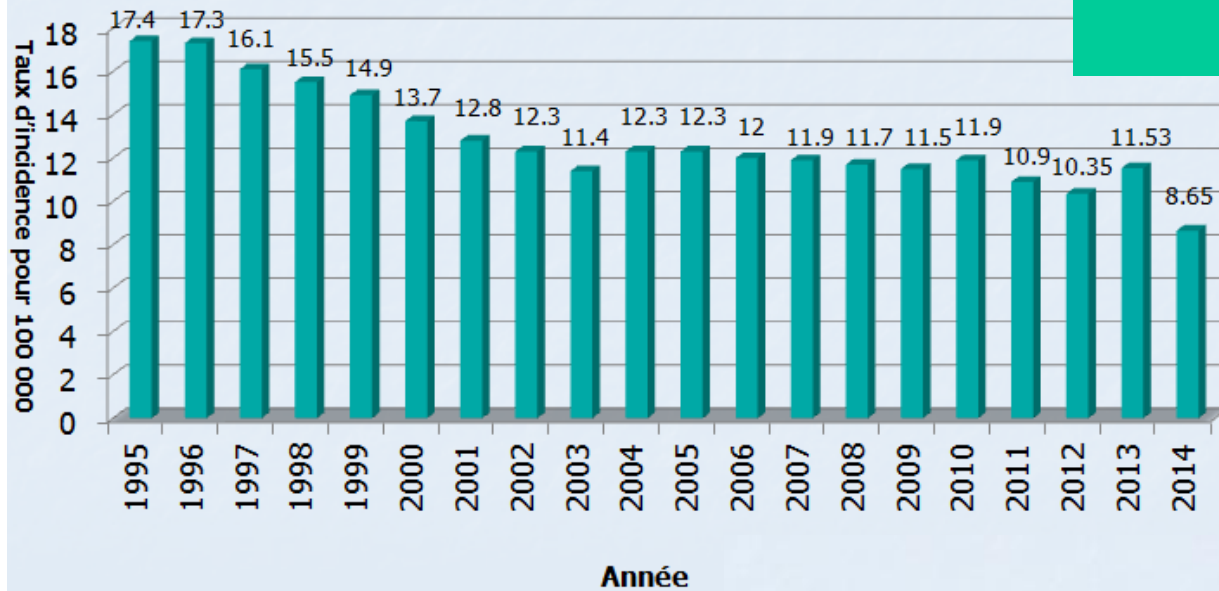
# La tuberculose en Tunisie

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**



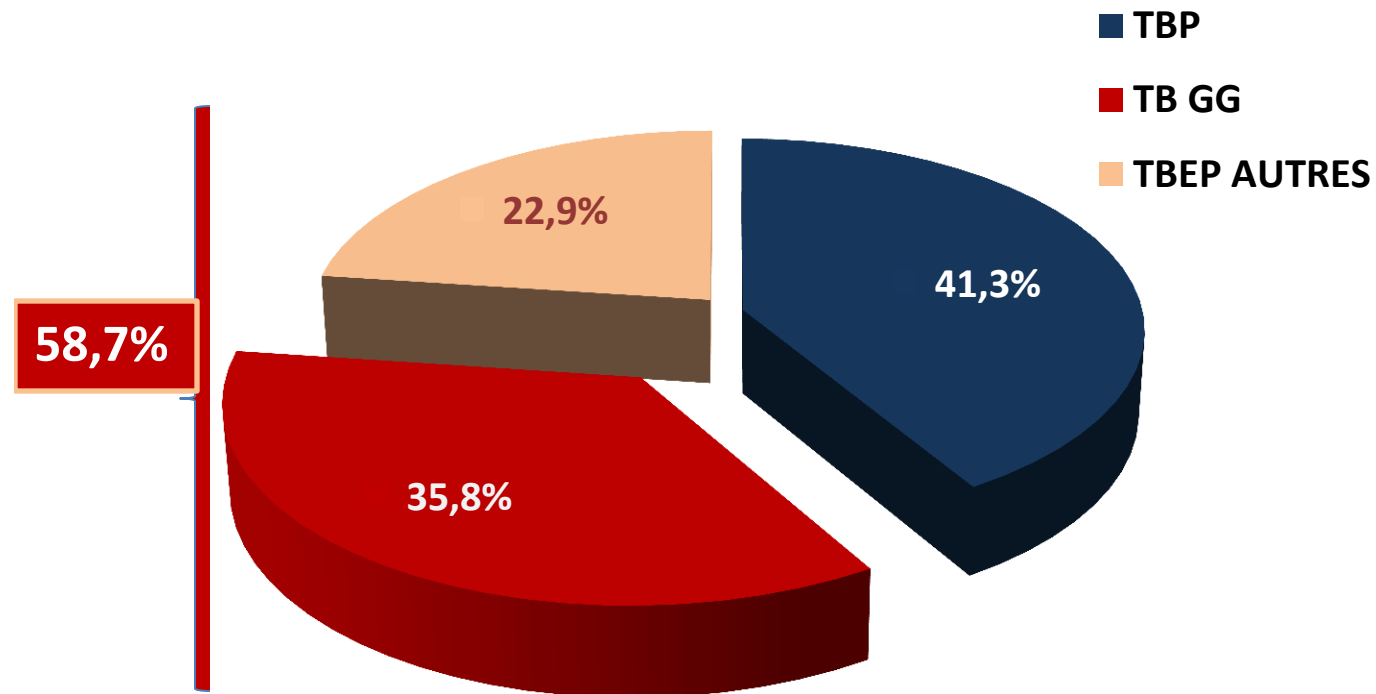
**Tuberculose ganglionnaire:  
augmentation de l'incidence**



# 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 +++



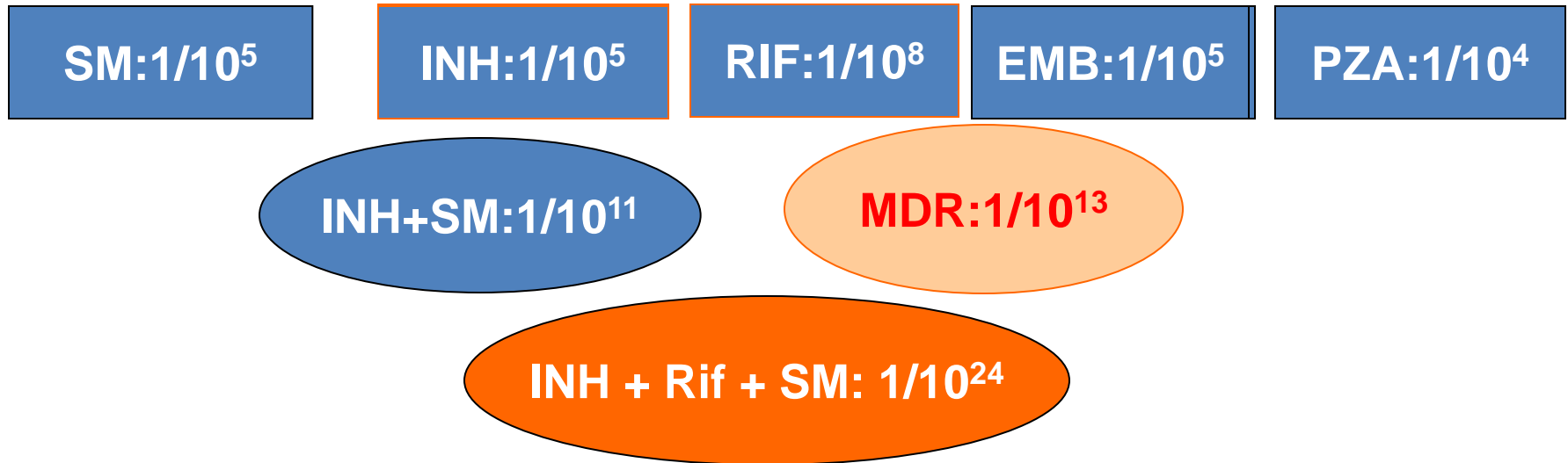
### BUT:

- 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**
- **+  $\geq 1$  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  $\geq 1$  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<sup>er</sup> TTT, reTTT 1<sup>ère</sup> Ligne, TTT 2<sup>ème</sup> 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<sup>ère</sup> ligne** : H (0,2mg/l); R (40mg/l); E (2mg/l); S (4 mg/l)
  - **2<sup>ème</sup> 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%)**

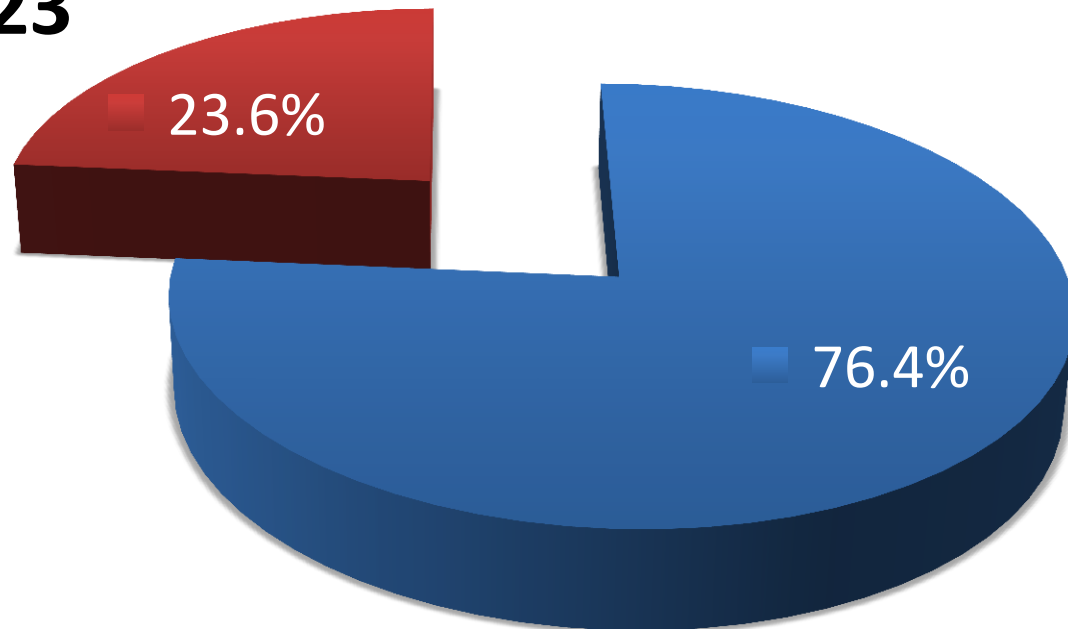
**Patients déjà traités**  
**N= 84 (14.7%)**

# 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**

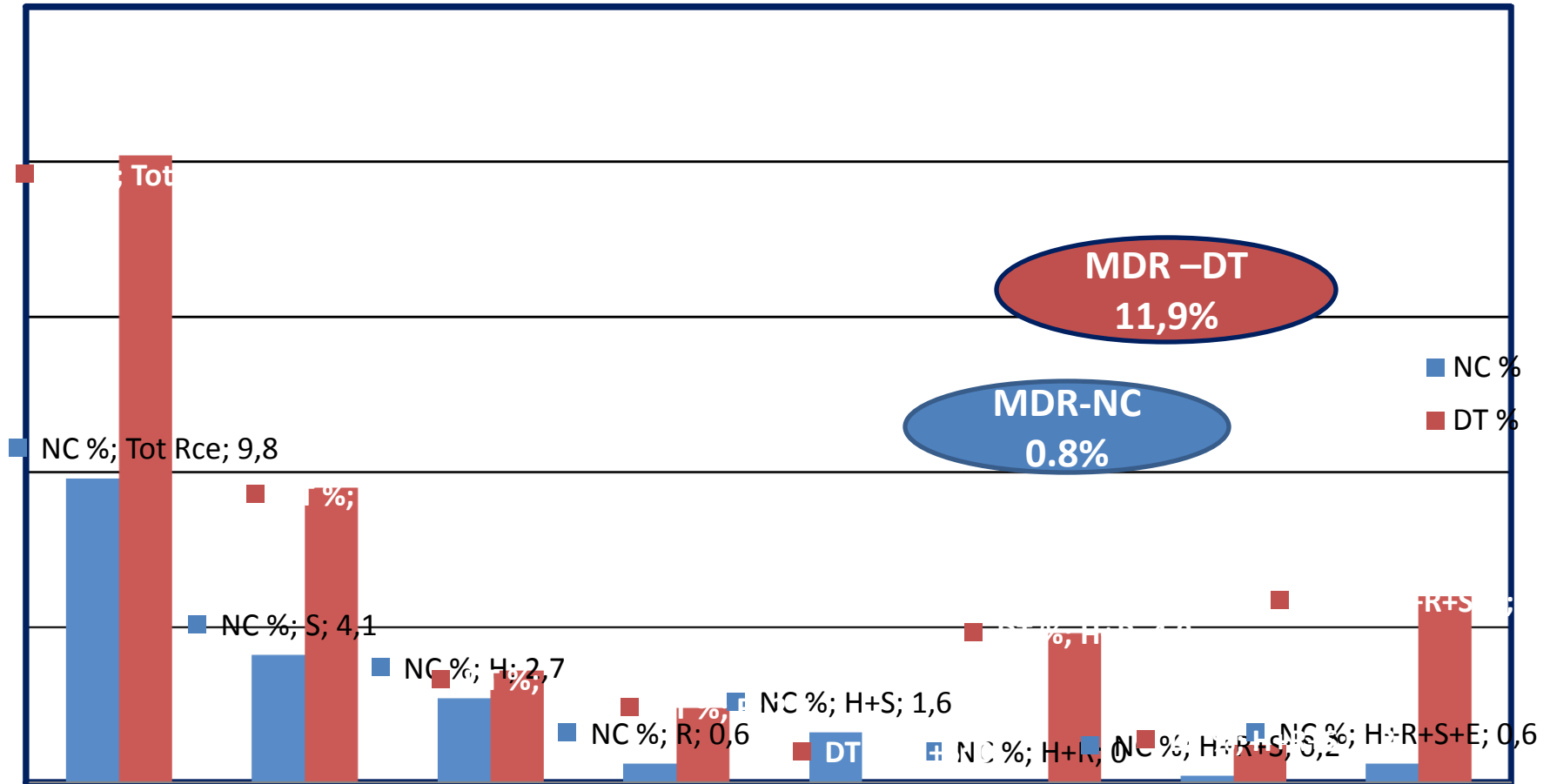
TSD	Nouveaux cas	
	N=488	%
<b>Sensibles</b>	<b>440</b>	<b>90.2</b>
<b>Résistance 1<sup>ère</sup> L</b>	<b>48</b>	<b>9.8</b>
<b>S</b>	<b>20</b>	<b>4.1</b>
<b>H</b>	<b>13</b>	<b>2.7</b>
<b>R</b>	<b>3</b>	<b>0.6</b>
<b>H+S</b>	<b>8</b>	<b>1.6</b>
<b>H+R</b>	<b>0</b>	<b>-</b>
<b>H+R+S</b>	<b>1</b>	<b>0.2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

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



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

# PHENOTYPES DE RESISTANCE

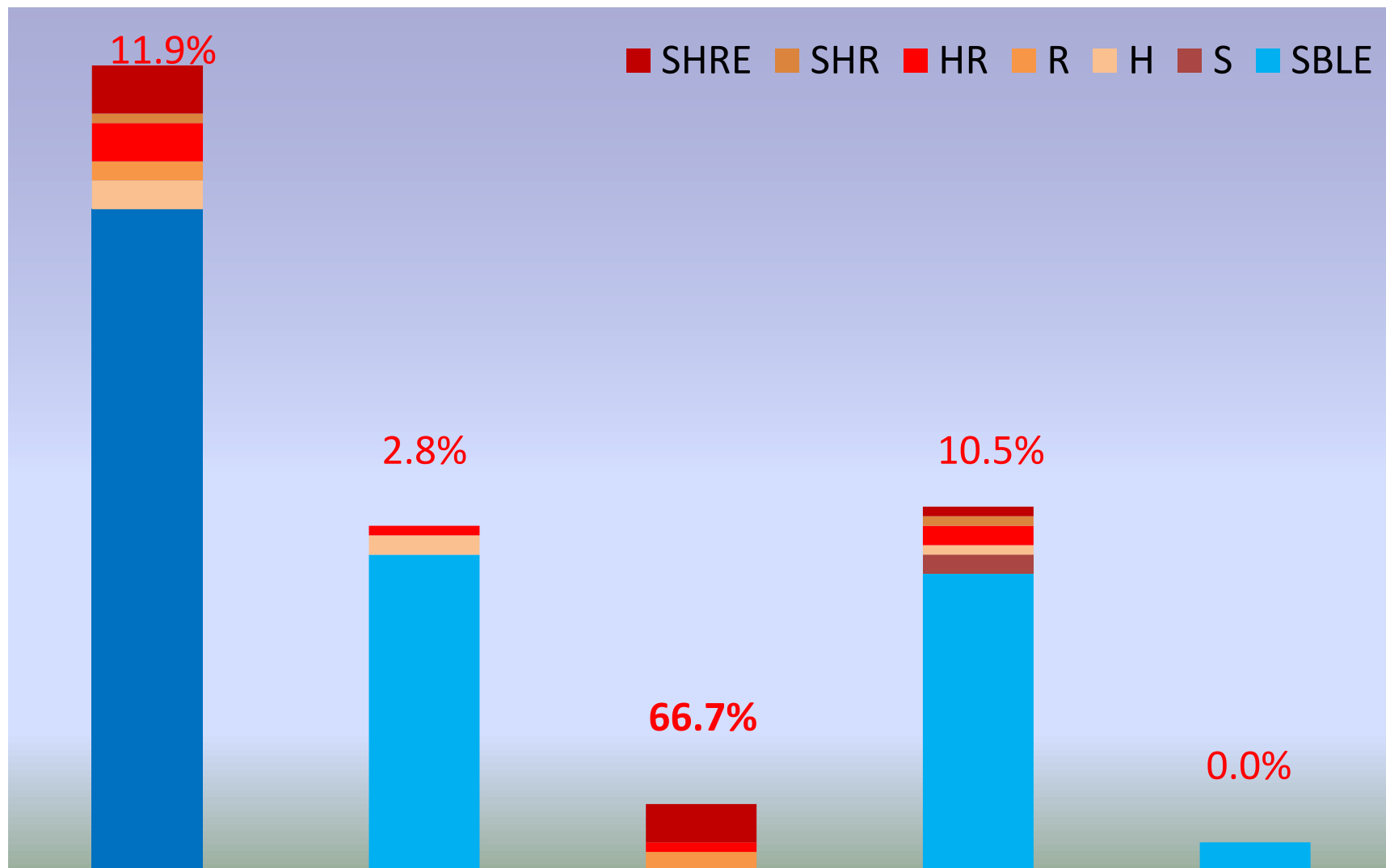


# MDR et ANTECEDANTS DE TRAITEMENT

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

\* 2 cas monoresistant à la Rifampicine

# Prévalence de la multirésistance selon les antécédents de traitement



# RESISTANCE AUX ANTI-TUBERCULEUX DE 2<sup>ème</sup> LIGNE

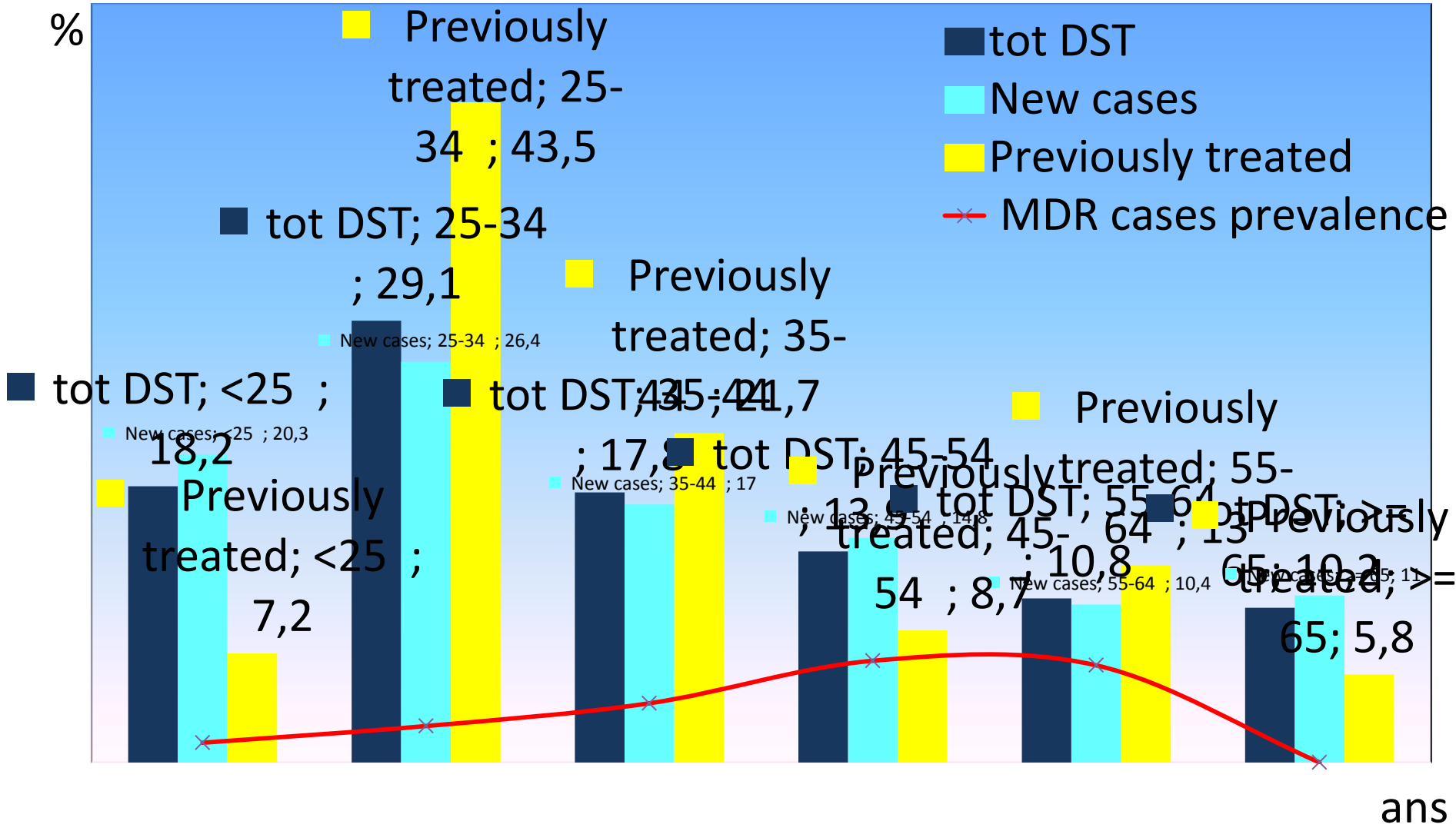
- Aucun cas d'ultra-résistance n'a été détecté dans cette étude
- Une résistance primaire à la kanamycine est retrouvée (contage familial).
- En dehors de l'étude: depuis 2009, cinq cas de TBC ultra-résistantes sont enregistrées
  - 1 guérison (TTT et chirurgie)
  - 3 décès
  - 2 en cours de TTT

# MDR en fonction de l'âge et du sexe

	Nouveau cas			TBC déjà traités		
	n	OR CI 95%	p	n	OR CI 95%	p
<b>HOMME</b>	364	1		70	1	
<b>FEMME</b>	124	0.98 [0.10 - 9.49]	0,98	14	0.52 [0,06-4,48]	0,55
<b>AGE &lt; 45 ans</b>	232	1		50	1	
<b>AGE &gt; 45 ans</b>	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



ans

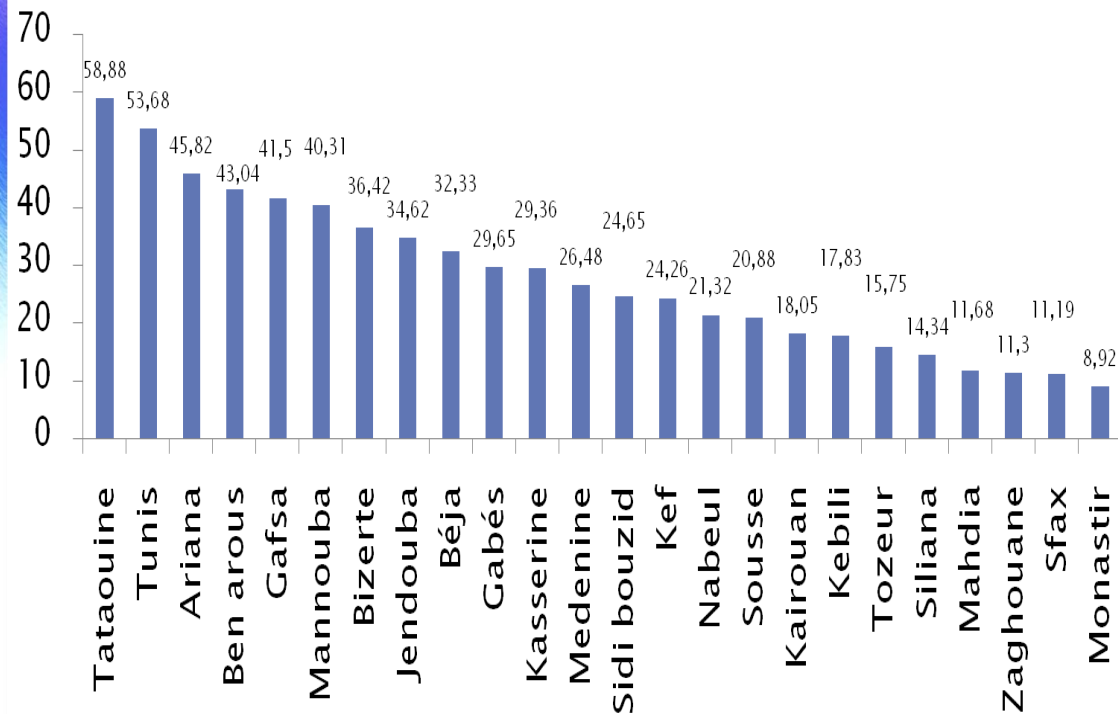
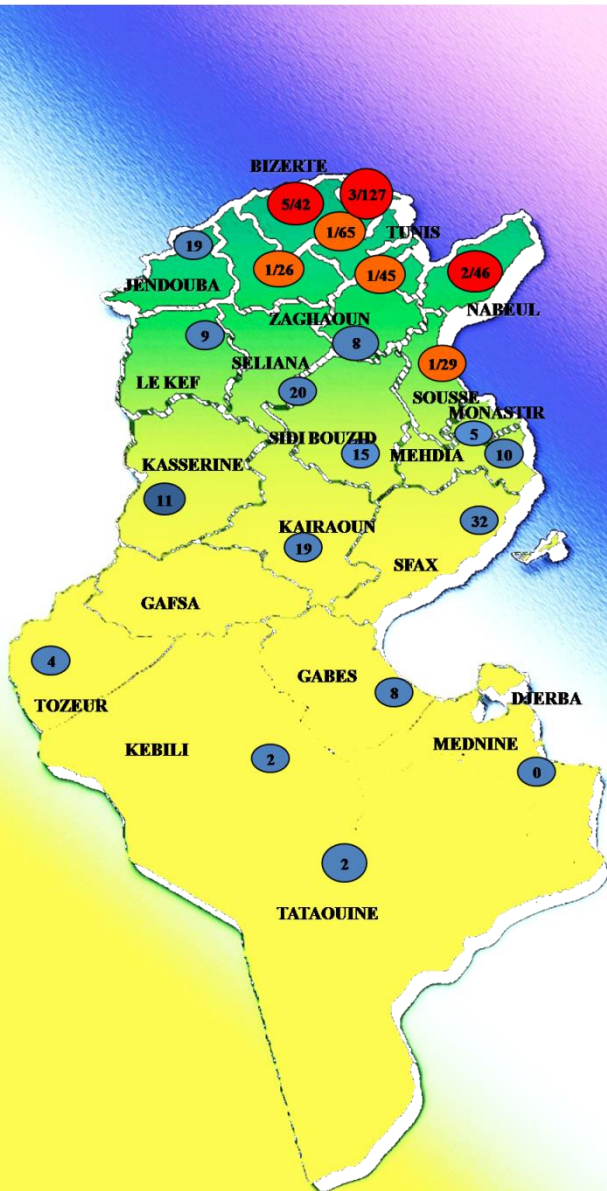
# ASSOCIATION MULTIRESISTANCE, COMPORTEMENTS ET ANTECEDANTS CLINIQUES

	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**



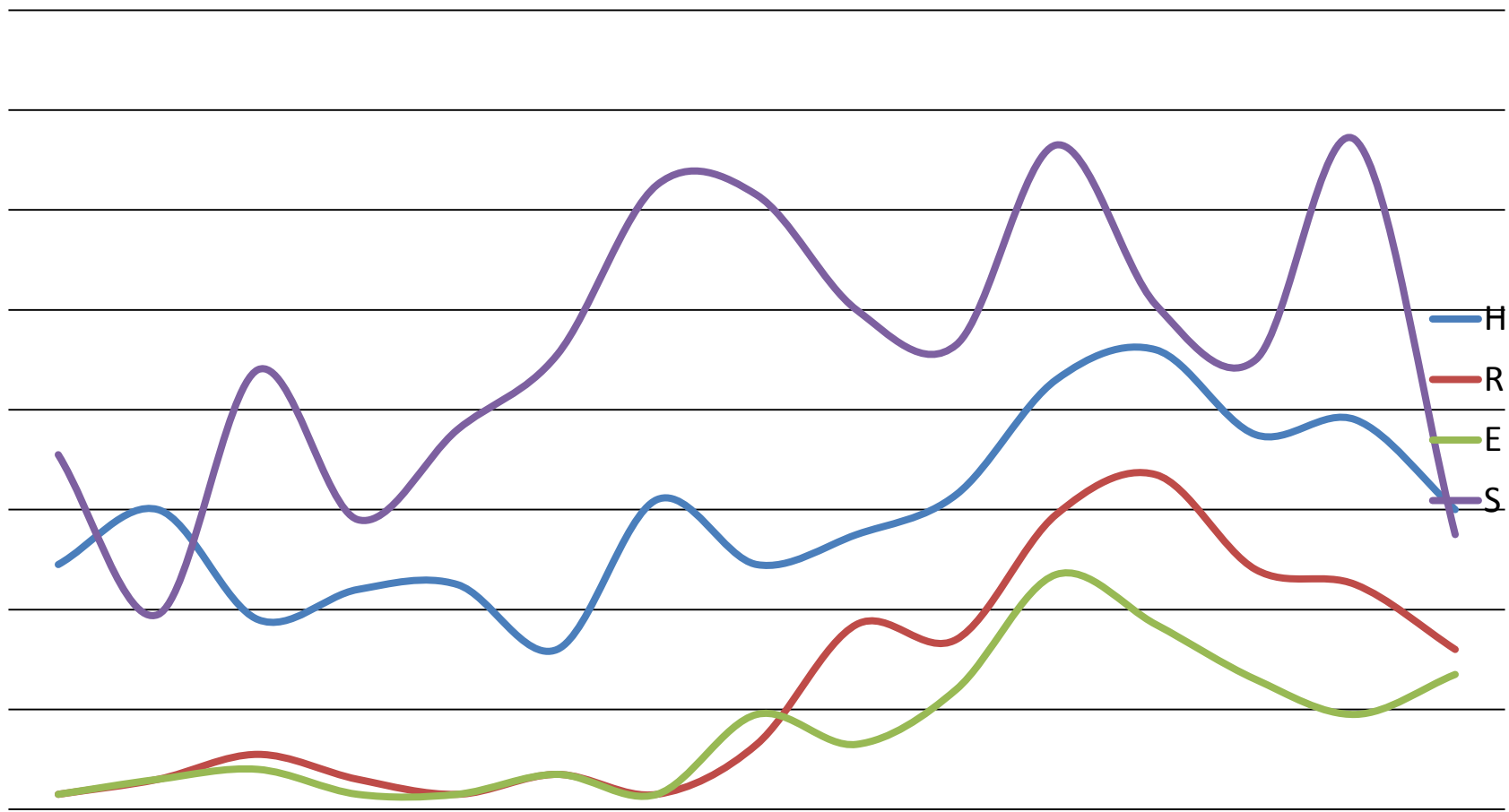
# Distribution des cas de MDR selon les régions



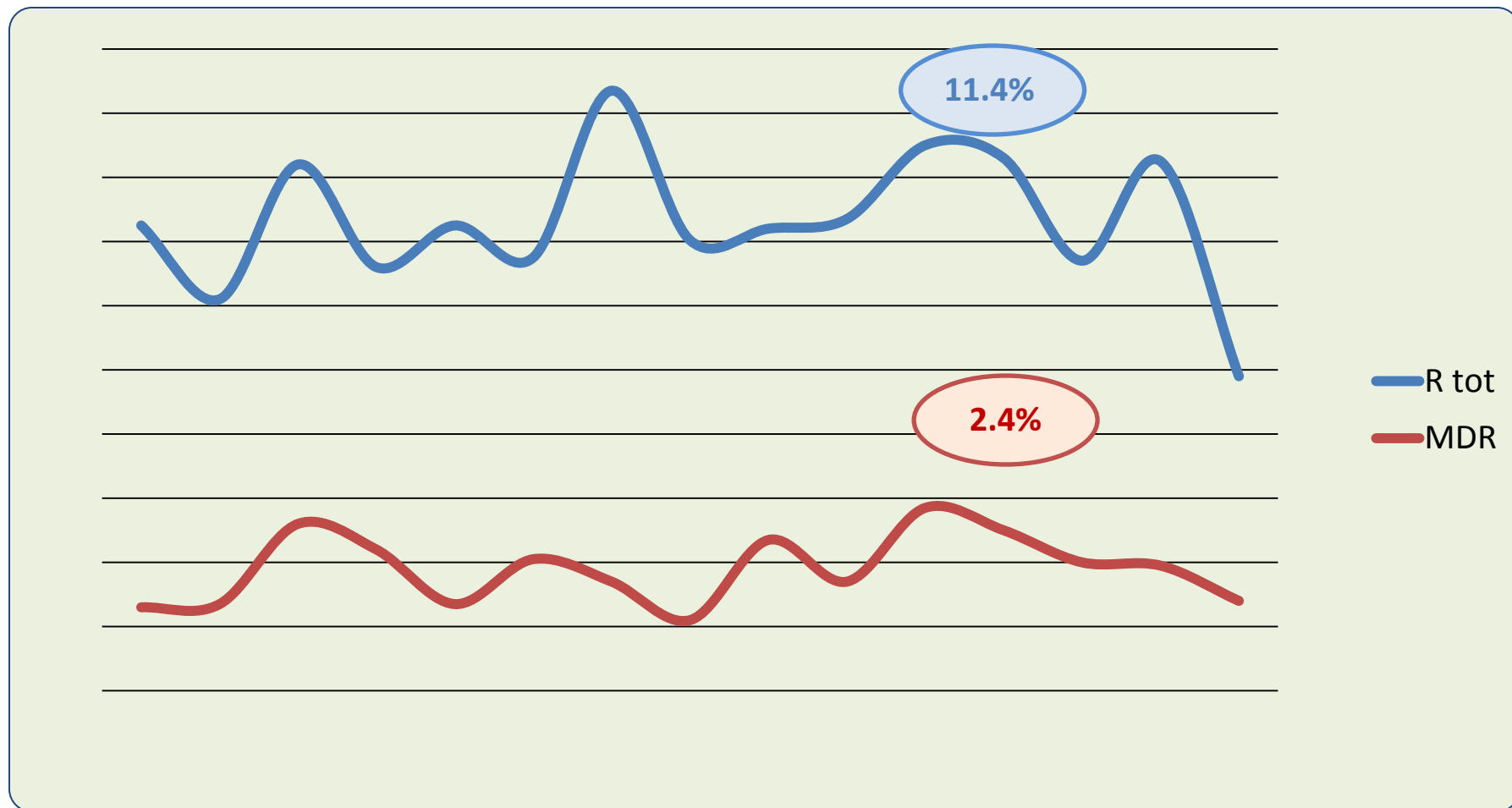
# EVOLUTION DES RESISTANCES

	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
<b>Total H</b>	<b>4,6</b>	<b>15,6</b>	<b>5,1</b>	<b>15,5</b>
<b>Total R</b>	<b>1,14</b>	<b>12,5</b>	<b>0,6</b>	<b>14,3</b>
<b>TOT MDR</b>	<b>1,14</b>	<b>12</b>	<b>0,8</b>	<b>11,9</b>

# 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

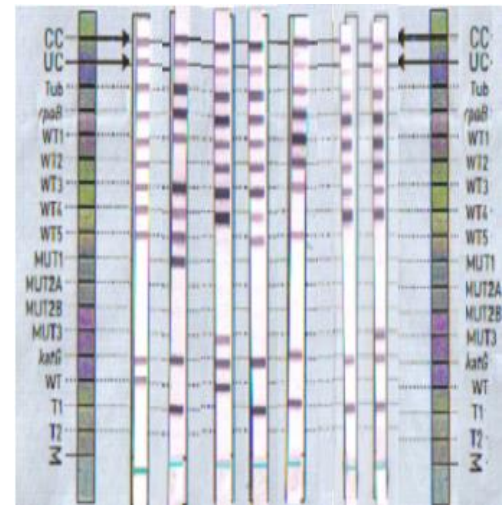


## ➤ Xpert MTB/RF<sup>®</sup>

- 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

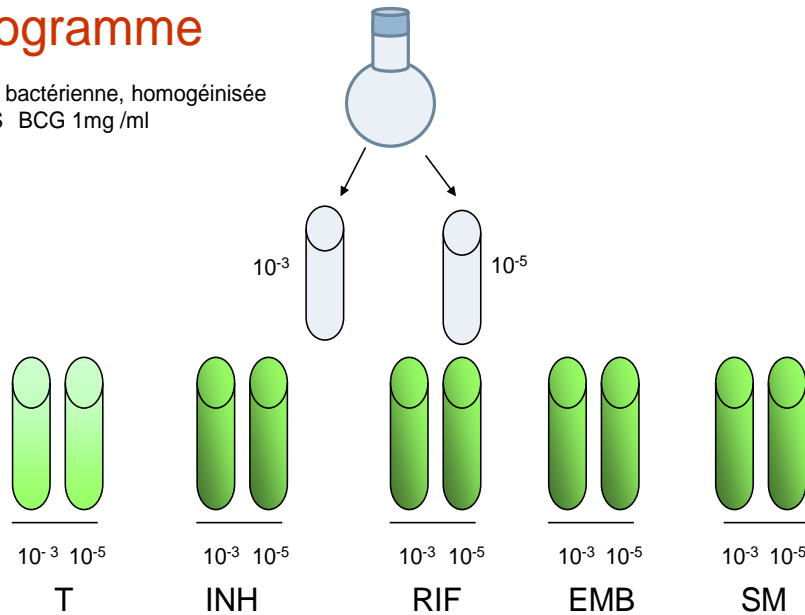


# ANTIBIOGRAMME

## Méthode des proportions/ LIQUIDE MGIT

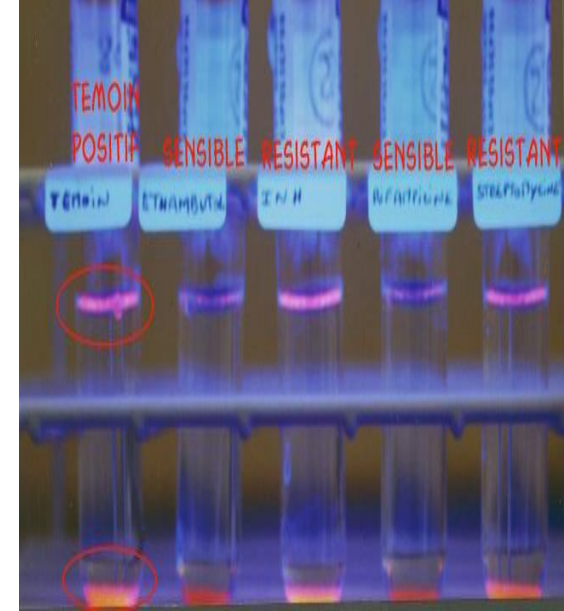
### Antibiogramme

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



Incubation à 37 C –lecture au 28<sup>ème</sup> et 42<sup>ème</sup> 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

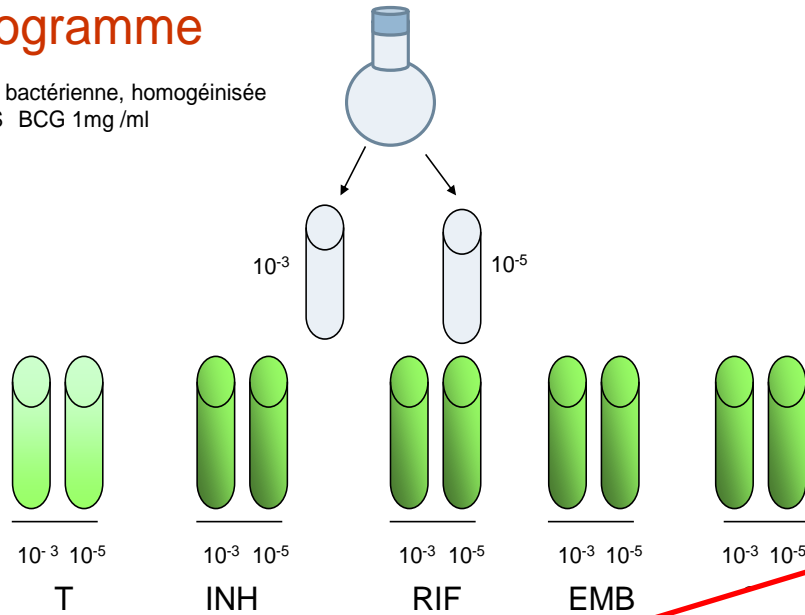
2-3 j

# ANTIBIOGRAMME

## Méthode des proportions/ LIQUIDE MGIT

### Antibiogramme

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

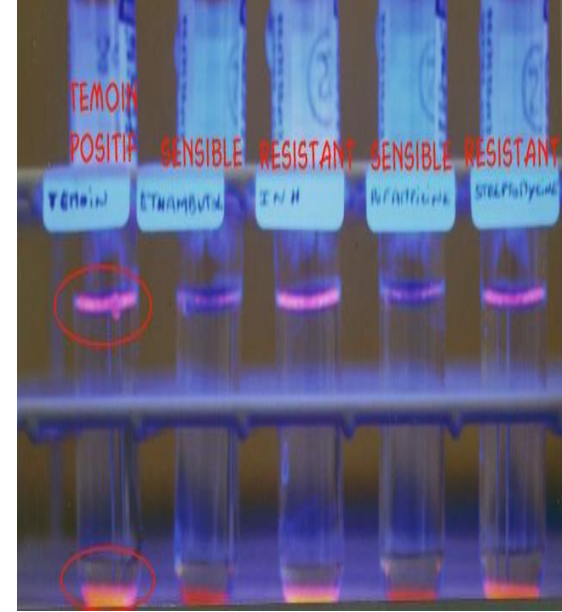


Incubation à 37 C –lecture

T:témoin, INH:Isoniazid

mycine .

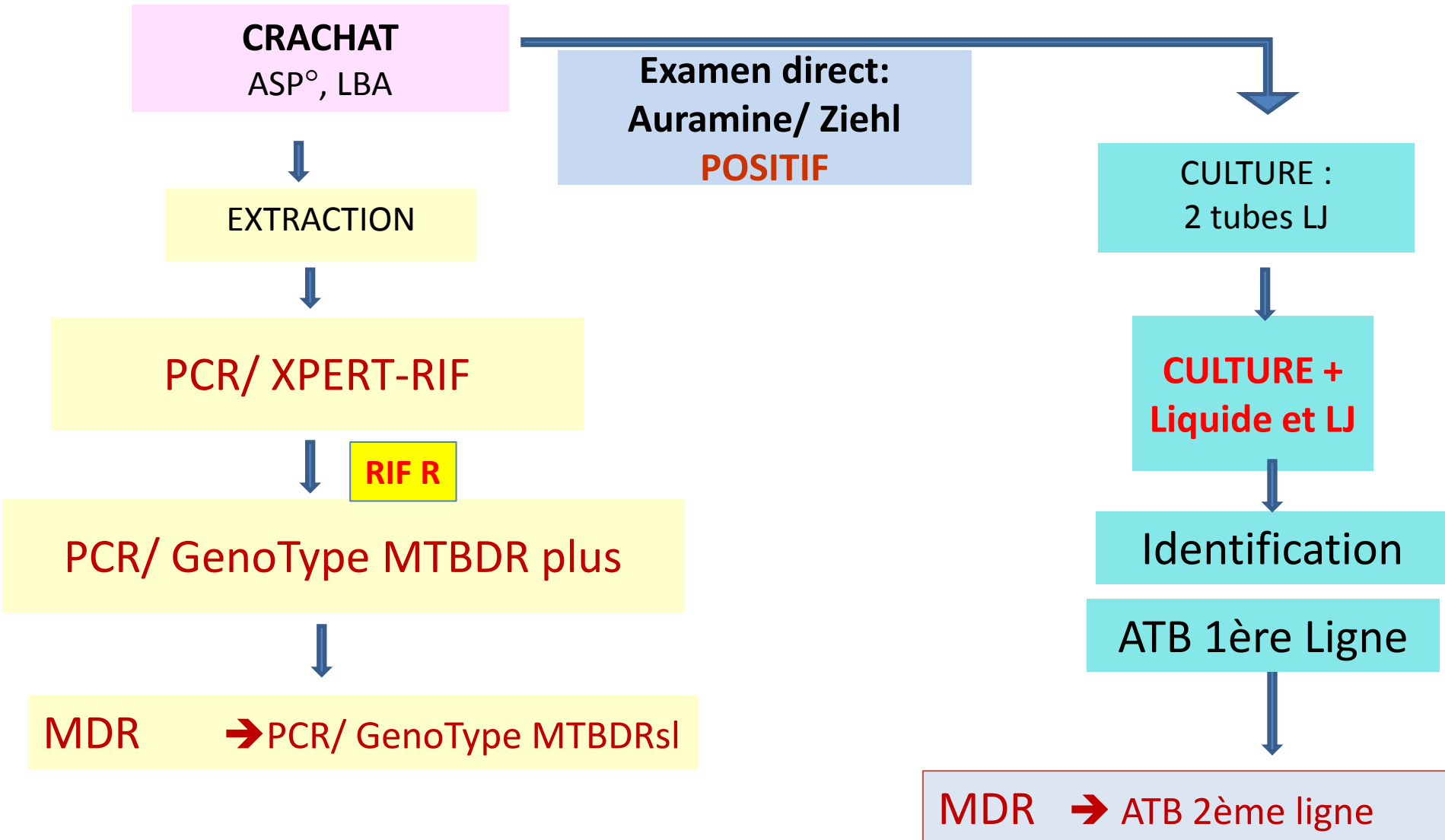
**Conditions de sécurité +++**



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.