

## AVIS

### relatif aux lignes directrices de la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants

16 et 18 décembre 2014

Le HCSP a reçu le 21 novembre 2012 une saisine de la Direction générale de la santé relative aux lignes directrices de la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants.

Il est demandé au HCSP « de proposer à la lumière des tendances épidémiologiques, des recommandations concernant la prévention, les principes principaux du traitement et du suivi des tuberculoses à germes résistants ». Les recommandations concernant le diagnostic seront plus particulièrement décrites dans la réponse à la saisine de juin 2013.

L'argumentaire de cet avis est développé dans le rapport joint.

#### Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les éléments suivants

- La tuberculose multirésistante (TB MDR : « MultiDrug Resistant ») est définie par la présence d'une souche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* résistante à la rifampicine et à l'isoniazide.
- La tuberculose ultra-résistante (TB XDR pour « Extensive drug resistance ») est définie par la présence d'une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones et à au moins un des trois antituberculeux injectables de deuxième ligne (amikacine, capréomycine, kanamycine).
- En 2012, dans le monde, environ 450 000 cas de TB-MDR (fourchette estimée entre 300 000 et 600 000) ont été recensés parmi les 8,6 millions de cas incidents de tuberculose représentant 3,6 % des cas sans antécédent de traitement antituberculeux (résistance primaire) et de 30,2 % des cas avec antécédents de traitement antituberculeux (résistance secondaire) [1].
- En France, en 2012, les souches MDR représentaient 2,3 % des souches isolées de cas de tuberculoses. En 2013, le nombre de souches MDR reçues au CNR-MyRMA a été de 83 en 2013, dont 22 (26,5 %) étaient XDR. La majorité des patients étaient originaires de l'ex-URSS [2].
- La prise en charge des tuberculoses MDR et XDR est longue et complexe.

#### Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que

- La prise en charge des TB MDR et XDR 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, en soins de suite et les consultations et soins ambulatoires.
- Les besoins identifiés sont notamment :
  - le recours à un niveau d'expertise spécialisée pour le diagnostic des cas de TB MDR ainsi que pour la gestion des enquêtes autour de ces cas (identification et gestion des contacts) ;

- le recours à des unités d'hospitalisation ayant l'expertise de la prise en charge de TB MDR et XDR, identifiées dans les régions ;
- 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, traducteurs formés ...) ;
- la nécessité d'apporter 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 et précoces de prévention de la transmission de l'infection.

## Le HCSP recommande

### ➤ Pour prévenir la transformation de tuberculoses sensibles en tuberculoses multirésistantes

**De prévenir la sélection de mutants résistants** qui pourrait survenir au cours de schémas thérapeutiques mal conçus ou mal suivis. La quadrithérapie standard est conçue 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. Il est essentiel de toujours inclure l'éthambutol dès le début du traitement. L'utilisation d'associations fixées en termes de galénique est recommandée. En cas de résistance établie à l'isoniazide, il faut maintenir l'éthambutol durant toute la durée du traitement. Le HCSP déconseille le recours de première intention aux fluoroquinolones qui doivent être réservées au traitement des tuberculoses MDR.

### ➤ Pour la prise en charge des infections tuberculeuses latentes (ITL)

- **de porter une attention particulière à tous les cas d'ITL au contact d'une tuberculose MDR ou XDR et d'en assurer le suivi même au-delà de deux ans.** Les informations sur les contacts des cas de tuberculose MDR devraient être systématiquement recueillies par les centres de lutte antituberculeuse (Clat) et ces informations devraient être centralisées par exemple dans le cadre d'un registre national des cas de tuberculose MDR et XDR et de leurs contacts ;
- **d'évaluer au cas par cas le bénéfice-risque de traiter les ITL récentes des contacts autour des cas de tuberculose à bacilles MDR ;**
- **de ne traiter qu'exceptionnellement les ITL récentes des nouveau-nés contacts autour des cas de tuberculose à bacilles XDR.** Pour cette tranche d'âge, il n'existe aucune donnée de tolérance et d'efficacité de ces médicaments.

### ➤ Pour prévenir la transmission de la tuberculose multirésistante

- **d'effectuer une détection précoce de la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide** (cf. Avis du HCSP relatif aux lignes directrices du diagnostic de la tuberculose à bacilles résistants, 16 et 18 décembre 2014) ;
- **d'identifier et d'isoler les cas contagieux en suivant les mesures d'hygiène et d'isolement** recommandées pour tous les cas de tuberculose [3] ainsi que celles spécifiques des cas MDR détaillés plus loin (cf. infra) ;
- **de définir une procédure de prise en charge spécifique**, dans les établissements recevant les patients concernés (lieu d'hospitalisation, transport, salles d'attente,...) ;
- **de séparer le plus complètement possible les patients atteints de tuberculose MDR et les patients les plus réceptifs** (personnes vivant avec le VIH, personnes sous corticothérapie, ou personnes immunodéprimées...), au cours de l'hospitalisation, y compris lors des examens complémentaires et lors des consultations. Cette démarche est essentielle pour éviter la transmission croisée ;

- **d'isoler le plus possible les patients atteints de TB MDR.** Deux cas de transmission nosocomiale de tuberculose MDR ont en effet été observés chez des patients immunodéprimés suivis dans un hôpital parisien. Pour un patient sous anti-TNF, l'analyse phylogénétique des souches permet d'affirmer leur origine identique ; pour l'autre patient, infecté par le VIH, avec une immunodépression modérée, les investigations sont encore en cours mais une analyse épidémiologique et génotypique incomplète oriente vers une contamination dans l'hôpital, la structure pavillonnaire y facilitant les rencontres des fumeurs autour des cendriers situés devant chaque pavillon.
- **d'attendre la négativation des cultures avant de lever les mesures des précautions complémentaires de type « Air » des cas contagieux.** Une simplification partielle des conditions de ces précautions (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.

### ➤ 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. 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 ;
  - 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.
- En cas de risque de tuberculose MDR, **la meilleure attitude est d'attendre les résultats des tests génotypiques de résistance à la rifampicine. Une fois le caractère multirésistant de la tuberculose établi, le traitement doit comporter au moins quatre antituberculeux auxquels la souche est encore sensible.**
- **Le régime thérapeutique doit être le plus optimal possible** car il représente souvent la dernière chance pour le patient. C'est pourquoi le traitement doit être conçu avec soin en se basant sur des données bactériologiques et médicales complètes et son administration doit être organisée de manière à assurer l'observance.
- **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 des résultats des tests génotypiques et phénotypiques (antibiogramme). Il est recommandé de prendre conseil auprès d'un groupe d'experts pour le choix du régime (ex. groupe thérapeutique multidisciplinaire animé par le CNR-MyRMA).
- **Les principes généraux sont :**
  - ✓ **de privilégier, quand on le peut (souche encore sensible), fluoroquinolone et aminoside.** On y associe, quand on le peut (souche encore sensible), le

pyrazinamide, l'éthambutol et l'éthionamide. Afin que le traitement comporte au moins quatre antituberculeux auxquels la souche est vérifiée comme sensible, les autres antituberculeux sont choisis dans les autres groupes ;

- ✓ **si le traitement doit être débuté en urgence** avant les résultats bactériologiques complets, il est recommandé d'associer le nombre maximal d'antituberculeux que le patient n'a jamais reçu en s'aidant aussi du résultat des tests génotypiques pour les principaux antituberculeux de 2<sup>e</sup> ligne.
- **Les autres antibiotiques** sont utilisés lorsqu'un ou plusieurs des antibiotiques précédents sont inactifs. 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 carbapénème-amoxicilline/acide-clavulanique n'est utilisée qu'en dernier ressort lorsque le choix est très restreint ;
  - ✓ la place du délamanide n'est pas encore précisée.
- **Il faut limiter l'usage des antituberculeux récents aux unités d'hospitalisation ayant l'expérience de la prise en charge thérapeutique des tuberculoses MDR, de la gestion de l'observance médicamenteuse, du suivi thérapeutique anti-infectieux et des effets indésirables.**
- **Il faut reconsidérer systématiquement le régime thérapeutique de façon collégiale (groupe d'experts) dès qu'un antituberculeux doit être arrêté à cause de la survenue d'un effet indésirable majeur.** En effet, il est essentiel de vérifier si le régime comporte encore suffisamment d'antituberculeux efficaces pour ne pas sélectionner de nouvelles résistances.
- **La durée du traitement**, de 18 mois 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 indésirables et enfin de l'état immunitaire du patient.

#### ➤ Pour le suivi de la tuberculose multirésistante pendant le traitement, il faut

- **évaluer la réponse au traitement par :**
  - ✓ un suivi clinique et radiologique **au minimum mensuel** ;
  - ✓ un suivi bactériologique **mensuel** des prélèvements respiratoires (série de 3) par examen microscopique et culture ;
  - ✓ puis, dès la négativation de deux séries de cultures, par un suivi bactériologique au **minimum trimestriel** jusqu'à la fin du traitement ;
  - ✓ **une radio 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.
- **optimiser l'observance et le suivi du traitement**
  - ✓ **en déterminant les facteurs de non-observance** et, si besoin, en mettant en place un traitement supervisé (« Directly Observed Therapy » **DOT**) associé à un suivi personnalisé des patients par des équipes expérimentées ;
  - ✓ **en anticipant et en surveillant la survenue d'effets indésirables du traitement.** Pour cela, le bilan initial comprendra :

- un examen clinique à la recherche notamment de polynévrite des membres inférieurs ;
  - un bilan biologique : hémogramme, ionogramme, créatinémie, glycémie, albuminémie, bilan hépatique, temps de Quick, bilan thyroïdien (si utilisation de PAS ou éthionamide), lactates veineux (si linézolide), lipase, créatine-kinase (si bédaquiline) ;
  - un électrocardiogramme (ECG), un audiogramme, un examen de la vision des couleurs avec champ visuel ; si possible dans la chambre du patient afin d'éviter le risque de transmission.
- ✓ **en réalisant de façon mensuelle un bilan** comprenant des dosages sanguins des antituberculeux suivants s'ils sont utilisés : amikacine, cyclosérine, moxifloxacine, linézolide. Une attention particulière sera portée aux risques de carences nutritionnelles (en particulier en vitamine D) très fréquentes dans cette population.
- **prolonger le 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.

#### ➤ Pour l'enquête autour d'un cas et la prise en charge des sujets contacts

- La tuberculose 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. Il n'existe pas à ce jour de protocole de chimioprophylaxie validé dans le cas d'une tuberculose MDR et les antituberculeux utilisables ont des effets indésirables non négligeables notamment chez les enfants.
- 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 animé par le CNR-MyRMA.

#### ➤ Pour les mesures d'hygiène et d'isolement, le HCSP préconise

- **d'appliquer les recommandations de la Société française d'hygiène hospitalière (SF2H) pour la prévention de la transmission par voie respiratoire des infections** dont une partie concernant spécifiquement la tuberculose doit être applicable à la tuberculose à bacilles multirésistants (MDR) [4]. Il faut rappeler que les précautions complémentaires « Air » s'appliquent en plus 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.
- **de faire apparaître clairement sur la porte de la chambre du patient, l'information sur les précautions complémentaires « Air »** ainsi que dans le dossier de soins et sur les demandes d'examens complémentaires.

Les principaux points de ces recommandations sont les suivants :

##### 1 – Lieu d'hospitalisation

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 [4,5].

##### 2 – Visiteurs

Toute personne entrant dans la chambre d'un patient tuberculeux contagieux doit porter un appareil de protection respiratoire de classe FFP2 [6,7].

### 3 - 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 [8].

- **de la nécessité de former le personnel soignant à la mise en place des pratiques de prévention**
  - ✓ à 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 [9] ;
  - ✓ 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 ...)
- **d'informer l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOH) dès l'hospitalisation d'un cas suspect de tuberculose bacillifère, et *a fortiori* d'un cas de tuberculose MDR ;**
- **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 de crachats. Ceci est fortement recommandé.**
- **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<sup>er</sup>, 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) [10]. 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 [11]. Enfin, elles doivent être informées des mesures les concernant ainsi que de leurs droits « dans une langue qu'elle comprennent ».

#### ➤ Pour la filière de soins de la tuberculose multirésistante

- **l'existence de filière de soins intégrée, sans discontinuité, comprenant :**
  - ✓ 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 tuberculoses MDR et XDR doit avoir lieu dans une unité d'hospitalisation ayant l'expertise de la prise en charge thérapeutique de ces cas de tuberculoses, des traitements anti-infectieux longs et complexes, de la gestion de l'isolement des patients, de l'observance, 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 devront être répertoriés ;

- ✓ un lieu de soins de suite (SSR), voire une prise en charge en ambulatoire pour la suite du traitement. Ces filières d'aval aux structures MCO (Médecine-chirurgie-obstétrique) sont à développer ;
- ✓ la gestion et la prise en compte de la grande précarité et des problématiques liées à l'immigration (interprètes professionnels formés, services sociaux...) ;
- ✓ un Guide pour le patient dans sa langue.
- **la prise en considération de l'impact financier pour les services prenant en charge des tuberculoses MDR et XDR**, du fait des durées prolongées de séjour et du financement de molécules onéreuses en services de soins de suite (SSR), notamment si ceux-ci sont des structures privées. Ceci devra être pris en compte dans l'organisation des soins.
- **des solutions réglementaires et juridiques en cas de refus de soin et/ou de refus de respecter les consignes d'isolement respiratoire par le patient.**

*La CSSP a tenu séance le 16 décembre 2014 : 11 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

*La CSMT a tenu séance le 18 décembre 2014 : 8 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

## Références

- [1] Global tuberculosis report 2013. Geneva, WHO, 2013, 289 pages.  
Disponible sur [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf) (consulté le 24/09/2014).
- [2] 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).
- [3] 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 24/09/2014).
- [4] 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 : 20 (1) : 60 pages.  
Disponible sur [http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H\\_recommandations\\_air-ou-gouttelettes\\_2013.pdf](http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes_2013.pdf) (consulté le 22 décembre 2014).
- [5] World Health Organization. Natural ventilation for infection control in health-care settings. WHO guideline 2009. Geneva, 2009.
- [6] INRS. 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).
- [7] INRS. Appareils de protection respiratoire et métiers de la santé. Fiche pratique de sécurité ED 105. INRS 3<sup>e</sup> Ed. 2012.  
Disponible sur <http://www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-105/ed105.pdf> (consulté le 24/09/2014).
- [8] 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).
- [9] 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).
- [10] Suaron JL, Chartier A, Les droits protégés par la Convention européenne des droits de l'homme. L'extenso éditions, 2014, §127.
- [11] Ergec R, Velu J, Convention européenne des droits de l'homme. Bruylant, 2014, 2<sup>e</sup> édition, paragraphes 329-30.

Avis produit par la Commission spécialisée Sécurité des patients et la Commission spécialisée Maladies transmissibles

Les 16 et 18 décembre 2014

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)