

Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge

Lignes directrices

Collection
Avis et Rapports

Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge

Lignes directrices

Le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de tuberculose à bacilles résistants (tuberculose multirésistante – MDR – et tuberculose ultra-résistante - XDR) sont des processus longs et complexes. Leur prise en charge nécessite l'organisation d'une filière de soins bien définie, coordonnée au niveau régional et national, sans discontinuité entre les hospitalisations en lieux de soins aigus, en soins de suite et les consultations et soins ambulatoires.

Le HCSP émet des recommandations pour prévenir la transmission de la tuberculose à bacilles résistants et la transformation de tuberculoses sensibles en tuberculoses multirésistantes, ainsi que pour prendre en charge les tuberculoses latentes.

Il détaille les principes généraux de la prise en charge thérapeutique, les modalités de suivi pendant le traitement et après l'arrêt de celui-ci.

Il fait des préconisations en termes de mesures d'hygiène et d'isolement et souligne l'importance de considérer l'impact financier pour les services prenant en charge des patients atteints de tuberculoses multirésistantes et de pouvoir disposer de solutions réglementaires et juridiques en cas de refus de soin et/ou de refus de respect des consignes d'isolement respiratoire par le patient.

La stratégie diagnostique précise notamment la recherche de mutations de résistance aux antituberculeux en fonction des résultats de l'examen microscopique, les modalités de recours au Centre national de référence.

Les éléments, notamment épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques, sur lesquels s'appuient ces recommandations sont détaillés dans le rapport qui accompagne les deux avis.

**Tuberculose multirésistante
et
place des tests de biologie moléculaire**

Rapport

Décembre 2014

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Sécurité des patients le 16 décembre 2014 et par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 18 décembre 2014.

SOMMAIRE

SAISINES	5
GROUPE DE TRAVAIL	8
Introduction	9
1 - Situation épidémiologique de la tuberculose multirésistante en France et dans le monde	9
1.1 - La surveillance de la résistance aux antituberculeux	9
1.1.1 - Notion de résistance « primaire » et « secondaire»	9
1.1.2 - Définitions OMS de la multi-résistance (MDR) et de l'ultra-résistance (XDR)	10
1.2 - La situation épidémiologique de la multi-résistance aux antituberculeux dans le monde	10
1.3 - La surveillance de la résistance aux antituberculeux en France	12
1.4 - La situation épidémiologique de la multi-résistance aux antituberculeux en France	13
1.4.1 - Réseau de surveillance des Centres hospitaliers universitaires	13
1.4.2 - Réseau national	13
1.4.3 - Souches MDR reçues au CNR MyRMA	13
2 - Diagnostic microbiologique de la tuberculose MDR	16
2.1 - Affirmer le diagnostic bactériologique de la tuberculose	16
2.2 - Affirmer le diagnostic de la multirésistance	18
2.2.1 - Détection génotypique de la résistance à la rifampicine	19
2.2.2 - Détection génotypique de la résistance à l'isoniazide	20
2.3 - Etude de la sensibilité aux antituberculeux des souches MDR	21
2.4 - Stratégie recommandée	21
3 - Prévention	26
3.1 - La prévention de la transmission	26
3.2 - La prévention de la sélection de mutants résistants au cours de traitements mal conçus ou mal suivis	27
3.3 - Prise en charge des infections tuberculeuses latentes (ITL)	28
4 - Prise en charge thérapeutique des tuberculoses multirésistantes	29
4.1 - Stratégie et objectifs	29
4.2 - Professionnels impliqués	29
4.3 - Traitements pharmacologiques	30
4.3.1 - Traitements antituberculeux	30
4.3.2 - Autres traitements pharmacologiques	35
4.4 - Chirurgie	35

4.5 - Suivi sous traitement	36
4.5.1 - <i>Réponse au traitement</i>	36
4.5.2 - <i>Observance au traitement</i>	36
4.5.3 - <i>Monitoring des traitements</i>	36
4.5.4 - <i>Suivi post thérapeutique du patient</i>	36
5 - Dépistage des sujets contact	43
5.1 - Généralités sur le dépistage des sujets contact	43
5.2 - Situation en France	43
5.3 - Enquêtes autour d'un cas : problèmes spécifiques posés par les TB MDR	43
5.4 - Recommandations nationales et internationales	44
6 - Précautions complémentaires d'hygiène	47
7 - Filières de soins	51
7.1 - Le besoin d'unités d'hospitalisation et de soins de suite bien identifiées	51
7.2 - Le besoin d'expertise	51
7.3 - Une organisation de la prise en charge coordonnée	52
Conclusion	55
GLOSSAIRE	56
TABLE DES MATIÈRES	57

SAISINE 1 - Prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Paris le

Sous-direction Prévention du risque infectieux

Bureau RI 1 N°498

Tél. 01 40 56 69 29

thierry.comollet@sante.gouv.fr

Paris, le

21 NOV 2012

000163

Monsieur le Président du
Haut Conseil de Santé Publique
18 Place des cinq martyrs du Lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine du Haut Conseil de Santé Publique concernant les lignes directrices de la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants

La résistance aux antibiotiques des bacilles responsables des cas de tuberculose humaine fait l'objet d'une surveillance spécifique par un CNR dédié, surveillance assez exhaustive qui permet l'analyse qualitative et quantitative du phénomène (mono, multi, ultra-résistances) et le suivi de son évolution. Le CNR des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries assure ainsi le recueil et l'étude approfondie des souches identifiées et un mécanisme de conseil et d'appui aux cliniciens s'est mis en place sous sa coordination, notamment appuyé par des praticiens disposant d'une large expérience clinique dans ce domaine en France. Ces résistances peuvent être induites et/ou majorées par une prise en charge inappropriée, et leur prise en charge est d'autant plus difficile que le niveau des résistances tend à s'élever. Très fréquentes dans certains pays, elles font l'objet de recommandations évolutives de l'Organisation Mondiale de la Santé (en matière de MDR TB et de XDR TB en particulier).

Bien que rares dans notre pays (moins d'une centaine de cas par an) les tuberculoses à germes résistants, selon le niveau de ces résistances, posent cependant des problèmes spécifiques notamment en matière (i) de diagnostic précoce (où la place des différents tests génotypiques par rapport aux autres méthodes phénotypiques plus tardive devrait être mieux précisée), (ii) de précautions destinées à limiter la transmission aéroportée et la durée d'application de ces précautions, (iii) de principes thérapeutiques sans errements ni improvisation et (iv) d'accompagnement et de suivi de ces patients pour faciliter l'adhésion et limiter rechutes et majorations des résistances.

Il est important d'adapter le système de soins à une prise en charge optimale de ces patients, en tenant compte de l'expérience accumulée par les équipes spécialisées car je souhaite que les acteurs de soins susceptibles d'être confrontés à la prise en charge de ces malades en connaissent les règles et les difficultés. A cet effet je souhaite que le HCSP me propose, à la lumière des tendances épidémiologiques, des recommandations concernant le diagnostic, la prévention, les principes principaux du traitement et du suivi des tuberculoses à germes résistants et je voudrais pouvoir disposer de ses conclusions avant la fin du mois de février 2013.

Le Directeur Général de la Santé,

Dr Jean-Yves GRALL

14, avenue Duquesne - 75350 Paris 07 SP - Tél. 01 40 56 60 00

SAISINE 2 - Place des tests de diagnostic de biologie moléculaire



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Paris le 17 JUIN 2013

Sous-direction Prévention du risque infectieux

Bureau RI 1

Tél. 01 40 56 69 29

direction.ri1@sante.gouv.fr

RI: 215

Paris, le



Monsieur le Président du
Haut Conseil de Santé Publique
18 Place des cinq martyrs du Lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Place des tests de diagnostic de biologie moléculaire (notamment le test automatisé Cepheid Xpert® MTB/RIF) dans la stratégie diagnostique de la tuberculose

Le diagnostic de certitude de la tuberculose repose depuis des décennies sur l'examen bactériologique direct et sur la caractérisation des colonies obtenues par mise en culture sur différents milieux des produits d'expectoration ou de prélèvements. La détermination de la résistance phénotypique aux antibiotiques repose sur la culture, éventuellement affinée par une étude génotypique complémentaire. Les délais incompressibles importants, les prérequis techniques des laboratoires ainsi que la perte de pratique des biologistes¹ constituent des limitations de ces tests classiques.

Ces dernières années plusieurs techniques d'amplification génique ont été développées ainsi que la recherche de nouveaux marqueurs de la maladie. En particulier, parmi les principaux tests de biologie moléculaire développés, le test automatisé Cepheid Xpert® MTB/RIF assay (GeneXpert) a connu un développement spectaculaire, développement très soutenu par l'Organisation Mondiale de la Santé² dans les pays à prévalence élevée et de nombreux experts internationaux de cette maladie et on ne compte plus les publications qui lui sont consacrées.

Ce test, qui permet un diagnostic très spécifique et très rapide du complexe *Mycobacterium tuberculosis* et de sa résistance à la rifampicine, constitue techniquement une avancée remarquable, mais son utilisation systématique en France – en complément ou en remplacement de l'examen microscopique direct – apparaît jusqu'à présent limitée par sa valeur

¹ 90 à 98% des prélèvements reçus par les laboratoires en France s'avèrent en effet négatifs à examen microscopique (N. Verin 2012)

² Policy statement : https://www.who.int/publications/2011/8749241501545_en.pdf

prédictive positive insuffisante dans le contexte national de faible prévalence de tuberculose et de relative rareté¹ des formes multirésistantes.

Cependant l'évolution épidémiologique de la tuberculose (et de la tuberculose MDR) dans notre pays entraîne une réelle concentration des cas au sein de quelques groupes vulnérables, potentiellement identifiables, en raison, par exemple, de leurs antécédents thérapeutiques et/ou de leur origine géographique. Utilisé de manière ciblée chez des sujets suspects de tuberculose appartenant aux groupes les plus vulnérables (à incidence élevée – de tuberculose et/ou de tuberculose MDR) un test d'amplification génique permettrait possiblement un diagnostic rapide et précis, source d'efficacité d'emblée et d'acceptabilité du traitement et de précocité de l'enquête d'entourage².

Actuellement la seule recommandation officielle relative aux tests d'amplification génique date de 2004 (CSHIF) et concerne la pratique d'une PCR en cas de positivité d'un prélèvement à l'examen bactériologique direct, afin d'éliminer une mycobactériose atypique. La nomenclature les réserve aux prélèvements extra-pulmonaires, où leurs performances sont d'ailleurs modestes.

C'est pourquoi, dans le contexte actuel d'augmentation des cas de tuberculose multi et ultra résistants, je souhaiterais que le HCSP étudie la place qu'il convient de donner à l'utilisation de ces tests de biologie moléculaire – notamment automatisés – dans la stratégie diagnostique des différentes formes de tuberculose, éventuellement en définissant d'éventuels critères de ciblage, afin d'accélérer et d'améliorer leur prise en charge thérapeutique. Vous voudrez bien me faire part de ses conclusions d'ici la fin du mois de novembre 2013.

Le Directeur Général de la Santé,

Dr Jean-Yves CRALL

¹ 1 à 1,5 % des cas microbiologiquement documentés (50 cas MDR sur 4319 à culture positive en 2009)

² D'autant qu'une négativité orienterait, précoquement vers des mycobactéries atypiques pour lesquelles le traitement et l'enquête épidémiologique sont également différents.

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Dominique ABITEBOUL, HCSP-CTV

Louis BERNARD, HCSP-CSSP, Président du groupe de travail

Fadi ANTOUN, DASES, Paris

Delphine ANTOINE, InVS

Emmanuelle CAMBAU, CNR-MyRMA

Louis-Jean COUDERC, Hôpital Foch, Suresnes

Bertrand DAUTZENBERG, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Christophe DELACOURT, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Mathilde JACHYM, Centre hospitalier de Bligny

Vincent JARLIER, CNR-MyRMA, Paris

Philippe LANOTTE, CHU de Tours

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Zoha MAAKAROUN-VERMESSE, CHU de Tours

Nathalie METIVIER, Centre hospitalier de Bligny

Nathalie MORGENSZTEJN, ANSM

Anne-Marie MOULIN, HCSP-CSMT

Isabelle PELLANNE, ANSM

Christian PERRONNE, HCSP-CSMT

Jérôme ROBERT, CNR-MyRMA, Paris

Ont également participé à ce travail

Personne auditionnée

Laurence HUON, Centre hospitalier de Bligny

Relecture du rapport

Eric CAUMES, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Thierry COMOLET, DGS

Christine GODIN, ARS Rhône-Alpes

Pierre TATTEVIN, CHU de Rennes

Déclarations publiques d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration d'intérêt.

Introduction

La tuberculose multirésistante (TB MDR ; MDR pour « MultiDrug Resistant ») touche environ 450 000 sujets dans le monde par an et représente environ 5 % de l'ensemble des cas. La majorité de ces cas sont originaires d'Inde, de Chine et de la Fédération de Russie. En France, environ une centaine de cas ont été pris en charge en 2012 dans différents hôpitaux. La prise en charge des TB MDR est longue et complexe, et nécessite l'organisation d'une filière de soins bien définie et coordonnée au plan régional et national.

Suite à deux saisines du ministère chargé de la santé, un groupe de travail multidisciplinaire a émis des recommandations sur la prise en charge de la tuberculose MDR et la place des tests de diagnostic de biologie moléculaire.

Ces recommandations devraient permettre d'harmoniser la prise en charge prophylactique, diagnostique et thérapeutique des TB MDR.

1 - Situation épidémiologique de la tuberculose multirésistante en France et dans le monde

1.1 - La surveillance de la résistance aux antituberculeux

La surveillance de la résistance aux antibiotiques antituberculeux fait partie intégrante des dispositifs de prévention et de prise en charge de la tuberculose. Des efforts de standardisation des définitions et des méthodes ont été faits et ont abouti à des recommandations internationales issues, en grande partie, de la surveillance de la résistance aux antituberculeux en Europe [1,2] reposant sur les principes suivants :

- la distinction entre la résistance primaire (patient sans antécédent de traitement antituberculeux) et la résistance secondaire (patient précédemment traité) ;
- la distinction entre les cas survenant chez des patients nés dans un pays où s'exerce une surveillance (la France dans le cas présent) et ceux survenant chez des patients nés à l'étranger ;
- les méthodes de laboratoire appliquées pour tester la sensibilité aux antituberculeux qui doivent être internationalement reconnues et faire l'objet d'une assurance qualité ;
- des données représentatives des patients tuberculeux dans le pays/la région géographique d'étude.

1.1.1 - Notion de résistance « primaire » et « secondaire »

Le recueil d'informations sur les antécédents de traitement antituberculeux est indispensable pour pouvoir distinguer :

➤ **La résistance dite primaire (ou « résistance initiale »)**

La résistance primaire est définie par la résistance observée chez les patients tuberculeux n'ayant pas reçu de traitement antituberculeux (« nouveau cas ») et donc liée à la transmission interhumaine de souches résistantes.

➤ **La résistance dite secondaire**

La résistance secondaire est définie par la résistance observée chez les patients ayant déjà reçu un traitement antituberculeux et donc essentiellement liée à la sélection de mutants résistants lors du (des) traitement(s) antérieur(s) mal conçu(s) ou mal suivi(s). Ces cas avec antécédents de traitement peuvent

parfois correspondre à l'acquisition d'une nouvelle souche de bacilles, différente de celle ayant causé l'épisode de tuberculose précédent et d'emblée résistante.

Ces concepts sont essentiels car la résistance « primaire » donne une indication sur l'ampleur de la transmission de la tuberculose résistante dans la communauté alors que la résistance « secondaire » reflète la qualité de la gestion des cas de tuberculose sensible présents et passés, d'où l'intérêt de la surveillance des issues de traitement.

1.1.2 - Définitions de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de la multirésistance (MDR) et de l'ultra-résistance (XDR)

Un cas de tuberculose est dit multirésistant (**MDR**) lorsqu'il est causé par une souche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (principalement *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) résistante à la rifampicine **et** à l'isoniazide.

La résistance supplémentaire aux fluoroquinolones **et** à au moins un des trois antituberculeux injectables de deuxième ligne (amikacine, capréomycine, kanamycine) définit l'ultra-résistance (**XDR** pour « Extensive Drug Resistance »)

Le terme de « **pré-XDR** » est parfois utilisé pour qualifier les tuberculoses MDR résistantes aux fluoroquinolones **ou** à un des trois antituberculeux injectables de deuxième ligne. Le terme de totale/pan-résistance, qui n'est pas bien standardisé mais est d'usage fréquent, correspond à une résistance à tous les traitements antituberculeux (anti-TB).

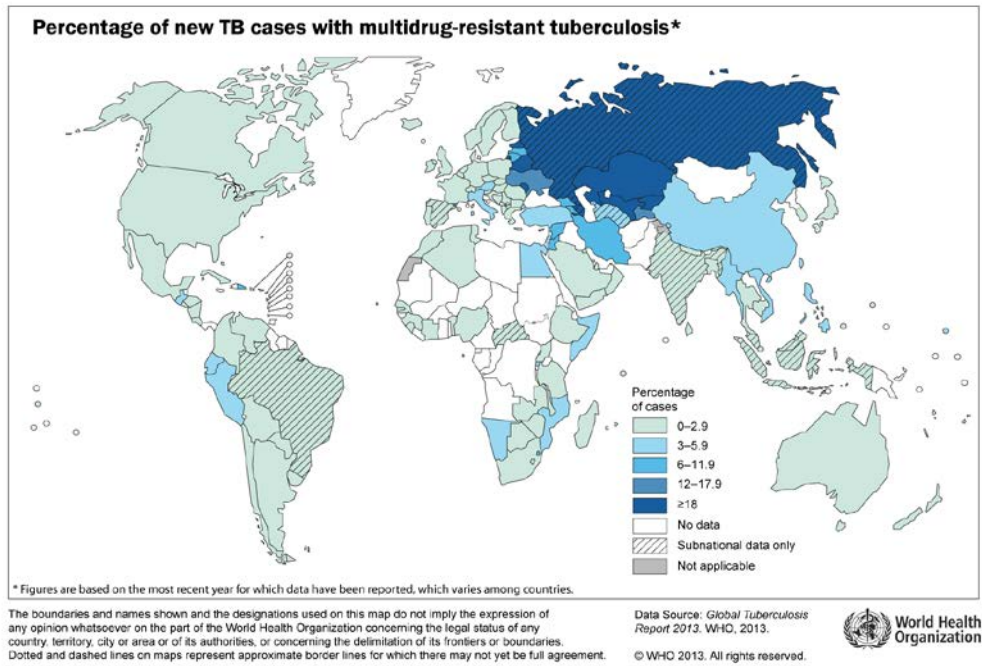
1.2 - La situation épidémiologique de la multirésistance aux antituberculeux dans le monde

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) collecte chaque année des données nationales sur la lutte antituberculeuse ainsi que sur les cas de tuberculose déclarés et sur la résistance aux antituberculeux. Ces données sont compilées par l'OMS qui les diffuse dans un rapport annuel [3].

Les données sur la résistance aux antituberculeux sont fournies, pour l'année 2012, par 136 pays (sur les 194 états membres de l'OMS) dont 70 pays ont un système de surveillance basé sur la collecte de données de routine des résultats d'antibiogramme de tous les patients atteints de tuberculose à culture positive et 66 pays s'appuient sur des enquêtes annuelles portant sur des échantillons représentatifs de patients à culture positive.

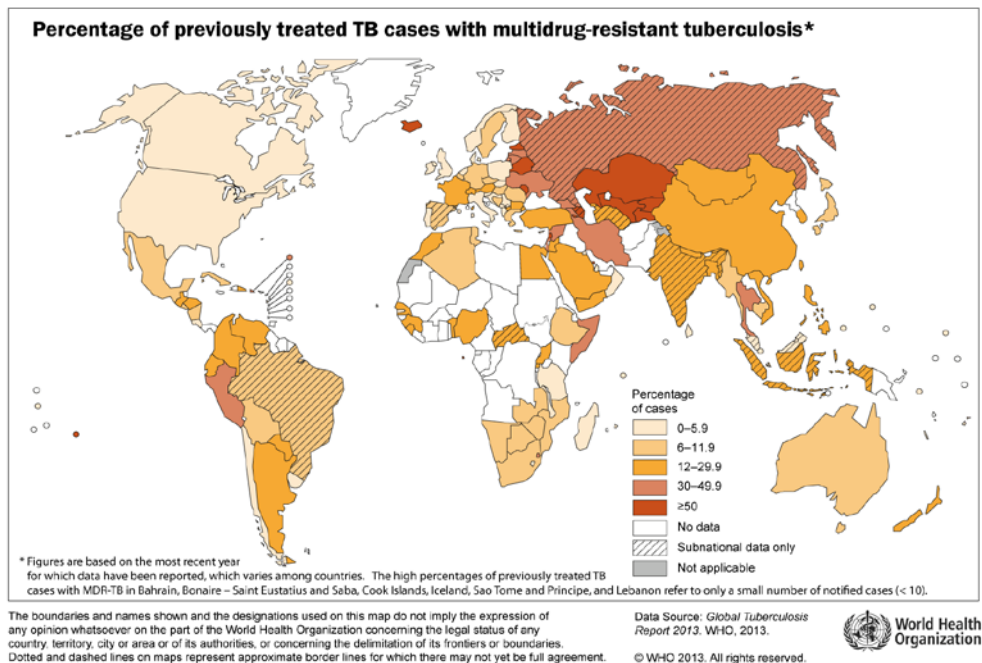
L'OMS estimait qu'il y avait, en 2012, 450 000 cas de cas de TB MDR (fourchette 300 000-600 000) parmi les 8,6 millions de cas incidents de tuberculose dans le monde. La proportion de cas MDR parmi les cas incidents de tuberculose était estimée à 3,6 % [95% IC : 2,1-5,1 %] parmi les cas sans antécédent de traitement anti-TB et à 30,2 % [95% IC : 13,3-27,2 %) parmi les cas avec antécédent de traitement anti-TB. L'OMS estimait que 310 000 (220 000-380 000) des cas de tuberculose pulmonaire incidents déclarés en 2012 étaient MDR. Plus de la moitié de ces cas MDR étaient situés en Inde, en Chine et dans la Fédération de Russie.

Les proportions de MDR les plus élevées étaient trouvées dans les pays d'Europe centrale et de l'Est (voir cartes ci-dessous).



Sources :

http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_TB_MDRcases_2013.png



Sources

http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_TB_TreatedCases_MDR_2013.png

Depuis 2007, des cas de tuberculose XDR ont été signalés dans 92 pays. En se basant sur ces données, l'OMS estime que la proportion de cas XDR parmi les cas MDR serait de 9,6 % [95% IC: 8,1-11 %]. Cette proportion est plus élevée dans des pays de l'ex-URSS, notamment l'Azerbaïdjan (Baku city, 12,8 %), le Belarus (11,9 %),

la Lettonie (16,0 %), la Lituanie (24,8 %) et le Tadjikistan (ville de Douchanbé et département de Rudaki 21,0 %) [3].

D'après les données que l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, Stockholm) collecte annuellement dans les pays de l'Union européenne (UE) et de l'Espace économique européen (EEE), 73 % des cas de tuberculose confirmés par la culture avaient fait l'objet d'un test de sensibilité à l'isoniazide et à la rifampicine. Globalement, 5 % de ces cas était MDR : 3 % parmi les cas pulmonaires sans antécédent de traitement et 19 % parmi les cas pulmonaires avec antécédents de traitement. La proportion de cas MDR était inférieure à 3 % dans la plupart des pays de l'ouest de l'Europe (sauf en Espagne 4,2 % et en Autriche 6,9 %) mais était de 13,8 % à 25,5 % dans les Pays baltes [4]. D'après les données de l'ECDC concernant 21 pays de l'UE et de l'EEE, la proportion de cas de TB MDR déclarés en 2010 pour lesquels le traitement a été achevé dans les 24 mois, était de 34 % et la proportion de décès de 18 % [4].

1.3 - La surveillance de la résistance aux antituberculeux en France

En France, la surveillance de la résistance aux antituberculeux est menée par deux réseaux distincts complémentaires :

- Le réseau des laboratoires des centres hospitaliers universitaires (réseau « Azay-Mycobactéries »), réseau « sentinelle » qui, depuis 1995, recueille annuellement et transmet au CNR des Mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA) pour chacun des cas de TB : les résultats des tests de sensibilité aux antituberculeux de première ligne (isoniazide (INH), rifampicine (RMP), éthambutol (EMB), streptomycine (SM)) et les caractéristiques cliniques et démographiques des malades (antécédent de traitement, pays de naissance, statut VIH).
- La surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants (résistants à au moins l'isoniazide et la rifampicine, MDR) menée annuellement depuis 1992 par le CNR-MyRMA à travers le réseau de tous les laboratoires de biologie médicale pratiquant la mycobactériologie en France.

Les deux types de surveillance concernent par définition les cas de tuberculose à culture positive. Les résultats de ces deux types de surveillance sont adressés à l'Institut de veille sanitaire (InVS) ainsi qu'à l'organisme européen de surveillance des maladies (ECDC) et à l'OMS.

La proportion des souches MDR identifiées par l'enquête systématique auprès des laboratoires du réseau CNR-MyRMA et qui ont effectivement été reçues au CNR-MyRMA pour études *in vitro* a augmenté entre les périodes 2001-2002 (~ 60 %) et 2008-2012 (90-100 %). Le CNR-MyRMA reçoit donc actuellement pour expertise bactériologique la quasi-totalité des souches MDR de France [5].

Par ailleurs, des données sur les résultats d'antibiogramme pour la rifampicine et l'isoniazide sont collectées dans le cadre de la déclaration obligatoire (DO) de la tuberculose depuis 2003 par les Ddass (Direction départementale de l'action sanitaire et sociale) puis par les agences régionales de santé (ARS). Malgré une amélioration de la qualité de ces données, celles-ci restent souvent incomplètes car elles ne sont pas systématiquement validées avec les Centres de lutte antituberculeuse (Clat) et les laboratoires. Ces données sont donc utilisées à titre indicatif mais ce sont les données du CNR-MyRMA qui sont utilisées au niveau national et international (ECDC, OMS) pour la surveillance de la résistance aux antituberculeux.

1.4 - La situation épidémiologique de la multirésistance aux antituberculeux en France

Le nombre de cas de tuberculose déclarés et le taux d'incidence de la tuberculose baissent régulièrement en France depuis plusieurs décennies. Avec 4 991 cas de tuberculose maladie déclarés en 2011, soit 7,7 pour 10^5 habitants, la France est considérée aujourd'hui comme un pays à faible incidence. De fortes disparités territoriales et populationnelles subsistent néanmoins [6,7]. Ainsi, le taux d'incidence est plus élevé en Ile-de-France, à Mayotte et en Guyane (respectivement $14,9/10^5$, $17,9/10^5$ et $22,6/10^5$) alors qu'il est inférieur à $10/10^5$ dans toutes les autres régions. Le taux d'incidence est plus élevé chez les personnes âgées nées en France dont les tuberculoses correspondent pour une large part à la réactivation d'une infection acquise à une époque de leur vie où la tuberculose était beaucoup plus fréquente en France qu'aujourd'hui (incidence autour de $100/10^5$ dans les années 1950). Il est aussi plus élevé chez des personnes nées dans des régions de forte incidence de tuberculose, telles que l'Asie ou l'Afrique et chez les personnes sans domicile fixe ($155/10^5$) [6,7].

1.4.1 – Réseau de surveillance des centres hospitaliers universitaires (CHU)

A travers le réseau sentinelle « Azay-Mycobactéries » qui en 2011, a colligé 1 341 cas de tuberculose à culture positive, la proportion de cas multirésistants (MDR) était cette année-là de 0 % pour les nouveaux cas de patients nés en France, de 3 % pour les cas de patients nés en France et avec antécédent de traitement, de 3 % pour les nouveaux cas de patients nés à l'étranger et de 11 % pour les cas de patients nés à l'étranger et avec antécédent de traitement [5,8]. Ceci confirme que, comme dans d'autres pays avec une situation similaire en matière de tuberculose, les deux principaux déterminants de la résistance aux antituberculeux sont les antécédents de traitement et le pays de naissance.

1.4.2 – Réseau national

La proportion de tuberculoses MDR parmi les cas de tuberculose à culture positive colligés à travers le réseau du CNR était inférieure à 1 % de 1992 à 2001 (sur 5 à 8 000 cas/an), de 1 à 1,7 % de 2002 à 2011 (sur 4 à 5 000 cas/an) et 2,3 % en 2012 (sur 4 000 cas).

1.4.3 – Souches MDR reçues au CNR-MyRMA

Le nombre de souches MDR reçues au CNR-MyRMA pour expertise (tests complémentaires de sensibilité aux antituberculeux, génotypage...), qui était resté stable entre 2006 et 2010 autour de 35 à 49 par an, a augmenté depuis 2011 : 64 en 2011, 92 en 2012 et 83 en 2013 (Fig. 1).

Le nombre de souches dites « pré-XDR » a augmenté d'une dizaine par an en moyenne de 2006 à 2010 à une vingtaine par an depuis 2011.

Enfin le nombre de souches XDR, qui était de 1 ou 2 par an de 2006 à 2008, a augmenté pour atteindre 4 en 2009, 6 en 2010, 7 en 2011, 17 en 2012 et 20 en 2013. La proportion de cas XDR parmi les cas MDR a donc augmenté en conséquence, de 2-3 % en 2002-2005, à 4-5 % en 2006-2007, 8 % en 2009, 13 % en 2010 et 18 % en 2012 [5,9].

Les augmentations de cas MDR, pré-XDR et XDR sont essentiellement liées à des importations de cas de patients nés dans des pays de l'ex-URSS. Ces patients représentent en effet 50 % des cas de tuberculose MDR depuis 2011 (Fig. 1) [9]. Les pays d'origine de ces patients ont une incidence de la tuberculose beaucoup plus élevée qu'en France (90 à 125 pour 10^5 en 2011). Les proportions de cas MDR dans ces pays sont de 10 % à 25 % parmi les cas de tuberculose sans antécédent de traitement et de 30 % à 65 % pour les cas avec antécédent de traitement [5].

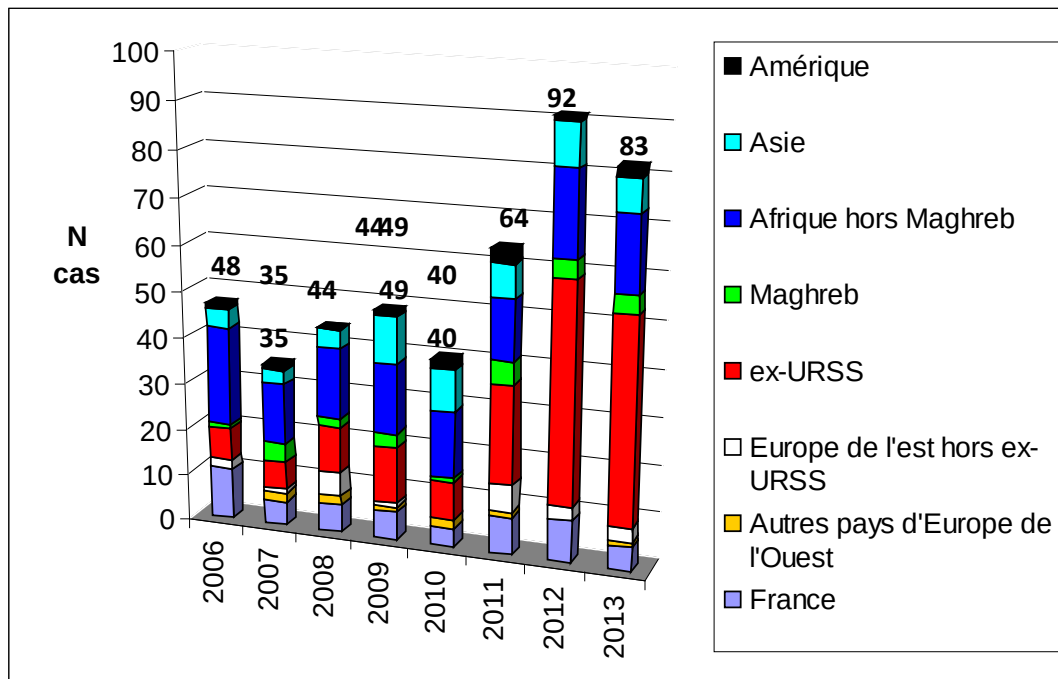


Fig. 1 - Répartition par groupe de pays de naissance des cas de tuberculose MDR en France (souches reçues au CNR-MyrMA 2006-2013)

Compte tenu de la durée prolongée du traitement en cas de multirésistance, le nombre de patients en cours de traitement chaque année peut atteindre environ 1,5 à 2 fois le nombre de cas incidents (soit 150 à 200 cas pour 100 cas incidents).

Cas groupés de tuberculose MDR en France

Les souches MDR reçues au CNR-MyrMA font toute l'objet d'un génotypage par technique dite MIRU 24 (*Mycobacterial interspersed repetitive unit-variable numbers of tandem repeats-24 loci*) complétées par les caractéristiques phénotypiques et génotypiques de résistance aux antituberculeux.

Ceci a permis d'identifier 23 épisodes regroupant au total 43 cas reliés (17 cas index et 26 cas secondaires, soit 1 à 4 cas secondaires par cas index, médiane 1 cas) de 2006 à 2012, ce qui représente 9 % de l'ensemble des cas MDR. Tous ces cas reliés étaient en rapport avec des environnements familiaux ou de travail « clos et étroits ». Il n'y a donc pas, à ce jour, de diffusion en France d'une souche unique de MDR mais des contaminations d'un petit nombre de personnes très proches des cas index infectés par des souches MDR différentes.

Références

- [1] Schwoebel V, *et al.* Standardisation of anti-tuberculosis drug resistance surveillance in Europe. Recommendations of a WHO and IUATLD Working Group. *Eur Respir J* 2000; 16 (2): 364-71.
Disponible sur <http://erj.ersjournals.com/content/16/2/364.full.pdf+html> (consulté le 24/09/2014).
- [2] Tuberculose: lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance, Quatrième édition. Genève, OMS, 2010. 108 pages.
Disponible sur http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789242598674_fre.pdf (consulté le 24/09/2014).
- [3] Global tuberculosis report 2013. Geneva, WHO, 2013, 289 pages.
Disponible sur http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (consulté le 24/09/2014).
- [4] ECDC/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Surveillance report. Stockholm, ECDC, 2014, 218 pages.
Disponible sur <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2014.pdf> (consulté le 24/09/2014).
- [5] CNR-MyRMA. Rapport d'activité pour l'année 2012. Avril 2013, 82 pages.
Disponible sur http://cnrmyctb.free.fr/IMG/pdf/CNR-MyRMA_rapport_2012_web.pdf (consulté le 24/09/2014).
- [6] Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose maladie déclarés en France en 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2012; 24-25: 285-87.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-24-25-2012> (consulté le 24/09/2014).
- [7] Institut de veille sanitaire. Données 2011 non publiées, mises à disposition sur le site internet InVS. 2013.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques> (consulté le 24/09/2014).
- [8] Khue PM, *et al.* A 10-year prospective surveillance of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in France 1995-2004. *Eur Respir J* 2007; 30(5): 937-44.
Disponible sur <http://erj.ersjournals.com/content/30/5/937.full.pdf+html> (consulté le 24/09/2014).
- [9] Bernard C, *et al.* A surge of MDR and XDR tuberculosis in France among patients born in the Former Soviet Union. *Euro Surveill* 2013; 18(33).
Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20555> (consulté le 24/09/2014).

2 – Diagnostic microbiologique de la tuberculose MDR

La tuberculose est une maladie contagieuse due à l'espèce *Mycobacterium tuberculosis* habituellement dénommée comme un complexe (« les mycobactéries du complexe tuberculosis » ou *M. tuberculosis* complex) car cette espèce comprend de nombreux variants génétiques qui ont conservé pour des raisons épidémiologiques des noms d'espèces : *M. tuberculosis sensu stricto*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, et *M. bovis* BCG (souche vaccinale de virulence atténuée).

La forme pulmonaire est la plus fréquente (70 à 80 %) et constitue la forme contagieuse de la maladie.

Les demandes d'analyses bactériologiques en vue du diagnostic ou du suivi de tuberculose doivent s'accompagner de renseignements cliniques parmi lesquels figureront l'origine géographique du patient (pays de naissance), ses antécédents éventuels de tuberculose et de traitement antituberculeux ou le fait qu'il est déjà sous traitement.

2.1 - Affirmer le diagnostic bactériologique de la tuberculose

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose repose sur la mise en évidence des bacilles tuberculeux dans les prélèvements des patients suspects de tuberculose. Les formes pulmonaires étant les plus fréquentes, les prélèvements sont surtout des sécrétions respiratoires recueillies par expectoration, éventuellement par tubage gastrique et plus rarement par fibroscopie (aspiration bronchique et/ou lavage broncho-alvéolaire (LBA)). L'objectif est de recueillir des sécrétions broncho-pulmonaires distales avec le moins de dilution possible. Par conséquent, l'expectoration ne doit pas être salivaire, le tubage doit être effectué par un personnel qualifié et le LBA est le prélèvement le moins pertinent. La fibroscopie ne doit être utilisée qu'après s'être assuré que l'examen microscopique de trois expectorations est négatif (cf. chapitre 6).

La qualité des prélèvements est essentielle pour le diagnostic bactériologique et doit être vérifiée avant d'adresser une recherche de mycobactéries au laboratoire.

Une quantité suffisante (>3 ml de sécrétions) est nécessaire afin de pouvoir faire le diagnostic des cas pauci-bacillaires. Enfin, l'excrétion des bacilles tuberculeux étant inconstante, en particulier dans les lésions récentes non encore évoluées en caverne, il est utile d'effectuer la recherche sur des sécrétions recueillies deux ou trois jours de suite, de préférence le matin à jeun (toux matinale expectorante, éventuellement tubage gastrique sur estomac vide dans lequel les sécrétions respiratoires ont été dégluties pendant plusieurs heures de décubitus nocturne). Dans les cas évolués avec excavation(s) pulmonaire(s), les deux à trois expectorations nécessaires peuvent être effectuées le même jour si la toux est très productive.

La recherche de mycobactéries tuberculeuses au laboratoire peut être faite actuellement par trois méthodes :

- **L'examen microscopique** après coloration spécifique de type Ziehl-Neelsen ou auramine qui permet de visualiser des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR). Cet examen est positif (**M+**) seulement si la quantité de mycobactéries est supérieure à 10 000 bacilles/ml de sécrétions. Les patients correspondant à ces cas sont dits « bacillifères » car ils émettent de façon importante des aérosols de bacilles. Ce sont le plus souvent des patients ayant des lésions pulmonaires rompues dans les bronchioles, formant à l'extrême des cavernes. L'examen microscopique est très important pour diagnostiquer les cas les plus contagieux. Les patients pour lesquels l'examen microscopique est positif (**M+**) représentent environ la moitié des cas de tuberculose pulmonaire bactériologiquement documentés [1]. L'avantage de l'examen microscopique est sa rapidité (1 à 2 h de technique et lecture), son faible coût (en France cotation B30 soit 8,10 €) même si

l'organisation au laboratoire n'en n'est pas si simple : fluidification/décontamination du prélèvement, réalisation du frottis sous poste de sécurité microbiologique, coloration sous hotte chimique ou avec un colorateur sécurisé (car les colorants ont une certaine toxicité), lecture en fluorescence à faible grossissement (Auramine) ou en lumière blanche à fort grossissement (Ziehl) selon la coloration effectuée. Pour les échantillons dont la quantité de bacilles est inférieure à 10 000/ml de sécrétions, l'examen microscopique est en général négatif (**M**⁻). Le diagnostic microbiologique repose alors sur la culture.

- **La culture sur milieu spécifique solide** (Löwenstein-Jensen, Coletsos) et liquide (MGIT, MB BacT) (B60 soit 16,20 €) permet d'augmenter la sensibilité du diagnostic par rapport à l'examen microscopique car la limite de détection n'est que de 10 bacilles/ml. Des progrès importants dans la vitesse de détection de la croissance des mycobactéries ont été apportés par des milieux liquides couplés à une lecture automatisée. Les délais moyens de détection d'une mycobactérie du complexe *tuberculosis* sont d'environ 10 jours en milieu liquide contre environ 3 semaines en milieu solide pour les cas **M**⁺ (examen microscopique positif) et de 12 à 28 jours contre 4-6 semaines pour les cas **M**⁻. D'après les données recueillies dans le cadre de la déclaration obligatoire (DO), le diagnostic de tuberculose est confirmé par la culture dans 80 % des cas [1]. Ces cas sont dits bactériologiquement documentés.

De nombreux tests peuvent être appliqués sur des bacilles obtenus en culture :

- (i) confirmation de l'appartenance de la mycobactérie au complexe *tuberculosis* ;
- (ii) identification de l'espèce au sein du complexe *tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*...) si cela apparaît nécessaire (B150 = 40,50 €) ;
- (iii) étude de la sensibilité aux antibiotiques antituberculeux par méthodes phénotypique et/ou génotypique ;
- (iv) étude du profil génomique (génotype) de la souche en cas d'enquête épidémiologique.

La culture est donc une méthode essentielle pour le diagnostic de la tuberculose, mais ce n'est pas une méthode rapide. Le résultat est obtenu entre 10 jours et 60 jours après le prélèvement selon la richesse en bacilles et le milieu de culture. La culture doit être réalisée dans un laboratoire de niveau de sécurité biologique au minimum de niveau 2 avec passage obligatoire à un confinement de niveau 3 en cas de subcultures après identification de *M. tuberculosis* complexe [2].

- **La recherche des acides nucléiques** (ADN, ARN) spécifiques des mycobactéries tuberculeuses (B250 soit 67,50 €) peut être effectuée directement sur le prélèvement, de préférence après fluidification. Cette méthode est rapide, le résultat pouvant être obtenu en 2 à 8 h après le début de sa mise en œuvre. Des troupes commerciales d'amplification génique [(Xpert® MTB/RIF assay (Cepheid)), MTBDRplus (Hain), Cobas TaqMan MTB test (Roche), Real Accurate Mycobacterium tuberculosis PCR kit (PathoFinder), MTB Q-PCR Alert kit detection of Mycobacterium tuberculosis DNA (Lucron ELitech Group, M. tuberculosis PCR Kit (Abbott), etc.) permettent à de nombreux laboratoires de biologie médicale de réaliser cette recherche [3]. La recherche s'effectuant après une lyse bactérienne, cette méthode doit se faire dans un espace de sécurité biologique de niveau 2. La sensibilité de détection de la présence de *M. tuberculosis* complexe par ces méthodes est inférieure à celle de la culture : 95-100 % lorsqu'elles sont appliquées aux prélèvements **M**⁺ (riches en bacilles), mais seulement 50 à 70 % lorsqu'elles sont appliquées aux prélèvements **M**⁻ mais à culture positive (cas

pauvres en bacilles) [4]. La spécificité est, en routine, de l'ordre de 97-98 %.

- Comme pour tous les tests d'amplification génique, la source des faux positifs est liée à la manipulation des produits d'amplification qui est source de contamination ainsi qu'à la présence de micro-organismes cibles en grande quantité dans les laboratoires où est fait ce diagnostic voire dans les services cliniques qui hébergent de nombreux patients tuberculeux.
- Comme pour toute méthode, la proportion de faux positifs doit être confrontée à la prévalence de la maladie dans la population ciblée pour en déduire la valeur prédictive positive (VPP). Celle-ci est proche de 100 % pour les fortes suspicions à examen microscopique positif (**M+**). Pour les suspicions **M-**, la VPP est voisine de 60 % lorsque la prévalence globale de la maladie est de 10 % et tombe à 30 % lorsque la prévalence est de 3 %, ce qui est habituellement le cas en France.

Le choix de ces méthodes se fait habituellement en fonction du niveau de technicité du laboratoire, du niveau de sécurité biologique requis et du nombre des examens demandés.

La rapidité du diagnostic bactériologique (délai de rendu du résultat) dépend non seulement du choix de la méthode (l'examen microscopique et l'amplification génique étant rapides, la culture étant lente) mais aussi du temps d'acheminement des prélèvements vers le laboratoire où l'examen sera réalisé, de la réalisation des étapes de fluidification et de décontamination nécessaires à la culture, de l'organisation du travail au sein du laboratoire et de la présence de personnel qualifié pendant les jours ouvrables, les samedis, dimanches et jours fériés.

2.2 - Affirmer le diagnostic de la multirésistance

Une fois que le diagnostic de la tuberculose est bactériologiquement confirmé, l'étude génotypique de la sensibilité des mycobactéries du complexe *tuberculosis* est obligatoire. La multirésistance (résistance à l'isoniazide et à la rifampicine) doit être recherchée car elle est responsable de l'échec du traitement antituberculeux standard (quadrithérapie par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol pour la phase d'attaque de deux mois, puis isoniazide et rifampicine pour la phase d'entretien de quatre mois) et impose une modification de la prise en charge thérapeutique. La résistance à l'isoniazide, la plus fréquente (~3 % si nouveau cas chez un patient né en France, ~10 % si nouveau cas chez un patient né à l'étranger, 6-15 % si antécédent de traitement). La résistance isolée à la rifampicine est très rare ($\leq 0,5$ %). La multirésistance (R à INH et RMP), heureusement rare en France, représente environ 100 cas par an.

La multirésistance doit être systématiquement recherchée par méthode phénotypique associée à une méthode génotypique au moins chez les patients ayant des antécédents de traitement antituberculeux ou nés (ou ayant longtemps vécu) dans un pays de forte prévalence de multirésistance (ex. : pays de l'ex-URSS...) ou vivant au contact de tels patients.

- **La méthode phénotypique** comprend des tests de sensibilité *in vitro* effectués soit en milieu solide (LJ, 7H11), soit en milieu liquide (pour systèmes Bactec MGIT 960®, et VersaTREK®) en observant la croissance de la souche de *M. tuberculosis* complex en présence d'antibiotiques comparativement à la croissance sans antibiotique. Le délai de réponse dépend non seulement du milieu et de la technique (de 10-15 jours pour les tests effectués en milieu liquide et de 28 jours pour ceux effectués en milieu solide LJ) mais aussi du nombre d'antibiogrammes qu'il faut refaire en cas d'échec. Les échecs sont liés à la lenteur de croissance de certaines souches en particulier certaines souches MDR, ou d'une contamination des milieux.

- **La méthode génotypique** consiste à détecter des mutations prédictives de la résistance. Les tests sont réalisables soit directement à partir de l'échantillon à examen microscopique positif (**M+**) s'il est suffisamment riche en bacilles soit à partir des cultures. Ces tests sont basés sur les études fondamentales qui ont montré que la résistance acquise aux antituberculeux est liée chez *M. tuberculosis* presque exclusivement à des mutations survenant dans les gènes cibles des antituberculeux (rifampicine, fluoroquinolones, aminosides, éthambutol) ou dans des gènes codant des activateurs qui transforment des antituberculeux inactifs (« prodogues ») en antituberculeux actifs (isoniazide, éthionamide, pyrazinamide).

La détection moléculaire de la multirésistance est basée sur la détection des mutations conférant la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide. D'un point de vue pratique, la grande majorité des souches résistantes à la rifampicine étant aussi résistante à l'isoniazide (85 %), la résistance à la rifampicine est généralement considérée comme un bon marqueur de multirésistance.

2.2.1 – Détection génotypique de la résistance à la rifampicine

La cible de la rifampicine est la sous-unité β de l'ARN polymérase, codée par le gène *rpoB*. Les mutations conférant une résistance à la rifampicine sont localisées dans une région de 81 paires de bases de la RRDR (« Rifampicin Resistance-Determining Region ») localisée au centre du gène *rpoB* entre les codons 507 et 533 [6] (numérotation des codons faisant référence à l'ARN polymérase d'*Escherichia coli*). Plus de 95 % des souches de *M. tuberculosis* résistantes à la rifampicine possèdent des mutations ponctuelles, de courtes insertions ou des délétions dans la région RRDR. La répartition des codons impliqués n'est pas aléatoire et on trouve préférentiellement des mutations entraînant un remplacement du codon sérine en position 531 (Ser531Leu, Ser531Trp...) dans environ 50 % des cas, du codon Histidine en position 526 (His526Asp, His526Tyr,...) dans environ 25 % des cas, ou du codon de l'acide aspartique en 516 (Asp516Val,...) dans environ 10 % des cas. Dans de rares cas (<5 %), les résistances ne sont pas liées à une modification au niveau du RRDR mais en d'autres endroits du gène *rpoB* [7] voire dans des gènes non encore identifiés.

La recherche de mutations au niveau du gène *rpoB* est essentielle car, d'une part, elle est prédictive d'une résistance à la rifampicine et, d'autre part, les souches résistantes à la rifampicine sont le plus souvent des souches multirésistantes (MDR). En France, en 2012, 2,3 % de l'ensemble des nouveaux cas de tuberculose étaient résistants à la rifampicine (1,2 % pour les sujets nés en France, 2,9 % pour ceux nés à l'étranger) dont la grande majorité (2,2 %) était aussi résistante à l'isoniazide (MDR). Cette proportion était de 21,4 % chez les patients déjà traités, en majorité MDR (19,9 %) [5]. Ainsi, la détection d'une résistance à la rifampicine est hautement prédictive d'une souche MDR.

Les mutations peuvent être mises en évidence par séquençage du gène *rpoB* après amplification par PCR de la région RRDR, ou en utilisant des tests moléculaires commercialisés (trousses). Ces trousses sont basées soit : a) sur l'amplification par PCR en temps réel avec des sondes spécifiques des régions mutées (Xpert® MTB/RIF) sur le système GeneXpert (Cepheid) qui couple la détection des mycobactéries tuberculeuses et la mise en évidence des mutations à la rifampicine en deux heures environ, soit b) par amplification en point final suivi d'une hybridation sur bandelette qui nécessite un délai d'environ huit heures. Deux tests basés sur une hybridation sur bandelette (ou Line Probe Assay, LPA) sont commercialisés : le test Inno-LiPA® RifTB (Innogenetics) et le test Genotype® MTBDRplus (Hain Lifescience). Ces tests ont des performances globalement équivalentes ; leur sensibilité moyenne pour la détection de la résistance à la rifampicine est de 94 % (Xpert® MTB/RIF), 93 % (Inno-LiPA® RifTB) et 97 % (Genotype® MTBDRplus). La spécificité est du même

ordre pour ces trois techniques : 98 % (Xpert® MTB/RIF), 98 % (Inno-LiPA® RifTB) et 99 % (Genotype® MTBDRplus) [4,8-10].

Finalement, la corrélation pour la résistance à la rifampicine entre le génotype (mise en évidence de mutation) et le phénotype observé par l'antibiogramme est très élevée, de l'ordre de 97 % [11-13].

Avantage notable, les tests explorant les mutations associées à la rifampicine (et éventuellement à l'isoniazide) permettent tous aussi d'affirmer le diagnostic de la tuberculose (cf. *supra* §1) grâce à la reconnaissance de séquences génomiques spécifiques du complexe *M. tuberculosis* utilisées comme contrôles internes [4,8-10].

Les tests génotypiques sont recommandés dans le cadre de programmes nationaux ou internationaux [10-14].

L'avantage du test Xpert® MTB/RIF est qu'il ne nécessite pas de compétences particulières pour le manipulateur ni d'infrastructures répondant aux critères d'exigence habituels pour réaliser des tests moléculaires. La simplicité d'utilisation du test en lien avec un nombre limité de manipulations (une étape d'inactivation dans un premier tube, puis une étape d'extraction, amplification et détection dans une même cartouche) et ses bonnes performances, constituent des atouts importants. Néanmoins, malgré ces avantages, le test et l'appareil associé (plateforme GeneXpert, Cepheid) sont coûteux [4]. Autre point important, le système Xpert® MTB/RIF, au contraire du test Genotype® MTBDRplus, n'explore pas les mutations associées à l'isoniazide, beaucoup plus fréquentes que la multirésistance et qui ont aussi une implication thérapeutique.

Il faut remarquer que les tests génotypiques n'ayant pas une spécificité de 100 %, même pour le système en cartouche qui s'effectue avec peu de manipulation, des cas de résultat faussement positif sont observés (1 à 5 %). Par conséquent, leur application à des cohortes de patients tuberculeux parmi lesquels la prévalence de la résistance à la rifampicine est faible (≤ 2 %), ce qui est le cas en France, conduit à une valeur prédictive positive (pour la détection d'une mutation prédictive de résistance) inférieure à 50 %. En revanche, la valeur prédictive négative est bonne [15], puisque la résistance à la rifampicine est rare en France et que la sensibilité de la méthode est bonne. Ceci a des implications pratiques importantes (cf. § 2.4).

2.2.2 - Détection génotypique de la résistance à l'isoniazide

La prédiction par des tests moléculaires d'une résistance est plus complexe pour l'isoniazide (INH) que pour la rifampicine car plusieurs gènes peuvent être impliqués :

- a) le gène *katG* codant la catalase-peroxydase transformant l'INH prodrogue de l'antibiotique actif ;
- b) le gène *inhA* codant une enoyl-ACP réductase qui intervient dans la synthèse des acides mycoliques et qui est la cible de l'INH ;
- c) le promoteur du gène *inhA*, qui peut, dans le cas de certaines mutations, surexprimer l'enoyle-ACP réductase ce qui diminue l'efficacité de l'INH.

Des mutations dans d'autres gènes ont été suspectées de modifier la sensibilité de la souche à l'INH [5,15,16]. Néanmoins, la majorité des mutations retrouvées dans les isolats cliniques impliquent des mutations dans *katG* en particulier au niveau du codon 315 (environ 75 % des cas). Ces mutations sont associées à un haut niveau de résistance et sont très fréquemment retrouvées chez les souches MDR [15]. Les résistances par mutation au niveau du gène *inhA* (moins de 5 % des cas) et au niveau de la région promotrice de *inhA* (10 à 20 % des cas) sont associées à des niveaux de résistance à l'INH plus bas que pour les mutations touchant *katG* 315 [16].

A ce jour, le seul test commercialisé en France, qui permet la détection d'une majorité

de mutations conférant la résistance à l'isoniazide, est le test Genotype® MTBDRplus (Hain Lifescience). Il intègre aussi la recherche de la résistance à la rifampicine. Ce test permet de mettre en évidence des mutations au niveau du gène *katG* en position 315 ou du promoteur du gène *inhA* en position -15, -16 et -8 [13,16]. Un peu plus de 85 % des souches résistantes à l'isoniazide ont au moins un de ces deux types de mutations et peuvent donc être détectées par ce test.

2.3 - Etude de la sensibilité aux antituberculeux des souches MDR

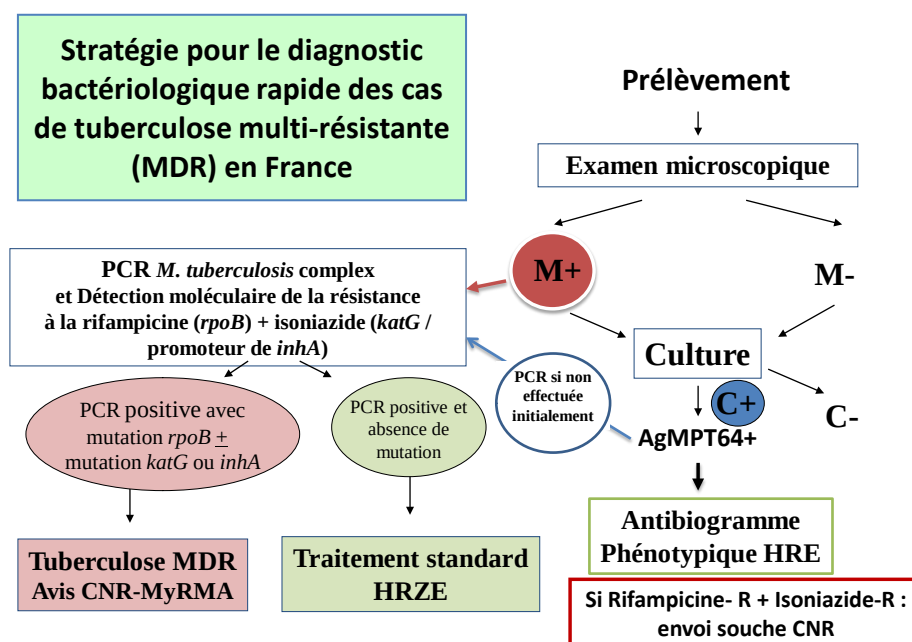
Les cas détectés comme MDR devront être étudiés pour leur sensibilité à l'ensemble des antituberculeux disponibles afin de choisir un traitement sur des bases rationnelles. Ceci nécessite, d'une part, des tests phénotypiques de sensibilité pour tous les antituberculeux existants et, d'autre part, une détection moléculaire de tous les gènes connus pour être impliqués dans la résistance aux antituberculeux (résistome). La réalisation de ces tests phénotypiques et génotypiques pour les souches MDR est une des missions du Centre national de référence des mycobactéries et résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA). Ces tests sont réalisés soit à partir d'un prélèvement riche en bacilles soit à partir d'une souche obtenue en culture. Il conviendra de s'accorder avec le CNR-MyRMA avant l'envoi de la souche ou du prélèvement et de s'assurer que les consignes de transport de catégorie B soient respectées (triple emballage, etc.). Dans le laboratoire d'origine, la souche MDR sera conservée dans un espace de sécurité biologique de niveau 3. Dans le cas où la souche multirésistante se révélerait aussi résistante aux fluoroquinolones (ofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine) et à au moins un antituberculeux injectable (amikacine, kanamycine, et/ou capréomycine) déterminée par méthode génotypique (détection des mutations dans les gènes *gyrA* et *rrs* par test GenoType MTBDRsl), la souche serait dite ultra-résistante (XDR). Après confirmation de leur caractère XDR par méthode phénotypique, ces souches ne pourront être conservées par le laboratoire que sous contraintes de sécurité liées aux micro-organismes et toxines du terrorisme (MOT) [17] ou, sinon, devront être détruites.

2.4 - Stratégie recommandée

Pour faire, en France, le diagnostic de tuberculose MDR avec efficacité et pertinence, la stratégie recommandée est la suivante (Fig. 2 et 3).

- **Tout nouveau patient pour lequel les prélèvements ont un résultat d'examen microscopique positif (M⁺), ou pour lequel l'examen microscopique est négatif mais la culture positive, doit bénéficier :**
 - a) d'un test moléculaire** confirmant qu'il s'agit bien d'une mycobactérie du complexe *tuberculosis* (PCR *M. tuberculosis* complex) **et**
 - b) d'une recherche de mutations du gène *rpoB* conférant la résistance à la rifampicine.** Cette recherche peut être utilement couplée à la recherche de mutations conférant la résistance à l'isoniazide. **Le résultat de ces tests doit pouvoir être disponible dans un délai maximal de 72 heures.**
- Lorsqu'une mutation prédictive de résistance à la rifampicine est détectée, éventuellement associée à une mutation conférant la résistance à l'isoniazide, **il est recommandé de confirmer cette mutation par une autre technique moléculaire** (si la première technique a été appliquée directement sur un prélèvement, appliquer de préférence la deuxième technique sur un autre prélèvement si celui-ci peut être obtenu).

- Pour les cas détectés comme MDR, leur sensibilité (génotypique et phénotypique) devra être déterminée vis-à-vis de l'ensemble des antituberculeux disponibles afin de choisir sur des bases rationnelles le traitement qui leur sera donné.
- Si le laboratoire d'origine n'a pas la capacité d'effectuer intégralement ces tests génotypiques et phénotypiques, il devra se mettre en rapport avec le laboratoire de bactériologie spécialisé en mycobactériologie du centre hospitalier universitaire le plus proche afin que celui-ci puisse les effectuer dans les délais recommandés (Fig. 3) ou au besoin le CNR.
- En cas de résistance détectée par méthode moléculaire ou phénotypique, il est recommandé que la souche soit adressée sans délai au Centre national de référence (CNR-MyRMA) chargé de réaliser les tests complémentaires (résistance à l'ensemble des antituberculeux, génotypage...) et de conserver des souches XDR (autorisation spécifique).



Légende :

M+ : examen microscopique positif à la recherche de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR)

PCR : Polymerase Chain Reaction

AgMPT64+ :

HRZE : isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z), éthambutol (E)

Fig. 2 - Stratégie pour le diagnostic bactériologique rapide des cas de tuberculose multirésistante en France

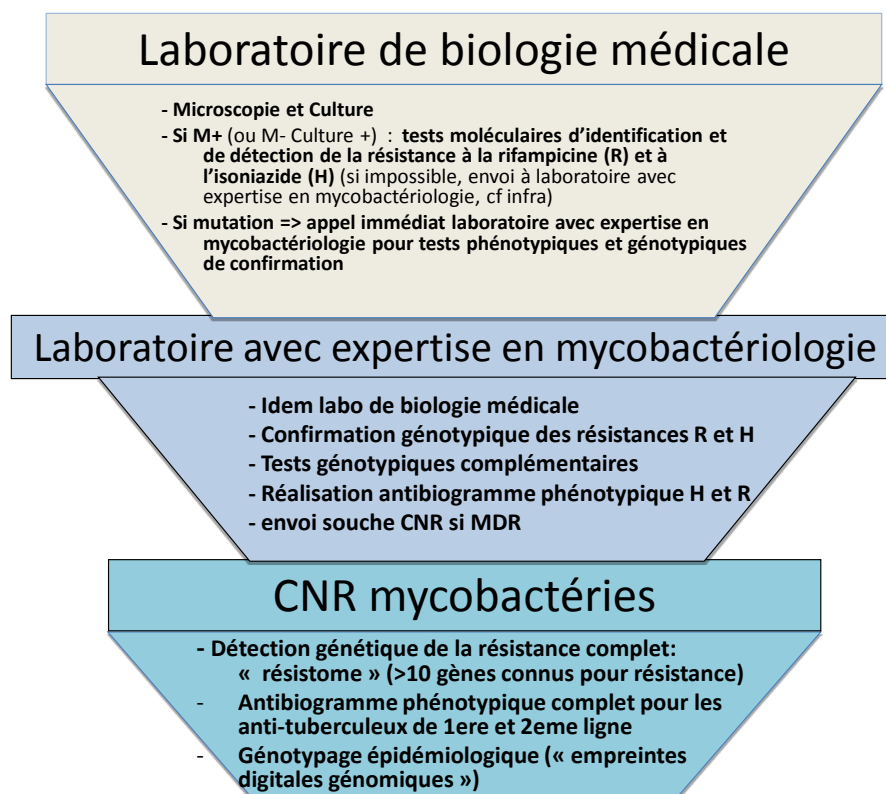


Fig. 3 - Rôle des différents laboratoires dans la prise en charge diagnostique de la tuberculose multirésistante

Références

- [1] Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose maladie déclarés en France en 2010. Bull Epidemiol Hebd 2012; 24-25: 285-87. Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/fr./Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-24-25-2012> (consulté le 2/06/2014).
- [2] Akkerman OW, *et al.* Comparison of 14 molecular assays for detection of Mycobacterium tuberculosis complex in bronchoalveolar lavage fluid. J Clin Microbiol. 2013; 51: 3505-11. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3889726/> (consulté le 24/09/2014).
- [3] Arrêté du 16 juillet 2007 fixant les mesures techniques de prévention, notamment de confinement, à mettre en œuvre dans les laboratoires de recherche, d'enseignement, d'analyses, d'anatomie et cytologie pathologiques, les salles d'autopsie et les établissements industriels et agricoles où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000465273&astPos=1&fastReqId=2023231351&categorieLien=cid&oldAction=rechTexte> (consulté le 24/09/2014).
- [4] Steingart KR, *et al.* Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1.
- [5] Centre national de référence des Mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux. Rapport d'activité pour l'année 2013. 96 pages Disponible sur http://cnrmyctb.free.fr/IMG/pdf/Rapport_CNR_2013_web.pdf (consulté le 2/12/2014).
- [6] Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis: 1998 update. Tuber Lung Dis. 1998; 79: 3-29.
- [7] Siu GK, *et al.* Mutations outside the rifampicin resistance-determining region associated with rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis. J. Antimicrob Chemother. 2011; 66: 730-33. Disponible sur <http://jac.oxfordjournals.org/content/66/4/730.long> (consulté le 24/09/2014).
- [8] Boehme CC, *et al.* Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med. 2010; 363: 1005-15.
- [9] Boehme CC, *et al.* Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. Lancet 2011; 377: 1495-505.
- [10] Drobniowski F, *et al.* Rapid diagnostics of tuberculosis and drug resistance in the industrialized world: clinical and public health benefits and barriers to implementation. BMC Med. 2013; 11: 190. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3765611/> (consulté le 24/09/2014).
- [11] World Health Organization: WHO Global Tuberculosis Report 2012. WHO document WHO/HTM/TB/2012.6. Geneva, Switzerland: WHO; 2012. Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf (consulté le 24/09/2014).

- [12] World Health Organization: Policy Statement: Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF system. Geneva, Switzerland: WHO; 2011. Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78139/1/9789242501544_fre.pdf?ua=1 (consulté le 24/09/2014).
- [13] Brossier F, Veziris N, Jarlier V, Sougakoff W. Performance of MTBDRplus for detecting high/low levels of Mycobacterium tuberculosis resistance to isoniazid. Int J Tuberc Lung Dis. 2009; 13(2): 260-65.
- [14] Brossier F, Veziris N, Truffot-Pernot C, Jarlier V, Sougakoff W. Performance of the genotype MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampin and isoniazid in strains of Mycobacterium tuberculosis with low- and high-level resistance. J Clin Microbiol. 2006; 44(10): 3659-64. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1594786/> (consulté le 24/09/2014).
- [15] Hillemann D, Rüscher-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the GenoTypeMTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens. J Clin Microbiol. 2007; 45(8): 2635-40. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1951233/> (consulté le 24/09/2014).
- [16] Hazbón MH, *et al.* Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50(8): 2640-49. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1538650/> (consulté le 24/09/2014).
- [17] Arrêté du 11 juin 2013 modifiant l'arrêté du 23 janvier 2013 relatif aux règles de bonnes pratiques tendant à garantir la sécurité et la sûreté biologiques mentionnées à l'article R. 5139-18 du code de la santé publique. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027607859&fastPos=1&fastReqId=27743136&categorieLien=cid&oldAction=rechTexte> (consulté le 24/09/2014).

3 – Prévention

Un point essentiel, en plus du diagnostic et de la prise en charge des cas de tuberculose MDR et XDR déjà existants, est de tout faire pour éviter l'apparition de nouveaux cas de tuberculose MDR et XDR. Il faut pour cela agir sur les deux voies à l'origine de ces cas, à savoir (a) la transmission croisée (contamination d'un sujet indemne par un patient MDR-XDR) et (b) la sélection de bacilles MDR en cours de traitement d'une tuberculose non MDR et de bacilles XDR en cours de traitement d'une tuberculose MDR.

3.1 - La prévention de la transmission croisée

- Par la **détection précoce de la résistance à la rifampicine**, dans le cadre des bonnes pratiques de laboratoire : test génétique de détection de résistance à la rifampicine à partir des prélèvements positifs à l'examen microscopique **M+** ou des cultures si l'examen microscopique est négatif (cf. chapitre 2).
- Par la **détection des cas de tuberculose MDR contagieux** en utilisant les mêmes critères que pour toute tuberculose [1].
- Par **l'organisation**, dans les établissements recevant ces cas, **de leur prise en charge** (lieu d'hospitalisation, transport, salles d'attente,...). La séparation la plus complète possible entre les patients atteints de tuberculose MDR et les patients les plus réceptifs (personnes vivant avec le VIH, patients sous corticothérapie...), au cours de l'hospitalisation, y compris lors des examens complémentaires, et lors des consultations, est essentielle pour éviter la transmission croisée.
- **Par le traitement adéquat et suffisamment prolongé de tout cas de MDR identifié** ; il est probable que les perdus de vue puissent jouer un rôle dans la transmission.
- **Par l'isolement des cas contagieux et des cas suspects.** La durée de la contagiosité est plus longue pour une tuberculose à bacilles MDR, et encore plus XDR, que pour une tuberculose sensible : a) en raison du délai nécessaire pour définir et mettre en œuvre un traitement efficace et b) de l'efficacité des traitements qui est moins bonne que celle du traitement standard de la tuberculose sensible. Il est raisonnable d'attendre la négativation des cultures avant de lever les mesures d'isolement (cf. § 5.5). Une simplification partielle des conditions d'isolement (ex. : retour en milieu familial auprès d'adultes bien portants en évitant les lieux clos collectifs et les transports en commun) peut être envisagée plus précocement au cas par cas. Les mesures de prévention de la transmission croisée sont détaillées dans le chapitre 6.
- **Au total, par la prise en charge dans une unité d'hospitalisation ayant une bonne expérience des tuberculoses MDR.**

Les données épidémiologiques actuelles plaident en faveur d'une efficacité convenable des mesures de prévention primaire en France. En effet, la quasi-totalité des cas de tuberculose à bacilles MDR ou XDR fait l'objet de comparaisons génomiques (génotypage) qui montrent que les cas secondaires liés à une transmission sur notre territoire restent exceptionnels en dehors de quelques cas de familles récemment immigrées pour lesquelles il est souvent suspecté que la contamination ait eu lieu avant l'arrivée en France ou, en tout cas, avant le diagnostic de tuberculose MDR ou XDR. Cette surveillance montre qu'il y a en France chaque année au plus une demi-douzaine de cas de tuberculose MDR-XDR dont la souche est identique à celle d'un autre cas identifié en France et pour lesquels les éléments épidémiologiques

suggèrent la possibilité d'une transmission sur notre territoire. Cette surveillance doit être maintenue pour vérifier que des filières de transmission de cas MDR-XDR ne s'installent pas, ce qui imposerait de revoir l'organisation de la prise en charge.

3.2 - La prévention de la sélection de mutants résistants au cours de traitements mal conçus ou mal suivis

La tuberculose MDR-XDR représente le point ultime d'une accumulation de mutations dans des mêmes souches de bacilles. Pour des raisons historiques (chronologie d'utilisation des antituberculeux), la résistance dans la tuberculose a commencé par la streptomycine qui a peu de place dans l'arsenal thérapeutique actuel, puis s'est poursuivie par l'isoniazide qui en revanche joue un rôle essentiel dans le traitement. C'est pourquoi le traitement standard de la tuberculose (quadrithérapie) est conçu pour éviter la sélection de mutants résistant à la rifampicine en cas de résistance primaire à l'isoniazide, grâce à l'adjonction d'éthambutol durant les deux premiers mois du traitement. Le pyrazinamide, qui élimine rapidement les bacilles intracellulaires (ce qui permet de limiter la durée de traitement à six mois), est en revanche inactif sur les bacilles extracellulaires qui constituent la population majoritaire au sein de laquelle sont présents, avant le début du traitement, les rares mutants résistants à la rifampicine. Le pyrazinamide ne peut donc pas éviter la sélection de résistance à la rifampicine en cas de résistance primaire à l'isoniazide.

Il est donc essentiel de toujours inclure l'éthambutol dès le début du traitement de la tuberculose maladie sous peine de créer une rechute à bacilles MDR en cas de résistance primaire à l'isoniazide. On peut arrêter précocement l'éthambutol dans les cas où la sensibilité à l'isoniazide est bien établie. Dans ce cadre, les tests moléculaires à la recherche de mutations responsables de la résistance à l'isoniazide sont potentiellement intéressants pour établir rapidement la sensibilité à cet antibiotique. Cependant, la fiabilité du test moléculaire basé sur la recherche de mutation du gène *katG* en position 315 et du promoteur du gène *inhA* n'est pas parfaite car le test détecte 80 à 85 % des souches résistantes à l'isoniazide. Lorsque la probabilité de la résistance à cet antibiotique est très faible, c'est-à-dire dans les nouveaux cas de tuberculose chez les patients nés en France (proportion de résistance à l'isoniazide ≤ 5 %) ou à l'étranger (proportion ≤ 10 %), la probabilité que l'absence de mutation établie par ce type de test corresponde effectivement à la sensibilité à l'isoniazide est excellente (VPN ≥ 98 %), ce qui permet à peu près sans risque de ne pas prescrire (ou d'interrompre) l'éthambutol. En revanche, en cas d'antécédent de traitement, la probabilité de résistance à l'isoniazide est trop élevée (20 %) pour affirmer la sensibilité à cet antibiotique sur la base d'un test moléculaire.

En cas de résistance établie à l'isoniazide, les recommandations sont de poursuivre l'éthambutol durant toute la durée du traitement. **Il est déconseillé d'utiliser les fluoroquinolones** afin de ne pas risquer de sélectionner des souches résistantes à ces antibiotiques. En effet, **les fluoroquinolones constituent l'élément clef du traitement de la tuberculose MDR et devraient être réservées au traitement des tuberculoses résistantes à la rifampicine.**

Bien sûr, les traitements doivent être non seulement bien conçus (quadrithérapie standard) mais bien suivis. L'observance est donc la garantie du succès thérapeutique. L'utilisation de formes combinées des antituberculeux, y compris de formes combinant les quatre antituberculeux du traitement standard (isoniazide + rifampicine + pyrazinamide + éthambutol) et un suivi régulier en sont des éléments importants de la compliance et sont particulièrement recommandés.

Les trois formes combinées (celle ci-dessus et aussi : isoniazide + rifampicine ; isoniazide + rifampicine + pyrazinamide) doivent être facilement disponibles.

En cas de tuberculose MDR avérée, le traitement administré représente souvent la dernière chance pour le patient. C'est pourquoi le traitement : a) doit être conçu avec soins en se basant sur des données bactériologiques et médicales complètes et b) son administration doit être organisée de manière à assurer la compliance. L'objectif est d'assurer la guérison et d'éviter à tout prix la sélection de nouvelles résistances et la transformation du cas MDR en XDR. Pour cela, il est recommandé que les cas MDR soient pris en charge dans une unité d'hospitalisation ayant l'expérience des tuberculoses MDR. Il est conseillé de discuter les dossiers des cas MDR avec des experts tels que ceux composant le groupe thérapeutique multidisciplinaire.

3.3 - Prise en charge des infections tuberculeuses latentes (ITL)

La prévention des tuberculoses à bacilles MDR ou XDR ne passe qu'exceptionnellement par le traitement des ITL récentes ou des nouveau-nés contact autour des cas de tuberculose à bacilles MDR et XDR.

En effet, la balance bénéfice-risque du traitement conduit en général pour les cas XDR :

- à ne pas traiter les ITL récentes dont la probabilité qu'elles soient à bacille XDR est très élevée ;
- à ne pas proposer de traitement aux nouveau-nés ayant été au contact d'un cas XDR mais ne présentant pas de signe de maladie.

En cas de forte suspicion de contact avec un cas de tuberculose MDR, la décision sera prise au cas par cas en concertation avec les médecins ayant en charge le traitement du cas index. Il leur est possible de solliciter le Groupe thérapeutique multidisciplinaire animé par le CNR-MyRMA qui proposera une attitude personnalisée en fonction (a) des résultats de l'enquête autour du cas et (b) des résultats cliniques, biologiques et radiologiques du cas index et des cas contact. La balance bénéfice-risque est pesée dans chaque cas et peut aboutir à des décisions différentes au sein d'une même famille. Ces décisions ne peuvent malheureusement que partiellement s'appuyer sur des niveaux de preuves satisfaisants.

En tout état de cause, tous les cas d'ITL au contact d'une tuberculose MDR ou XDR doivent faire l'objet d'une attention particulière et d'un suivi au-delà de deux ans. Les informations sur les contacts des cas MDR devraient être systématiquement recueillies par les Clat et ces informations devraient être centralisées, par exemple dans le cadre d'un registre national des contacts qui devrait être croisé avec un registre national des cas de tuberculose MDR et XDR.

Références

- [1] Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. Haut Conseil de la santé publique, 25 octobre 2013.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=391>
(consulté le 15/04/2014).

4 - Principes du traitement des tuberculoses multirésistantes

4.1 - Stratégie et objectifs

En matière de tuberculose, l'objectif thérapeutique est d'obtenir une guérison microbiologique et clinique, en réduisant au maximum le risque d'échec primaire, de rechute et de transmission. C'est pourquoi, avant la mise en route de tout traitement antituberculeux, il est nécessaire d'évoquer la possibilité d'une tuberculose multirésistante (cf. chapitre 1, Epidémiologie). En cas de risque de tuberculose MDR, **la meilleure attitude est d'attendre les résultats des tests génotypiques de résistance à la rifampicine** (obtenus en quelques jours, cf. § 2), selon deux principes :

- ne pas risquer de sélectionner de résistance supplémentaire en prescrivant un traitement de première ligne qui, en cas de multirésistance, ne comprendrait qu'un ou deux antituberculeux actifs (éthambutol, pyrazinamide) ;
- éviter de prescrire des antituberculeux qui seraient inactifs (rifampicine, isoniazide) mais auraient un potentiel de toxicité. Une fois établie le caractère multirésistant de la tuberculose, le traitement doit comporter au moins quatre antituberculeux auxquels la souche est encore sensible.

Les examens bactériologiques servant à choisir les antituberculeux qui composent le traitement, sont génotypiques et phénotypiques (cf. § 2). Les résultats génotypiques permettent d'éliminer les antituberculeux pour lesquels on observe des mutations connues pour être associées à une résistance clinique. Les résultats phénotypiques permettent (i) de confirmer les résultats génotypiques et (ii) d'indiquer les antituberculeux auxquels la souche est encore sensible.

Le traitement peut être débuté au vu de résultats génotypiques complets, sous réserve d'utiliser un schéma thérapeutique ayant « une bonne marge de sécurité » (nombre d'antituberculeux) et de prendre en compte les incertitudes des tests génotypiques mais doit alors être réévalué de manière collégiale dès l'obtention des résultats phénotypiques (antibiogramme complet incluant antituberculeux de 1^{ère} et 2^e lignes). Le traitement doit être réévalué dès qu'un antituberculeux est arrêté à cause de la survenue d'un effet secondaire majeur afin de vérifier que le protocole thérapeutique comporte encore suffisamment de molécules efficaces pour ne pas sélectionner de nouvelles résistances. Le dossier pourra être discuté avec des experts comme par exemple le groupe thérapeutique multiplidisciplinaire animé par le CNR-MyRMA¹.

Une règle d'or est de ne jamais ajouter un seul antituberculeux à un régime thérapeutique en échec. En cas d'échec, il faut procéder à un changement global du schéma thérapeutique après avis d'un groupe d'experts.

4.2 - Professionnels impliqués

La prise en charge doit avoir lieu dans une unité d'hospitalisation ayant l'expérience de la prise en charge des tuberculoses MDR.

Toute mise en route d'un traitement antituberculeux (que la tuberculose soit confirmée ou non) implique une **Déclaration obligatoire (DO)**. Il faut signaler le cas à l'autorité sanitaire dans les plus brefs délais afin de débiter le suivi de l'entourage et envoyer l'imprimé de notification pour la surveillance épidémiologique [1]. Cette démarche s'appuie sur toutes les ressources nécessaires, notamment les **services sociaux** et les **centres de lutte antituberculeuse** (Clat) [1].

¹ <http://www.cnrmyctb.free.fr>

Stratégie de prise en charge thérapeutique des cas de tuberculose MDR: Acteurs impliqués

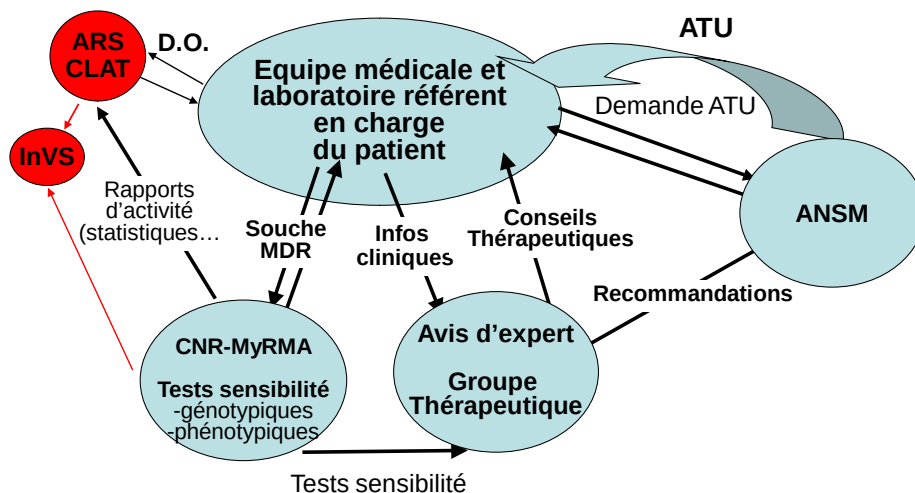


Fig. 4 - Stratégie de prise en charge thérapeutique

4.3 - Traitements pharmacologiques

Le maniement des thérapeutiques de la tuberculose MDR doit être sanctuarisé et garantir une observance absolue du traitement. L'utilisation des nouveaux antituberculeux doit être limitée aux services ayant l'expérience de la prise en charge des tuberculoses MDR, de la gestion de la compliance médicamenteuse, et ayant les connaissances nécessaires à la surveillance de l'efficacité et des effets indésirables de ces médicaments.

4.3.1 - Traitements antituberculeux

4.3.1.1 - Classification des antituberculeux pour le traitement de la tuberculose multirésistante

Les antibiotiques antituberculeux peuvent être classés en six catégories basées sur leur efficacité, l'expérience acquise avec chacun et les classes médicamenteuses auxquelles ils appartiennent [1-3]. Tous les antituberculeux d'un même groupe n'ont pas la même efficacité ni la même innocuité :

- Catégorie 1 : antituberculeux oraux de première ligne qui peuvent encore être actifs sur les souches MDR : pyrazinamide, éthambutol.

Les catégories 2 à 6 rassemblent les antituberculeux de deuxième ligne.

- Catégorie 2 : aminosides ou apparentés, qui ne sont administrables que par voie injectable : streptomycine, amikacine, kanamycine, capréomycine.
- Catégorie 3 : fluoroquinolones efficaces dans la tuberculose : lévofloxacine, moxifloxacine, gatifloxacine.

- Catégorie 4 : antituberculeux à activité majoritairement bactériostatique : éthionamide-prothionamide, cyclosérine, acide para-amino-salicylique (PAS), terizidone.
- Catégorie 5 : antituberculeux dont l'efficacité dans la tuberculose MDR n'est pas bien établie : carbapénème (imipénème ou méropénème) associé à amoxicilline/acide clavulanique, thiacétazone, clofazimine.
- Catégorie 6 : antituberculeux récents réservés aux formes les plus résistantes : linézolide, bédaquiline, délamanide.

NB - Tous ces antibiotiques ne sont pas disponibles en France fin 2014. Le tableau 3 précise, pour ceux qui sont disponibles, les posologies, les modalités d'administration, etc.

4.3.1.2 - Choix des antibiotiques antituberculeux pour le traitement de la tuberculose multirésistante

➤ **Généralités**

Les choix des antibiotiques antituberculeux tiennent compte :

- des données disponibles sur leur activité microbiologique vis-à-vis de *M. tuberculosis*, de leurs propriétés pharmacologiques, de leurs données d'efficacité et de tolérance dans la tuberculose ;
- des stratégies d'utilisation de combinaisons de traitements basées sur les conduites à tenir élaborées dans le domaine de la tuberculose (notamment recommandations de l'OMS) ;
- de leur accessibilité et de leur mise à disposition (statut réglementaire).

Il faut noter que les informations sur ces antibiotiques peuvent évoluer, en particulier concernant leur accessibilité (Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)...) et leurs effets secondaires (pour les plus récents). Les recommandations d'utilisation peuvent aussi évoluer.

De manière générale, un **bilan pré-thérapeutique** est nécessaire à la recherche de co-morbidités pouvant influencer sur le choix des antituberculeux (infection par le VIH, hépatopathie chronique, pathologie cardiaque, thyroïdienne ou rénale). La liste de(s) traitement(s) associé(s) permet d'identifier des risques d'interactions. Les terrains particuliers (enfant, femme enceinte) compliquent encore les choix thérapeutiques. Enfin, Il est important de connaître le statut réglementaire des antituberculeux puisqu'il peut conditionner leur accessibilité et leurs modalités d'utilisation :

Les ATU (Autorisation temporaire d'utilisation)

Les ATU sont délivrées par l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM) dans les conditions suivantes : spécialités destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares, pour lesquelles il n'existe pas de traitement approprié et dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

- L'ATU de cohorte concerne un groupe ou sous-groupe de patients, traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations. L'ATU de cohorte est délivrée par l'ANSM à la demande du titulaire des droits d'exploitation. Le PUT, établi par l'ANSM en collaboration avec le titulaire des droits d'exploitation, permet la collecte d'informations sur l'utilisation réelle du médicament et notamment des données de tolérance du produit. Les données recueillies font l'objet de rapports périodiques de synthèse.

- L'ATU nominative est délivrée par l'ANSM pour un seul malade nommément désigné, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur. L'ANSM peut considérer nécessaire la mise en place d'un PUT pour des médicaments mis à disposition dans le cadre de ces ATU.
- Les informations concernant les ATU sont disponibles sur le site internet de l'ANSM².

➤ **Antituberculeux de première ligne**

On utilise chaque fois que possible les antituberculeux de première ligne encore actifs : éthambutol, pyrazinamide. Ce dernier est alors généralement utilisé pendant toute la durée du traitement. Dans certains cas très particuliers, l'INH ou les ansamycines (rifampicine, rifabutine) peuvent être considérés comme ayant encore une certaine activité, malgré la présence de mécanisme de résistance conférant une résistance de bas niveau et sont parfois proposés en complément lorsqu'il y a trop peu d'antituberculeux encore actifs. Malgré la rareté de ces cas, l'isoniazide et la rifampicine ont été intégrés dans le tableau 3.

➤ **Antituberculeux de deuxième ligne**

- **Les fluoroquinolones** ont un rôle essentiel dans le traitement des tuberculoses multirésistantes. Compte tenu des données disponibles, le choix se porte sur la moxifloxacine, la lévofloxacine étant utilisée en cas de contre-indication à la moxifloxacine, et alors à forte dose (750 mg/j). La ciprofloxacine ne doit pas être utilisée en raison de sa faible activité. Les effets indésirables sont : allongement de l'intervalle QT, tendinopathie, réactions de photosensibilité, aggravation de myasthénie, convulsions.
- **Les aminosides et apparentés** sont efficaces et sont utilisés en priorité malgré leur toxicité et le fait qu'ils ne puissent être administrés que par voie injectable. Les dosages sanguins sont nécessaires pour limiter cette toxicité. Il n'y a pas de supériorité d'activité entre la kanamycine, l'amikacine et la capréomycine en cas de sensibilité à ces trois molécules. L'amikacine a l'avantage de pouvoir être dosée. La surveillance du pic plasmatique (C_{max}) évalue l'efficacité et la concentration résiduelle (C_{min}) est prédictive de la toxicité.

En cas de tuberculose **multirésistante sensible aux fluoroquinolones**, **l'administration de l'aminoside pourra être interrompue 3 mois après la négativation des cultures**.

Par contre, en cas de **résistance aux fluoroquinolones**, l'administration de l'aminoside doit être **prolongée pendant 6 mois à 1 an après la négativation des cultures**. Compte tenu de la longueur du traitement dans ce dernier cas, on peut envisager une administration 3 fois par semaine en fonction de l'évolution et de la toxicité.

Parmi les antituberculeux bactériostatiques oraux de seconde ligne, l'éthionamide aurait une meilleure efficacité que la cyclosérine, elle-même supérieure à l'acide para-aminosalicylique (PAS). Aussi, le PAS ne devrait être prescrit que si le protocole comporte un nombre insuffisant de molécules ou en cas de contre-indication ou de résistance supposée à la cyclosérine.

² <http://www.ansm.sante.fr>

- **L'éthionamide** (ATU nominative) a une bonne diffusion dans tout l'organisme, y compris dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Attention au risque de résistance croisée avec l'isoniazide (mutation dans le gène *inhA* ou son promoteur). Les effets secondaires sont notamment : troubles gastro-intestinaux dose-dépendants, neuropathie périphérique, névrite optique, hypothyroïdie (surtout en association avec le PAS). L'augmentation progressive de la dose, des modifications dans la prise du médicament (changement d'heure d'administration), ou l'adjonction d'antiémétiques peuvent améliorer la tolérance digestive et permettre de passer les caps difficiles.
- **La cyclosérine** (ATU nominative) : pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux, bonne distribution tissulaire, y compris dans le LCR. Son introduction dans le traitement doit être progressive. L'ajustement posologique se fera en fonction des dosages sanguins afin d'éviter l'accumulation. Elle peut provoquer des effets sur le système nerveux central et des manifestations d'hypersensibilité. Les principaux effets secondaires sont essentiellement neuropsychiatriques, d'où la contre-indication en cas d'antécédents psychiatriques.
- **Le PAS** (acide para-aminosalicylique) : une AMM a été octroyée en 2014 par la Commission européenne pour l'adulte et pour l'enfant, en association avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose multirésistante chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 28 jours et plus, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance. Lors de l'administration de ces granulés de PAS, il faut veiller à protéger leur enrobage gastro-résistant en les maintenant dans un aliment acide lors de la prise. Il ne faut pas que les granulés soient croqués ou mâchés. Le PAS est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont gastro-intestinaux. L'hypothyroïdie, les réactions cutanées d'hypersensibilité et la neurotoxicité sont également fréquentes.

Concernant les antibiotiques clofazimine (Cfz), linézolide (Lzd), amoxicilline/acide clavulanique (Carb Amx/Clv), il faut noter que :

- **L'efficacité de la clofazimine** est discutée. Des schémas thérapeutiques courts dans lesquels la clofazimine est associée à de nombreux autres antibiotiques dans des conditions particulières (en l'absence de tests de sensibilité individuels) ont permis d'obtenir un taux de réussite proche de 90 % au Bangladesh sans qu'il soit possible de délimiter le rôle propre de la clofazimine.
- Le **linézolide** est efficace, mais sa toxicité en limite l'utilisation (cytopénies, neuropathies périphériques et optiques, acidose lactique).
- **L'association de carbapénème** (imipénème/cilastatine ou méropénème) avec l'**amoxicilline/acide-clavulanique** n'a pas encore démontrée son efficacité. Cette association est parfois incluse dans des schémas thérapeutiques pour des tuberculoses XDR lorsque le choix thérapeutique est très limité.

La bédaquiline et le délamanide sont de nouveaux antituberculeux. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a octroyé une AMM à ces spécialités en 2014 dans les indications de TB MDR-XDR. Leur utilisation doit être réservée

aux tuberculoses XDR, à certaines formes pré-XDR ou à des tuberculoses MDR en cas d'intolérance majeure aux antituberculeux cités précédemment.

- **La bédaquiline** (ATU de cohorte) prolonge l'intervalle QTc, ce qui impose la réalisation d'un électrocardiogramme avant l'initiation du traitement puis au minimum tous les mois. Les taux de potassium, calcium et magnésium sériques doivent être mesurés avant traitement et corrigés s'ils sont anormaux. Une attention particulière sera à apporter lors de l'association avec d'autres antituberculeux potentiellement cardiotoxiques : fluoroquinolone (en particulier moxifloxacin), clofazimine. Un contrôle des électrolytes doit être réalisé si un allongement de l'intervalle QT est détecté. Un autre effet indésirable est l'augmentation des transaminases (surveillance clinique, ALAT, ASAT, phosphatase alcaline et bilirubine, au minimum tous les mois au cours du traitement). Dans un essai randomisé (essai C208, étape 2) au cours duquel la bédaquiline a été administrée pendant 24 semaines en association à un traitement de fond, un plus grand nombre de décès est survenu dans le groupe bédaquiline (10/79, soit 12,6 %) que dans le groupe placebo (2/81, soit 2,5 %) : aucun antécédent d'allongement significatif de l'intervalle QT ou de dysrythmie cliniquement significative n'a été mis en évidence chez les patients décédés. Cette différence ne semble pas directement imputable à la bédaquiline mais justifie de rester vigilant. Ce surcroît de mortalité, inexpliqué à ce jour, impose prudence et vigilance.

Chez les patients ayant une tuberculose ultrarésistante pour qui l'administration de bédaquiline au-delà de 24 semaines est jugée nécessaire pour obtenir une guérison, une durée de traitement prolongée peut être envisagée au cas par cas, accompagnée d'une surveillance étroite de la sécurité d'emploi. Cette spécialité est disponible en France dans le cadre d'une ATU de cohorte depuis septembre 2014.

- **Le délamanide** prolonge l'intervalle QT, ce qui impose la réalisation d'un électrocardiogramme avant le début du traitement et au minimum tous les mois pendant le traitement. Les taux de potassium, calcium et magnésium sériques doivent être mesurés avant traitement et corrigés s'ils sont anormaux. Une attention particulière sera à apporter en cas d'association avec des antituberculeux de seconde ligne potentiellement cardiotoxiques : fluoroquinolone, (en particulier moxifloxacin), clofazimine). Un contrôle des électrolytes doit être réalisé si un allongement de l'intervalle QT est détecté. Par ailleurs, le délamanide est déconseillé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère, chez les femmes enceintes, et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une contraception efficace (possible toxicité sur la reproduction animale). Il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement. **En raison de sa forte liaison protéique, le délamanide est contre-indiqué en cas d'albuminémie inférieure à 28 g/l.** Le délamanide bénéficie d'une AMM européenne. Pour s'en procurer, il faut faire une demande d'importation nominative auprès du service importation de l'ANSM.

4.3.1.3 - Lignes directrices

- Les recommandations de l'OMS

Le traitement d'attaque, d'une durée de 8 mois, doit comporter au moins **quatre antituberculeux** dont l'efficacité est certaine, puis est poursuivi par un traitement d'entretien pour une durée totale d'au moins 18 mois. Le schéma

thérapeutique initial comporte si possible le pyrazinamide, une fluoroquinolone, un aminoside, l'éthionamide, la cyclosérine, ou le PAS si la cyclosérine ne peut être utilisée. On y ajoute au moins un autre antibiotique pour espérer que quatre ou cinq des antibiotiques composant le traitement soient actifs. En effet, parce que les tests de sensibilité complets individuels sont indisponibles dans de nombreux pays où sévissent les tuberculoses MDR, l'activité de certains des antibiotiques précédents ne peut être garantie.

- Les adaptations à la situation française

Les recommandations ci-dessus doivent être adaptées à la situation française où les tests de sensibilité aux antituberculeux peuvent être mis en œuvre pour chaque cas MDR. Le choix du régime thérapeutique tient compte au cas par cas de l'origine géographique du patient, de son histoire clinique, des traitements antérieurs reçus ainsi que de leur tolérance, des co-morbidités associées et, bien sûr, des résultats des tests génotypiques et phénotypiques (antibiogramme).

Quand on le peut (souche encore sensible), on privilégie fluoroquinolones et aminoside, les deux classes d'antibiotiques les plus actives sur les souches MDR. On y associe, quand on le peut, pyrazinamide, éthambutol et éthionamide. Les autres antibiotiques sont utilisés lorsqu'un ou plusieurs des précédents sont inactifs et dans ce cas :

- la cyclosérine est préférée au PAS ;
- le linézolide, doit être utilisé avec prudence compte tenu de son profil de sécurité d'emploi ;
- la bédaquiline est réservée aux patients porteurs de souches XDR, pré-XDR ou dont les intolérances médicamenteuses aboutissent à un profil de traitement équivalent ;
- l'association pénème-amoxicilline acide-clavulanique n'est utilisée qu'en dernier ressort lorsque le choix est très restreint.

Enfin, la place du délamanide, non encore disponible en France à la date de ce rapport, n'est pas encore précisée.

La durée du traitement, de 18 à 24 mois, est modulée par l'analyse de la gravité des lésions, du délai de négativation des expectorations, du nombre mais surtout du niveau d'efficacité de chacun des antibiotiques administrés et de leurs effets secondaires et enfin de l'état d'immunodépression du patient. Des traitements expérimentaux de durées raccourcies sont en cours d'évaluation [4].

4.3.2 - Autres traitements pharmacologiques

Les traitements adjuvants comportent, selon les effets secondaires des antibiotiques utilisés : antiémétiques, ralentisseurs du transit, vitaminothérapie de type acide nicotinique et pyridoxine, opothérapie substitutive en cas d'hypothyroïdie. Une attention particulière doit être portée aux risques de carences nutritionnelles (en particulier en vitamine D) très fréquentes chez les patients MDR.

L'indication d'une corticothérapie en cas de tuberculose neuro-méningée ou péricardique est la même que dans le cas d'une tuberculose à bacille sensible.

4.4 - Chirurgie

Un traitement chirurgical peut-être parfois discuté dans le cadre de la prise en charge d'une tuberculose MDR [5]. Il existe deux types d'indications qui devront faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire (chirurgien, radiologue, bactériologiste, infectiologue,

pneumologue et réanimateur) avec des intervenants disposant d'une expertise dans ce domaine :

- les complications hémorragiques ;
- une intervention à visée de contrôle bactériologique en cas de foyer unique et bien circonscrit qui ne régresse pas malgré un traitement bien conçu et prolongé et que l'on suspecte un défaut de diffusion des antibiotiques et/ou de résistance majeure aux antituberculeux.

4.5 - Suivi sous traitement

4.5.1 - Réponse au traitement

- **Le suivi clinique est au minimum mensuel** pour s'assurer de la bonne évolution de la tuberculose et de l'absence d'effets secondaires.
- **Le suivi radiologique** comprend :
 - une **radiographie pulmonaire mensuelle** au début du traitement, puis selon l'évolutivité des lésions ;
 - une **tomodensitométrie (TDM) thoracique initiale** (ou au minimum à la levée d'isolement), puis tous les 6 mois si besoin, et au minimum en fin de traitement.
- **Le suivi bactériologique** (examen microscopique et culture de 3 prélèvements respiratoires) **est au minimum mensuel** puis trimestriel dès la négativation de deux séries de cultures jusqu'à la fin du traitement (cf. réf. 5 (p. 69 Guidelines Union 2013)).
Attention : l'acheminement, vers les laboratoires, de prélèvements respiratoires de contrôle de patients connus MDR-XDR impose des précautions particulières.
- **Le suivi des taux sériques** de l'amikacine et de la cyclosérine **est mensuel**.

4.5.2 - Observance au traitement

La durée prolongée du traitement et la tolérance médiocre des antituberculeux de deuxième ligne rendent l'observance difficile. Les risques d'interruption ou de mauvaise prise sont importants ce qui augmente le danger d'aggraver le profil de résistances. **Il est donc primordial d'anticiper les facteurs de non-observance et, si besoin, de mettre en place une supervision par DOT (« Directly Observed Therapy ») et un suivi personnalisé des patients par des équipes expérimentées.**

Il est nécessaire d'apporter aux patients une information adaptée à leur langue et leur contexte socioculturel. Enfin, il faut prendre en compte les problèmes sociaux, les addictions et les éventuelles pathologies psychiatriques.

4.5.3 - Monitoring des traitements

Le monitoring des traitements a pour but de limiter la toxicité des thérapeutiques et de mener le patient jusqu'au terme du traitement. Une surveillance régulière de certains paramètres est nécessaire, de même que le recours aux traitements adjuvants (cf. § 4.3.2) afin d'atténuer ou prévenir les effets secondaires délétères à une bonne observance. Le bilan initial comprend :

- un examen clinique à la recherche notamment de polynévrite des membres inférieurs et un électrocardiogramme (ECG) ;
- un bilan biologique : NFS, plaquettes, ionogramme, créatinémie, glycémie, albuminémie, bilan hépatique, INR, TSH, lactates veineux, lipase, CPK.

En cours de traitement, le bilan biologique est au minimum mensuel.

4.5.4 - Suivi post-thérapeutique du patient

Il est recommandé de suivre le patient au moins tous les six mois pendant deux ans après l'arrêt du traitement, en particulier si le patient a pris un traitement par les nouveaux antituberculeux.

Il est primordial de mettre en place une supervision par DOT (« Directly Observed Therapy ») et un suivi personnalisé des patients par des équipes expérimentées.

Références

- [1] Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010;10: 621-29.
- [2] Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis : systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 51:6-14.
- [3]. Orenstein EW, *et al.* Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Diseases*, 2009,9(3) : 153-161.
- [4] Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, Daru P, Rieder HL. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5): 684–92.
- [5] Törün T, Tahaoglu K, Ozmen I, *et al.* The role of surgery and fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 11(9),979-985 (2007).

Tableau 1 - Antibiotiques antituberculeux, utilisation et surveillance

	CMI	Posologie	Modalités	Ex Clinique ECG (QT) OPH ORL	Bilan Bio	Dosages médicamenteux		
						Fréq	Pic	Résiduel
Isoniazide	0,05	5 mg/kg/j	A 2 heures de distance de tout repas : - A jeun le matin - ou à 10h		BH 1/mois	1 fois	H3 : 1 à 2 mg/l	
Rifampicine	0,20	8-12 mg/kg/j			BH 1/mois			
Pyrazinamide	5	20-25 mg/kg/j			BH 2/sem			
Ethambutol	1	15-20 mg/kg/j		Vision couleurs 1/mois				
Amikacine	0,5	10-15 mg/kg/j puis selon dosages	IV sur 1 heure ou IM	Audiogramme 1/mois	Iono 1/sem Mg++/mois	1/mois	IV : fin de perf IM : H1 15 à 20 mg/l	<0,5 mg/l
Capréomycine	1	15 mg/kg/j						
Streptomycine	0,5	15 mg/kg/j						
Fluoroquinolone	0,25 0,12	Moxifloxacin 400 mg/j (Levofloxacin 1g/j en une prise)	A distance du Fer Efficacité pic-dépendante	Tendinopathies ECG : initial puis après début du traitement		1 fois	Pic H2 : 3 à 5 mg/l	+/-0,5 mg/l

Ethionamide ATU	0,5	250 mg puis augmentation par palier de 250 mg tous les 7 jours jusqu'à 15 mg/kg/j si bonne tolérance	En 1 prise par jour		BH 1/sem TSH 1/mois			
PAS ATU de cohorte	0,1	150 mg/Kg/j	En 1 à 3 prises aux repas <u>A distance des autres antituberculeux</u> avec jus d'orange ou yaourt		BH 1/mois TSH 1/mois TP 1/mois Vit B12 (surtout si association IPP)			
Cyclosérine ATU	10	250 mg/j pendant 7 jours puis 500 mg/j puis selon dosages	En 1 prise par jour Supplémentation B6,PP	Suivi neuro-psychiatrique		1/mois	H4 : 20 à 30 mg/l (hors nomenclature)	<5 mg/l
Linézolide		600 mg/j ou 300 mg x 2/j	Efficacité dépendante de l'AUC	Examen neurologique (Polynévrite MI) Vision couleurs 1/mois	BH 1/sem NFS 1/sem	1 fois	Pic H2 : 15 mg/l (au moins >5 mg/l sous 600 mg)	2 à 6 mg/l objectif >1 mg/l

Bédaquiline (TMC207) ATU	EC	400 mg/j pendant 15 jours puis 200 mg x 3/sem.	Avec le repas	ECG : J1, J15, puis 1/mois. Si associé à autre médicament allongeant le QT : 1/sem. Si QT long vérifier K+, Mg++	CPK/mois Lipase/mois			
Amox-Ac-Clav + Imipénème ou Méropénème		1 g x 3 + 1 g x 3 /jour	Tienam après Augmentin	Voie d'abord			10-20 mg/l	
Clofazimine		100 mg/j	Avec le repas	ECG avant puis sous ttt				
Délamanide		100 mg x2/j	Avec le repas	ECG avant puis sous ttt				

* sur souche normalement sensible à l'antibiotique (en mg/L)

** H=heure après administration

*** ATU = Autorisation temporaire d'utilisation

**** l'ATU sera probablement supprimé prochainement (AMM européenne obtenue en 2014)

***** à ce jour, présentation en flacon de 188 comprimés (va être modifiée)

***** autorisation exceptionnelle d'importation

Tableau 2 - Médicaments et surveillance des traitements en pédiatrie

			Modalités	Surveillance clinique ECG (QT)	Surveillance biologique	Dosages médicamenteux		
						Fréq	Pic	Résiduel
Isoniazide	10-15 mg/kg/j	300 mg/j			BH 1/mois	1 fois	H3 : 1 à 2 mg/l	
Rifampicine	8-12 mg/kg/j				BH 1/mois			
Pyrazinamide	30-40 mg/kg/j	2 g/j			BH 1/sem			
Ethambutol	15-25 mg/kg/j	2 g/j		Vision couleurs 1/mois				
Amikacine	15-30 mg/kg/j puis selon dosages	1g/j					IV : H1 IM : H1 15 à 20 mg/l	<0,5mg/l
Capréomycine	15-30 mg/kg/j	1 g/j						
Streptomycine	15-30 mg/kg/j	1 g /j						
Fluoroquinolone	Levofloxacin 15 mg/kg/j Moxifloxacin 7,5 mg/kg/j	750 mg/j 400 mg/j	En 1 prise A distance du fer	Tendinopathies ECG : Initial puis après début du traitement		1 fois	Pic H2 :3 à 5 mg/l	+/- 0,5mg/l
Ethionamide ATU	15-20 mg/kg/j	1 g/j	En 2 prises par jour Débuter progressivement par palier de 7 jours jusqu'à l'obtention de la posologie souhaitée		BH 1/sem TSH 1/mois			
PAS ATU de cohorte	150 mg/kg/j	12 g/j	- En 2 à 3 prises aux repas - <u>A distance des autres antituberculeux</u> avec jus d'orange ou yaourt		BH 1/mois TSH 1/mois TP 1/mois			

Cyclosérine ATU	10 à 20 mg/kg/j	1 g /j	- En 1 à 2 prises par jour - Débuter progressivement par palier de 7 jours jusqu'à l'obtention de la posologie souhaitée - Supplémentation B6,PP	Suivi neuro-psychiatrique		1/mois	H4 : 20 à 30 mg/l (hors nomenclature)	<5 mg/l
Linézolide	10-12 mg/kg/j	600 mg/j	En 2 prises	Examen neurologique (Polynévrite MI) Vision couleurs 1/mois	BH 1/sem NFS 1/sem	1 fois	Pic H2 : 15 mg/l (au moins >5 mg/l sous 600 mg)	2 à 6 mg/l
Amox-Ac-Clav + Imipénème	100 mg/kg/j + 100 mg/kg/j	3 g + 3 g	En 3 injections imipénème après amox-acide clav	Voie d'abord			10-20 mg/l	

PS : la gestion des galéniques en pédiatrie passe par la fabrication par le pharmacien de gélules adaptées à la posologie demandée.

5 - Dépistage des sujets contact

5.1 - Généralités sur le dépistage des sujets contact

De manière générale, le dépistage des sujets contact (SC) des cas index (CI) de tuberculose maladie (TM) (enquête autour d'un cas) est l'arme stratégique de lutte antituberculeuse dans les pays de faible endémie. Elle représente la principale stratégie de dépistage actif des tuberculoses maladies (TM) et des infections tuberculeuses latentes (ITL), en dehors du dépistage systématique organisé pour les migrants récents provenant de pays à forte endémie et des cas particuliers de dépistage actif dans certaines filières de soins spécifiques (VIH, traitements immunosuppresseurs, sujets détenus).

La bonne organisation des enquêtes autour des CI et du partage de l'information avec l'équipe soignante prenant en charge le CI, permettrait de dépister ou de prévenir la survenue de 5 à 10 % des cas de tuberculose dans les pays développés. Ces enquêtes permettent le dépistage par radiographie pulmonaire de TM chez ~1 à 2 % des SC, ainsi que des ITL par des tests immunologiques (IDR ou tests IGRAs) chez ~20 % des SC. Ceci permet de prendre en charge immédiatement les cas secondaires de TM et de proposer un traitement préventif aux cas d'ITL récentes ainsi découverts.

5.2 - Situation en France

En France, la mission de dépistage relève principalement des Centres départementaux de lutte antituberculeuse (Clat) qui dépendent administrativement soit des conseils généraux, (~moitié des cas), soit des agences régionales de santé (ARS) avec lesquelles les conseils généraux ont passé une convention (~ moitié des cas).

Le Clat, dès réception d'une déclaration obligatoire (DO) ou d'un signalement émanant du médecin en charge du patient ou du service de microbiologie dans lequel est fait le diagnostic bactériologique (cf. chapitre 2), enclenche une enquête visant à établir dans les 48 heures une liste de sujets contact (SC) (*i.e.* pouvant être potentiellement malades ou infectés). Ces SC sont contactés le plus rapidement possible afin qu'ils puissent bénéficier d'un dépistage au sein du Clat. Si un traitement s'avère indiqué, il est entrepris soit au sein même du Clat, soit dans un service hospitalier (surtout en cas de tuberculose maladie), soit éventuellement par le médecin traitant.

En cas de tuberculose multirésistante (TB MDR) on est confronté à deux difficultés spécifiques :

- la prise en charge du cas index qui inclut : l'obtention de résultats bactériologiques complets, génotypiques et phénotypiques, la conception du traitement médical (médicaments utilisés, durée...), le lieu approprié pour l'hospitalisation, la durée de l'isolement et, si besoin, l'organisation d'une supervision du traitement (DOT) en ambulatoire ;
- la prise en charge de l'entourage du cas index : enquête, identification des sujets contact, traitement ou simple surveillance et, si traitement, avec quels antituberculeux.

En France, il est recommandé de soumettre le dossier et les différentes questions qui en découlent à l'équipe soignante prenant en charge le cas index et au groupe thérapeutique multidisciplinaire. (cf. chapitre 4)

5.3 - Enquêtes autour d'un cas : problèmes spécifiques posés par les TB MDR

La TB MDR présente un certain nombre de spécificités qui rendent la gestion des enquêtes et des dépistages qui en découlent un peu différente d'une enquête classique :

- la durée de contagiosité d'une tuberculose sensible (TB S) dépasse rarement deux semaines après le début d'un traitement antituberculeux bien conduit alors qu'une

TB MDR peut rester longtemps contagieuse (jusqu'à plusieurs mois) en raison du retard à la mise en route du traitement actif et de la moindre efficacité de ce traitement ;

- le pronostic d'une TB MDR est inférieur à celui d'une TB S : seulement 60 à 80 % de guérison au lieu de plus de 95 % ;
- l'identification de sujets contact significativement exposés à un cas MDR permet d'identifier des ITL probablement MDR ;
- si le traitement d'une ITL dans le cadre d'une contamination récente à partir d'un cas de TB sensible est bien établi, par contre il n'existe pas à ce jour de protocole de chimioprophylaxie validé dans le cas d'une TB MDR. En effet, les antituberculeux utilisables ont des effets indésirables non négligeables notamment chez les enfants.

Un certain nombre de questions demeurent à ce jour sans réponse :

- les TB MDR exposent-elles à un risque accru de contamination et d'infection (ITL) du fait, par exemple, d'une période plus longue de contagiosité ?
- quel traitement d'une ITL supposée MDR pourrait offrir un bénéfice supérieur aux inconvénients ?

5.4 - Recommandations nationales et internationales

Diverses commissions nationales et sociétés savantes internationales ont tenté de proposer des recommandations adaptées aux enquêtes autour d'un cas index avec une TB MDR.

- Normes Canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7^{ème} édition 2013.
Disponible sur <http://www.respiratoryguidelines.ca/node/351> (consulté le 24/09/2014).
- Erkens CG, *et al.* Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J.* 2010 Oct; 36(4): 925-49. doi: 10.1183/09031936.00201609.
Disponible sur <http://erj.ersjournals.com/content/36/4/925.full.pdf+html> (consulté le 24/09/2014).
- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) - Guidelines for clinical and operational management of Drug-Resistant Tuberculosis. 2013, 264 pages.
Disponible sur http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/mdr-tbguide_6-19-13_web.pdf (consulté le 24/09/2014).
- OMS Septembre 2011 - Plan d'action consolidé pour la prévention et la lutte contre la TB MDR et XDR dans la région européenne 2011-2015.
Disponible sur http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/148301/RC61_fd0c15.pdf (consulté le 24/09/2014).
- OMS 2008 - Chapitre 14 : Prise en charge des contacts des patients atteints de TB MDR. *In Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes*, 2008, pp 155-59.
Disponible sur http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789242547580_fre.pdf (consulté le 24/09/2014).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis: recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. *MMWR Recomm Rep.* 2009 Feb 13; 58(RR-3): 1-43.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5803a1.htm> (consulté le 24/09/2014).
- Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep.* 2000 Jun 9; 49(RR-6): 1-51.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906a1.htm> (consulté le 24/09/2014).

- Management of Persons Exposed to multidrug-resistant tuberculosis. MMWR Recomm Rep. 1992 Jun 19; 41(RR-11): 61-71.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00031296.htm> (consulté le 24/09/2014).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012, 28 pages.
Disponible sur <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/201203-guidance-mdr-tb-contacts.pdf> (consulté le 24/09/2014).

Une convergence assez forte entre ces recommandations peut être dégagée sur les points suivants :

- Etablir un plan national global pour la prise en charge des TB MDR incluant le contrôle de l'infection tuberculeuse et l'évaluation du coût du traitement.
- Etablir un recueil national des cas MDR ainsi que leurs sujets contact (SC).
- Mener rapidement une enquête rigoureuse autour des cas MDR en portant une attention particulière aux enfants âgés de moins de 5 ans et aux sujets immunodéprimés (VIH...), l'objectif étant d'identifier des SC significativement exposés, surtout lorsque des collectivités sont concernées.
- Apporter une information complète et détaillée aux SC sur les signes de tuberculose et les situations pouvant entraîner une immunodépression.
- Assurer une surveillance attentive et régulière des SC pendant les deux ans qui suivent la fin du contact, qu'il y ait eu ou non décision de traiter.
- Définir avec précision ce qui sera considéré comme une ITL récente : test IGRA (âge > 5 ans) pour confirmer la réalité de l'infection à *M. tuberculosis*, virage de l'IDR ou positivité de l'IGRA pour établir le caractère récent de l'infection, interrogatoire précis pour (a) apprécier l'importance du contact et (b) évaluer la probabilité que l'infection soit en fait ancienne (âge, pays de naissance...).
- En cas d'infection, dépister activement une TM par un scanner thoracique, et des prélèvements bactériologiques, en particulier pour les enfants âgés de moins de 5 ans.
- Discuter l'intérêt des traitements des SC au cas par cas en recourant à l'avis de l'équipe soignante prenant en charge le cas index et à un avis d'expert.

Concernant la décision d'instaurer un traitement de l'ITL, la convergence est moins solide.

Cependant il se dégage une tendance qui peut être adaptée à la situation de la France de la façon suivante. En cas de radiographie pulmonaire et de scanner thoracique normaux :

- il est recommandé de demander l'avis de l'équipe soignante prenant en charge le cas index, l'avis du groupe thérapeutique multidisciplinaire (cf. chapitre 4) et de l'équipe médicale et du Clat en charge du cas index (CI) ;
- si le sujet contact (SC) est un adulte immunocompétent, privilégier une surveillance stricte pendant deux ans en cas de TB XDR. En cas de tuberculose MDR, adopter la même attitude sauf cas particulier ;
- si le SC est un enfant âgé de moins de 5 ans ou un adulte immunodéprimé :
 - et si TB MDR, discuter un traitement de 6 à 12 mois avec deux antituberculeux actifs sur la souche du CI, surtout si ITL récente et en cas de contact intense (personnes vivant sous le même toit...).

Il n'existe pas à ce jour de protocole de chimioprophylaxie validé dans le cas d'une TB MDR et les antituberculeux utilisables ont des effets indésirables non négligeables notamment chez les enfants ;

- et si TB XDR, privilégier une surveillance stricte pendant cinq ans. Il faudra s'efforcer de garder dans le dossier médical du sujet exposé toutes les informations bactériologiques (sensibilité aux antituberculeux...) concernant la souche à laquelle il a été exposé (pour guider le traitement s'il s'avérait nécessaire plus tard) ;
- si le SC est un enfant âgé de moins de 2 ans sans preuve d'infection (IDR négative) avec radio des poumons (F+P) normale, discuter une abstention thérapeutique et assurer une surveillance rigoureuse.

L'ensemble de ces recommandations ne repose pas sur des études probantes et est susceptible d'évoluer en fonction de l'acquisition progressive des connaissances ou de la mise à disposition de nouveaux médicaments.

Références (en complément des recommandations internationales)

- [1] Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013; 41: 140-56.
- [2] Seddon, *et al*. Risk factors for infection and disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13: 392.
- [3] Becerra MC, Franke MF, Appleton SC, *et al*. Tuberculosis in children Exposed at home to Multidrug-resistant Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: 115-19.
- [4] Johnston J, Admon A, Ibrahim A, Elwood K, Tang P, Cook V, Fitzgerald M. Long term follow-up of drug resistant and drug susceptible tuberculosis contacts in a low incidence country. *BMC Infectious Disease*. 2012; 12: 266.
- [5] Bayona J, Chavez-Pachas A, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. Contact investigations as a mean of timely treatment of persons with infectious MDR tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 5501-509.
- [6] Becerra MC, Appleton SC, Franke MF, Chalco K, Arteaga F, Bayona J. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;3 77: 147-52.
- [7] Cain KP, Nelson LJ, Cegielski JP. Global policies and practices for managing persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14: 269-74.
- [8] Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, *et al*. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-months follow-up. *Pediatrics* 2002; 109: 765-71.
- [9] Seddon, *et al*. Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis : a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases Advance Access* 2013.
- [10] Innes S, Schaaf S, Hoek KGP, *et al*. Unsuspected Fatal drug resistant tuberculosis in a closely monitored child: a plea for improved source-case tracing and drug susceptibility testing. *South Afr J Epidemiol Infect*. 2010; 25(2): 30-32.

6 - Précautions complémentaires d'hygiène

- La Société française d'hygiène hospitalière (SF2H) a émis des recommandations pour la prévention de la transmission par voie respiratoire des infections, dont une partie concernant spécifiquement la tuberculose doit être appliquée à la tuberculose à bacilles multirésistants (TB MDR) [1]. Le caractère multirésistant ne modifie pas les stratégies de prévention de la transmission dans le cadre hospitalier mais il implique une **application particulièrement rigoureuse** de ces stratégies. En effet, le risque de transmission est probablement plus important pour une tuberculose MDR que pour une tuberculose à bacilles sensibles en raison d'une moindre efficacité des médicaments antituberculeux et donc d'une contagiosité prolongée.
- **Il faut rappeler que les précautions « AIR » s'appliquent en complément des précautions « standard » pour tout cas de tuberculose bacillifère.** Les précautions complémentaires « AIR » recommandées pour une tuberculose MDR doivent être plus strictes que pour une tuberculose à bacilles sensibles. Toutefois, les bases scientifiques de l'adaptation des précautions « AIR » aux tuberculoses MDR sont faibles.
- L'information sur les précautions complémentaires « Air » doit apparaître clairement sur la porte de la chambre du patient, ainsi que dans le dossier de soins et sur les demandes d'examens complémentaires.
- **Les principaux points de ces recommandations sont les suivants :**

1 – Circuit du patient avant hospitalisation

Dès suspicion du diagnostic de tuberculose, les précautions doivent être mises en place.

2 – Lieu d'hospitalisation

Il est fortement recommandé de ne pas hospitaliser des patients atteints de tuberculose bacillifère, *a fortiori* dans le cas de tuberculose MDR, dans la même unité que des patients immunodéprimés, des femmes enceintes et des enfants, ou toute autre population particulièrement sensible au développement de la maladie en cas de transmission croisée.

Il est fortement recommandé de placer les patients atteints de tuberculose MDR dans une chambre dont les caractéristiques aérauliques sont maîtrisées : chambre à pression négative ou, à défaut, chambre individuelle « porte maintenue fermée » avec un taux de renouvellement de l'air d'au moins 6 volumes/heure [2,3]. Il peut donc être nécessaire de transférer le patient dans un centre disposant de telles chambres.

3 – Visiteurs

Toute personne entrant dans la chambre d'un patient tuberculeux contagieux doit porter un appareil de protection respiratoire de classe FFP2 [4,5].

En présence d'une autre personne dans la chambre, le patient doit porter un masque chirurgical couvrant la bouche et le nez [6].

4 - Déplacements du malade hors de sa chambre

Ceux-ci doivent être limités au strict minimum tant que le patient est considéré comme contagieux. Lors de ses déplacements, le malade doit porter un masque chirurgical couvrant la bouche et le nez [6].

Les examens complémentaires indispensables effectués en dehors du service d'hospitalisation (ex. radiographie) doivent être planifiés pour que le patient n'attende pas en salle d'attente au contact d'autres patients, avant et après l'examen. Il est fortement recommandé d'organiser un circuit prioritaire pour ces examens et que le brancardier ou l'ambulancier qui accompagne le patient

l'attende pour le ramener directement dans sa chambre dès que l'examen est terminé.

5 - Fibroscopie bronchique

Il est fortement recommandé de ne réaliser de fibroscopie bronchique qu'après une série de trois examens d'expectorations négatifs à l'examen microscopique. La fibroscopie doit être réalisée dans la chambre d'isolement du patient et il est fortement recommandé que les opérateurs portent un appareil de protection respiratoire de classe FFP3.

6 - Explorations fonctionnelles respiratoires et scintigraphie pulmonaire de ventilation

Elles doivent être évitées pendant la période de contagiosité du patient.

7 - Interventions chirurgicales pulmonaires

Elles ne sont pas exceptionnelles dans cette pathologie. Bien que plusieurs articles abordent ce sujet, aucun ne détaille les mesures d'hygiène.

Il faut rappeler qu'une salle d'opération est par définition à pression positive, ce qui majore le risque de dissémination du bacille tuberculeux. En cas de nécessité d'acte chirurgical ou d'acte de radiologie interventionnelle chez un patient suspect ou atteint de tuberculose MDR et considéré comme contagieux, il est fortement conseillé que l'acte ait lieu dans un centre ayant une expertise dans la prise en charge de ce type de patients. Ces centres devront avoir la capacité de mettre en œuvre des mesures de protection au bloc opératoire, en salle de surveillance post-interventionnelle et en réanimation.

Propositions :

- au minimum, arrêter la ventilation de la salle d'opération pendant la durée de l'intervention ou au mieux modifier le système de ventilation pour que la salle ne soit plus en surpression mais en dépression ;
- ne pas transférer le patient en salle de surveillance post-interventionnelle en fin d'acte, sauf s'il peut être placé seul dans une salle qui peut être aérée ou qui est équipée d'un système de ventilation avec pression négative ; il sera donc nécessaire d'envisager avant l'intervention, avec les anesthésistes-réanimateurs, la possibilité d'un réveil dans la salle d'opération elle-même ;
- transférer le patient directement dans sa chambre d'isolement dès que possible ; s'il s'agit d'une chambre de réanimation, il est souhaitable qu'elle ait les mêmes caractéristiques que la chambre d'hospitalisation ;
- l'ensemble du personnel du bloc opératoire, de la salle de surveillance post-interventionnelle ou de réanimation devra porter un appareil de protection respiratoire de classe FFP2.

➤ La mise en place des mesures de prévention nécessite une formation du personnel soignant :

- A la mise en place et au retrait d'un appareil de protection respiratoire de classe FFP2, ainsi qu'à la réalisation d'un test simple d'étanchéité de cet appareil [7] ;
- Au respect des précautions complémentaires « Air » (porte fermée, utilisation d'un SAS si portes non asservies, port de l'appareil de protection respiratoire avant d'entrer dans la chambre, retrait de cet appareil de protection après la sortie de la chambre ...) ;
- Une fois formé, le personnel soignant pourra faire respecter ces mesures de précautions et les expliquer aux intervenants extérieurs et aux visiteurs des patients ;
- Il est recommandé de réaliser des brochures d'information dans plusieurs langues pour expliquer les mesures de prévention.

L'éducation aux mesures de prévention et leur application prennent beaucoup de temps ce qui doit être pris en compte dans le nombre de patients pris en charge par un(e) infirmier(e) dans les unités d'isolement ;

- Enfin, il est nécessaire de mettre en place un programme spécifique de formation et de suivi des personnels non soignants (entretien, hôtellerie) intervenant auprès des patients contagieux, ce qui peut être compliqué si ces personnels n'appartiennent pas à l'établissement. Dans la mesure du possible, il est recommandé que ce soit du personnel permanent de l'établissement (ex. : sous-traitance) qui assure les tâches dévolues habituellement à du personnel extérieur à l'établissement.

➤ **L'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOH)** doit être informée dès l'hospitalisation d'un cas suspect de tuberculose bacillifère, et *a fortiori* d'un cas de tuberculose MDR. Cette équipe aidera à la mise en place des mesures de prévention dans le service, pour le transport du patient, dans les services médico-techniques et au bloc opératoire.

➤ **Durée des mesures d'isolement**

Il est difficile d'évaluer la date de fin de contagiosité d'un patient traité pour tuberculose MDR. Il a été montré que la contagiosité des patients atteints de tuberculose avec examen microscopique négatif des crachats était faible mais non nulle [8]. C'est pourquoi, en raison du risque encouru par les sujets contact dans le cas de tuberculose MDR, il est fortement recommandé de maintenir les précautions « AIR » pendant toute la durée de l'hospitalisation, ou au minimum après la négativation de la culture de deux séries d'examen d'expectorations.

➤ **Il est recommandé de réaliser des brochures d'information dans plusieurs langues pour expliquer les mesures de prévention.**

➤ **Le droit des patients**

La détention des malades contagieux a donné lieu dans le passé à de nombreux abus. L'apparition des tuberculoses MDR, sa prévalence chez des migrants ont renforcé l'intolérance vis-à-vis de ces malades. Aujourd'hui, la détention dans un établissement de soins d'un individu atteint d'une affection contagieuse est strictement encadrée. Elle ne saurait en aucun cas s'écarter des dispositions prévues à l'article 5, § 1^{er}, e) de la Convention européenne des droits de l'homme. Elle doit se justifier en fonction : 1°) de la nécessité de la mesure (risque que pourrait faire naître la circulation du malade dans la population : santé et sécurité publiques) et 2°) de la proportionnalité de la mesure (qui doit représenter le tout dernier recours afin d'empêcher la dissémination de l'infection, d'autres méthodes ayant été essayées et s'étant avérées inefficaces) [9]. Les personnes qui ne sont pas malades mais sont susceptibles de transmettre l'agent infectieux entrent également, semble-t-il, dans les stipulations de cet article. En outre, les personnes détenues doivent disposer à intervalle régulier du droit de recours devant un tribunal, afin que celui-ci détermine si l'état du malade justifie la prolongation de la détention [10]. Enfin, elles doivent être informées des mesures les concernant ainsi que de leurs droits « dans une langue qu'elle comprennent ».

Références

- [1] Société française d'hygiène hospitalière. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : Air ou Gouttelettes. Recommandations pour la pratique clinique (RPC) Mars 2013. Hygiènes 2013; 21: 1-53.
Disponible sur http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes_2013.pdf (consulté le 24/09/2014).
- [2] Streifel AJ. Design and maintenance of hospital ventilation systems and prevention of airborne nosocomial infections. In: Mayhall CG, ed. Hospital Epidemiology and Infection Control. 2nd Edn. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999; pp. 1211-21.
- [3] World Health Organization. Natural ventilation for infection control in health-care settings. WHO guideline 2009. Geneva, 2009.
- [4] NRS. Les appareils de protection respiratoire. Choix et utilisation. ED 6106, octobre 2011.
Disponible sur <http://www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-6106/ed6106.pdf> (consulté le 24/09/2014).
- [5] INRS. Appareils de protection respiratoire et métiers de la santé. Fiche pratique de sécurité ED 105. INRS 3^{ème} Ed 2012.
Disponible sur <http://www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-105/ed105.pdf> (consulté le 24/09/2014).
- [6] Dharmadhikari AS, *et al.* Surgical face-masks worn by patients with multidrug-resistant tuberculosis: impact on infectivity of air on a hospital ward. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 1104-09.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3359891/> (consulté le 24/09/2014).
- [7] Jensen PA, *et al.* Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. MMWR Recomm Rep 2005; 54: 1-141.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm> (consulté le 24/09/2014).
- [8] Behr MA, *et al.* Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet 1999; 353(9151): 444-49. Erratum in Lancet 1999 May 15; 353(9165): 1714.
- [9] Suaron JL, Chartier A, Les droits protégés par la Convention européenne des droits de l'homme. L'extenso éditions, 2014, §127.
- [10] Ergec R, Velu J, Convention européenne des droits de l'homme. Bruylant, 2014, 2^e édition, paragraphes 329-30.

7 – Filières de soins

La prise en charge des TB MDR et XDR est longue et complexe, ce qui nécessite l'organisation d'une filière de soins bien définie et coordonnée au plan régional et national en insistant sur la continuité entre les hospitalisations en lieux de soins aigus (MCO), en soins de suite (SSR) et les consultations et soins ambulatoires.

Les besoins sont notamment :

- le recours à des unités d'hospitalisation ayant l'expertise de la prise en charge de TB MDR et XDR et identifiées dans les régions ;
- le recours à un niveau d'expertise hautement spécialisée pour le diagnostic de tuberculose MDR ainsi que pour la gestion de leurs contacts ;
- une approche pluridisciplinaire de la prise en charge et une coordination entre les différents acteurs impliqués (administratifs, médecins spécialistes de la prise en charge de la tuberculose, microbiologistes, éventuellement chirurgiens, pharmaciens, psychiatres, médecins des centres de lutte antituberculeuse, équipe mobile de soins, équipes de transport, travailleurs sociaux ...) ;
- l'apport d'un soin particulier à la recherche de l'adhésion de chaque patient aux principes et aux modalités de son traitement pour éviter les ruptures de continuité au cours des différentes phases du traitement ;
- des mesures adéquates précises et précoces de contrôle de l'infection (cf. chapitre 6).

7.1 - Le besoin d'unités d'hospitalisation et de soins de suite bien identifiées

La prise en charge médicale des tuberculoses MDR ou XDR présente certaines particularités liées aux modalités de diagnostic et de traitement, et au contexte socioculturel des patients. Cependant, ces particularités ne justifient pas au plan sanitaire le regroupement des patients présentant une tuberculose MDR ou XDR dans un lieu ou une région unique.

La prise en charge des TB MDR et XDR devrait alors avoir lieu dans une unité d'hospitalisation ayant l'expertise de la prise en charge thérapeutique de ces formes de tuberculose, des traitements anti-infectieux longs et complexes, de la gestion de l'isolement des patients, de la compliance et du monitoring thérapeutique anti-infectieux et des effets indésirables. Les établissements de santé susceptibles de mettre en œuvre rapidement le diagnostic et le traitement médical dans des conditions sanitaires sécurisées répondant au cahier des charges devraient être répertoriés non seulement pour les soins aigus mais aussi pour les soins de suite en capacité d'assurer la prise en charge médicale de ces patients après leur séjour en soins aigus (Instruction DGS, DGOS adressée aux ARS le 7 mai 2013).

L'impact financier pour les structures prenant en charge des TB MDR et XDR est important du fait des durées prolongées de séjour. Ceci devrait être pris en compte dans l'organisation des soins.

7.2 - Le besoin d'expertise

Le maintien d'une expertise nationale assurée par des équipes de cliniciens et de microbiologistes expérimentés dans le domaine de la tuberculose MDR est essentiel dans un pays comme la France où le nombre de cas de tuberculose diminue et où le nombre de cas de tuberculose MDR est globalement faible (environ <100 cas par an, soit 2 % de l'ensemble des cas bactériologiquement confirmés) et sont disséminés sur tout le territoire. D'autres pays européens ont également mis en place des mécanismes permettant, si besoin, un recours par les cliniciens à un avis d'experts pour la prise en charge de TB MDR (Royaume-Uni, Finlande par exemple). L'OMS avec l'« European Respiratory Society »

(ERS) a établi un système d'aide en ligne (consilium européen) sur la prise en charge des cas complexes de TB et des cas MDR-XDR en Europe³. En France, tout médecin, face à une suspicion de tuberculose MDR, doit, si besoin, pouvoir contacter rapidement des experts nationaux du diagnostic et de la prise en charge des tuberculoses MDR, notamment :

- le CNR-MyRMA pour l'expertise bactériologique ;
- le Groupe thérapeutique multidisciplinaire animé par le CNR-MyRMA, pour les conseils thérapeutiques et de prise en charge ;
- le Centre hospitalier de Bligny (91), qui dispose d'une expérience des soins de suite et de la prise en charge des cas de tuberculose MDR. D'autres centres de cette sorte devraient être identifiés dans d'autres régions, afin d'anticiper l'augmentation du nombre de cas de tuberculose MDR pressentie ces dernières années.

Il convient de s'assurer que les structures d'expertise dans la prise en charge des tuberculoses MDR identifiées (cf. § 7.1 et 7.2) disposent des moyens en personnel et des ressources financières suffisantes et pérennes leur permettant d'assurer leurs missions.

Par ailleurs, on pourrait proposer une implication du réseau des Clat dans la mise en œuvre des enquêtes de dépistage ainsi que dans le suivi longitudinal des sujets contact de cas index avec une tuberculose MDR.

7.3 - Une organisation de la prise en charge coordonnée

La prise en charge de tuberculose MDR est compliquée et prolongée par rapport à celle de la tuberculose à bacilles sensibles. De plus, la période de contagiosité de la tuberculose MDR est habituellement plus longue. Un traitement mal élaboré ou mal suivi peut avoir des conséquences graves en raison notamment d'un risque d'acquisition de nouvelles résistances. Il faut donc pouvoir garantir la compréhension, l'acceptation et la continuité du traitement et mettre en place des mécanismes de suivi des patients MDR. De ce fait, la documentation de la prise en charge, du suivi et du devenir des patients MDR, incluant l'enregistrement des données cliniques, biologiques, de tests de sensibilité et thérapeutiques est indispensable pour réussir cette prise en charge. Cette documentation serait grandement facilitée par la mise en place d'un **registre national des cas de tuberculose MDR** permettant un recueil d'information exhaustif des cas index et de leur devenir. Les données recueillies permettraient d'aider les professionnels prenant en charge les patients MDR. L'extrême mobilité de ces patients au cours de leur traitement et la variété des structures les prenant successivement en charge lors de parcours parfois chaotiques, ainsi que la nécessité du partage d'expériences concernant les nouveaux traitements, justifient une coordination nationale du recueil des données ci-dessus.

La mise en place locale des filières de soins devrait être coordonnée par les agences régionales de santé (ARS) au niveau régional voire interrégional (selon le nombre de cas MDR identifiés dans chaque région, cf. rapport CNR). La DGS et la DGOS avaient dans ce sens envoyé une instruction aux ARS de métropole en mai 2013, leur demandant des éléments sur l'organisation des soins des patients atteints de tuberculose MDR-XDR (instruction DGS, DGOS adressée aux ARS le 7 mai 2013). Dans cette instruction, la DGS indiquait: « La prise en charge médicale des tuberculoses MDR ou XDR présente certaines particularités liées aux modalités de diagnostic et de traitement, et au contexte socioculturel des patients. Cependant, ces particularités ne justifient pas nécessairement au plan sanitaire le regroupement des patients présentant une tuberculose MDR ou XDR dans un lieu ou une région unique. » Cependant des solutions interzonales ou nationales peuvent être envisagées, notamment pour l'accueil des patients, comme c'est le cas aujourd'hui pour les soins de suite.

³ <https://www.tbconsilium.org/>

L'organisation de la prise en charge des tuberculoses MDR doit répondre aux besoins ci-dessous :

- Une filière de soins intégrée, sans discontinuité, comprenant :
 - o un lieu de soins aigus (MCO) pour la phase initiale du traitement, qui peut être à nouveau mis à contribution lors des phases suivantes de la prise en charge, en cas de complications. C'est dans ce lieu que le risque de transmission croisée est significatif, et que les conditions de contrôle de l'infection (précautions complémentaires « Air ») devront donc être scrupuleusement respectées. La prise en charge des TB MDR et XDR devrait avoir lieu dans une unité d'hospitalisation ayant l'expertise de la prise en charge thérapeutique des tuberculoses MDR, des traitements anti-infectieux longs et complexes, de la gestion de l'isolement des patients, de la compliance et du monitoring thérapeutique anti-infectieux et des effets indésirables. Les établissements de santé susceptibles de mettre en œuvre rapidement le diagnostic et le traitement médical dans des conditions sanitaires sécurisées répondant au cahier des charges devraient être répertoriés ;
 - o un lieu de soins de suite (SSR), voire une prise en charge en ambulatoire pour la suite du traitement. Compte tenu de la tendance à l'augmentation des cas de TB MDR, il convient de discuter l'opportunité de la mise en place d'un lieu d'accueil SSR supplémentaire en France, notamment dans la zone sud du territoire.
- Des établissements de soins de suite en capacité d'assurer en cas de besoin la prise en charge médicale de ces patients au décours de leur maladie (Instruction DGS, DGOS adressée aux ARS le 7 mai 2013).
- La prise en compte de l'impact financier dans les établissements de soins notamment si ceux-ci sont privés. Ceci devrait être pris en compte dans l'organisation des soins.
- Les besoins de service de transport (ambulance) offrant toutes les garanties de sécurité avec un personnel formé et informé doivent être évalués.
- En raison de la longueur du traitement et de l'importance de la continuité des soins, la question d'un accompagnement du patient voire d'une supervision complète du traitement doit être posée très précocement en recherchant activement les facteurs de risque de prise irrégulière et/ou inadéquate du traitement par le patient (non-adhérence) et en s'efforçant d'y remédier ; une véritable éducation est souvent indispensable et nécessite un personnel formé, aguerri et disponible. La stratégie DOT (« Direct Observed Therapy ») de traitement administré sous supervision directe d'un professionnel de santé est indiquée en cas de risque élevé de non-adhérence au traitement. Par ailleurs, il faut pouvoir développer les recours à des lieux de prise en charge adaptés aux besoins des patients mal insérés socialement comme par exemple les appartements dits « thérapeutiques » et les « lits halte soins santé » (ce qui nécessiterait une adaptation du dispositif actuel et de la réglementation concernant ces derniers). En tout état de cause, la prise du traitement doit pouvoir être précisément documentée tout au long du parcours de soins.
- Compte tenu du risque particulier de transmission de la tuberculose MDR en milieu carcéral, bien démontré dans les pays de l'ex-URSS dont est originaire une partie des cas de tuberculose MDR pris en charge en France, il convient de s'assurer de conditions adéquates de dépistage et de la continuité des soins, si un patient avec une tuberculose MDR devait être incarcéré ou si un patient incarcéré s'avérait atteint d'une tuberculose MDR. C'est pourquoi, il est fortement recommandé que le dépistage radiologique soit précoce et systématique lors de l'incarcération de personnes provenant de pays de forte incidence de tuberculose MDR.

- **L'accès à des laboratoires de biologie médicale pouvant manipuler des agents pathogènes de classe 3 (P3).** En effet, le diagnostic initial de la multirésistance (cf. chapitre 2) et le suivi microbiologique des cas de tuberculose MDR nécessitent de réaliser les examens bactériologiques dans des conditions de sécurité biologique adéquates (niveau de confinement P3). Les établissements de soins désignés selon les recommandations ci-dessus, devront disposer à proximité d'un laboratoire de confinement P3 ayant une expertise reconnue en mycobactériologie et travaillant en coordination avec le CNR.
- Compte tenu des **profils socio-économiques**, de l'origine et du parcours de certains patients MDR, il serait nécessaire :
 - o de pouvoir aisément mobiliser au niveau régional un service social ayant une expertise dans la gestion et la prise en compte de la grande précarité et des problématiques liées à l'immigration ;
 - o de pouvoir accéder lors de la prise en charge du patient à des interprètes professionnels, dans les langues parlées par les patients et si besoin à des médiateurs culturels afin d'éviter les imprécisions de traduction « de fortune » ; il est essentiel d'assurer une information claire et compréhensible concernant les risques de l'abandon du traitement et de prévoir plusieurs séances d'entretien de façon à aborder tous les aspects des suites de soins sur le long terme.
 - o de pouvoir associer très tôt un psychiatre à l'équipe de soins, notamment pour certains patients très perturbés par un parcours difficile, ou en cas d'utilisation de cyclosérine (ou d'autres médicaments ayant des effets secondaires sur le comportement) ;
 - o d'associer précocement les assistantes sociales des structures pour résoudre les différents problèmes posés par la prise d'un traitement sur le long terme.
- Il faut prévoir les besoins en services de transport (ambulance) offrant toutes les garanties de sécurité assurées par un personnel formé et informé.

Enfin, il incombera aux autorités de trouver des solutions réglementaires et juridiques en cas de refus de soin et/ou de refus de respecter les consignes d'isolement respiratoire.

Conclusion

Les établissements de santé (soins aigus et soins de suite) capables de mettre en œuvre rapidement le diagnostic et le traitement médical et d'assurer le suivi jusqu'à la guérison des cas de tuberculose MDR-XDR dans des conditions sanitaires sécurisées devraient être répertoriés.

Le maniement des thérapeutiques mises en œuvre pour ces cas et en particulier des antituberculeux « de la dernière chance » devraient être sanctuarisés et liés à une garantie absolue d'observance du traitement.

La prévention est un point essentiel pour éviter la genèse de nouveaux cas de tuberculose MDR. Elle passe par la prise en charge optimale des tuberculoses « sensibles » et par le dépistage des sujets contact de tuberculose MDR par les Centres de lutte antituberculeuse (Clat). L'intérêt des traitements des sujets contact sera discuté au cas par cas en recourant à l'avis de l'équipe soignante prenant en charge le cas index et à un avis d'expert.

Le maintien d'une expertise régionale et nationale clinique, microbiologique et épidémiologique dans le domaine de la tuberculose MDR est essentiel.

A cet égard, le travail multidisciplinaire et le partage de l'information entre les différents acteurs est indispensable.

GLOSSAIRE

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CHU	Centre hospitalier universitaire
CI	Cas index
Clat	Centre de lutte antituberculeuse
CNR	Centre national de référence
CNR-MyRMA	Centre national de référence des Mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux
CTV	Comité technique des vaccinations
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DGS	Direction générale de la santé
DOT	<i>Directly Observed Therapy</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EEE	Espace économique européen
EI	Événement indésirable
EMB	Ethambutol
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
INH	Isoniazide
InVS	Institut de veille sanitaire
ITL	Infection tuberculeuse latente
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
LNR	Laboratoire national de référence
MDR	<i>MultiDrug Resistance</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> = amplification de gènes
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PUT	Protocole d'utilisation thérapeutique
RMP	Rifampicine
SC	Sujet contact
SG-HCSP	Secrétariat général du Haut Conseil de la santé publique
SM	Streptomycine
TB	Tuberculose
UE	Union européenne
VPN	Valeur prédictive négative
XDR	<i>Extensive Drug Resistance</i>

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	3
SAISINES	5
GROUPE DE TRAVAIL	8
Introduction	9
1 - Situation épidémiologique de la tuberculose multirésistante en France et dans le monde	9
1.1 - La surveillance de la résistance aux antituberculeux	9
1.1.1 - <i>Notion de résistance « primaire » et « secondaire »</i>	9
1.1.2 - <i>Définitions OMS de la multirésistance (MDR) et de l'ultra-résistance (XDR)</i>	10
1.2 - La situation épidémiologique de la multi-résistance aux antituberculeux dans le monde	10
1.3 - La surveillance de la résistance aux antituberculeux en France	12
1.4 - La situation épidémiologique de la multirésistance aux antituberculeux en France	13
1.4.1 - <i>Réseau de surveillance des Centres hospitaliers universitaires</i>	13
1.4.2 - <i>Réseau national</i>	13
1.4.3 - <i>Souches MDR reçues au CNR MyRMA</i>	13
2 - Diagnostic microbiologique de la tuberculose MDR	16
2.1 - Affirmer le diagnostic bactériologique de la tuberculose	16
2.2 - Affirmer le diagnostic de la multirésistance	18
2.2.1 - <i>Détection génotypique de la résistance à la rifampicine</i>	19
2.2.2 - <i>Détection génotypique de la résistance à l'isoniazide</i>	20
2.3 - Etude de la sensibilité aux antituberculeux des souches MDR	21
2.4 - Stratégie recommandée	21
3 - Prévention	26
3.1 - La prévention de la transmission	26
3.2 - La prévention de la sélection de mutants résistants au cours de traitements mal conçus ou mal suivis	27
3.3 - Prise en charge des infections tuberculeuses latentes (ITL)	28
4 - Prise en charge thérapeutique des tuberculoses multirésistantes	29
4.1 - Stratégie et objectifs	29
4.2 - Professionnels impliqués	29
4.3 - Traitements pharmacologiques	30
4.3.1 - <i>Traitements antituberculeux</i>	30
4.3.1.1 - <i>Classification des antituberculeux pour le traitement de la tuberculose multirésistante</i>	30
4.3.1.2 - <i>Choix des antibiotiques antituberculeux pour le traitement de la tuberculose multirésistante</i>	31
4.3.1.3 - <i>Lignes directrices</i>	34

4.3.2 - <i>Autres traitements pharmacologiques</i>	35
4.4 - Chirurgie	35
4.5 - Suivi sous traitement	36
4.5.1 - <i>Réponse au traitement</i>	36
4.5.2 - <i>Observance au traitement</i>	36
4.5.3 - <i>Monitoring des traitements</i>	36
4.5.4 - <i>Suivi post thérapeutique du patient</i>	36
5 – Dépistage des sujets contact	43
5.1 - Généralités sur le dépistage des sujets contact	43
5.2 - Situation en France	43
5.3 - Enquêtes autour d'un cas : problèmes spécifiques posés par les TB MDR	43
5.4 - Recommandations nationales et internationales	44
6 - Précautions complémentaires d'hygiène	47
7 - Filières de soins	51
7.1 - Le besoin d'unités d'hospitalisation et de soins de suite bien identifiées	51
7.2 - Le besoin d'expertise	51
7.3 - Une organisation de la prise en charge coordonnée	52
Conclusion	55
GLOSSAIRE	56
TABLE DES MATIÈRES	57
TABLEAUX & FIGURES	
Tableau 1 - Antibiotiques antituberculeux, utilisation et surveillance	38
Tableau 2 - Médicaments et surveillance des traitements en pédiatrie	41
Fig. 1 - Répartition par groupe de pays de naissance des cas de tuberculose MDR en France (souches reçues au CNR-MyrMA 2006-2013)	14
Fig. 2 - Stratégie pour le diagnostic bactériologique rapide des cas de tuberculose multirésistante en France	22
Fig. 3 - Rôle des différents laboratoires dans la prise en charge diagnostique de la tuberculose multirésistante	23
Fig. 4 - Stratégie de prise en charge thérapeutique	30