

# Maîtrise du risque lié à l'admission d'un patient avec tuberculose MDR/XDR

**Prof. Pierre Tattevin**

**Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale**

**Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes**

# Généralités



## Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
  - Quadri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 50 ans...
- > 95% de guérison !

Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 <sup>8</sup> bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 <sup>5</sup> bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 <sup>5</sup> bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 <sup>-6</sup>	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 <sup>-7</sup>	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 <sup>-5</sup>	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 <sup>-6</sup>	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

# Généralités



## Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
  - Quadri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 50 ans...
- > 95% de guérison !

Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 <sup>8</sup> bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 <sup>5</sup> bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 <sup>5</sup> bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 <sup>-6</sup>	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 <sup>-7</sup>	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 <sup>-5</sup>	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 <sup>-6</sup>	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

# TB MDR & XDR

- **Multirésistante (MDR) = résistance à isoniazide & rifampicine**
- **Ultra-résistante (XDR) = MDR 'aggravée'**
  - Résistance à **toutes les quinolones** (oflo, **lévoflo**, **moxiflo**, etc.)
  - Résistance à **≥ 1 injectable de 2<sup>ème</sup> ligne** (amikacine, kanamycine, capréomycine)

Hi

E  
p  
C

Ne  
Gé

n in  
rea

(000)

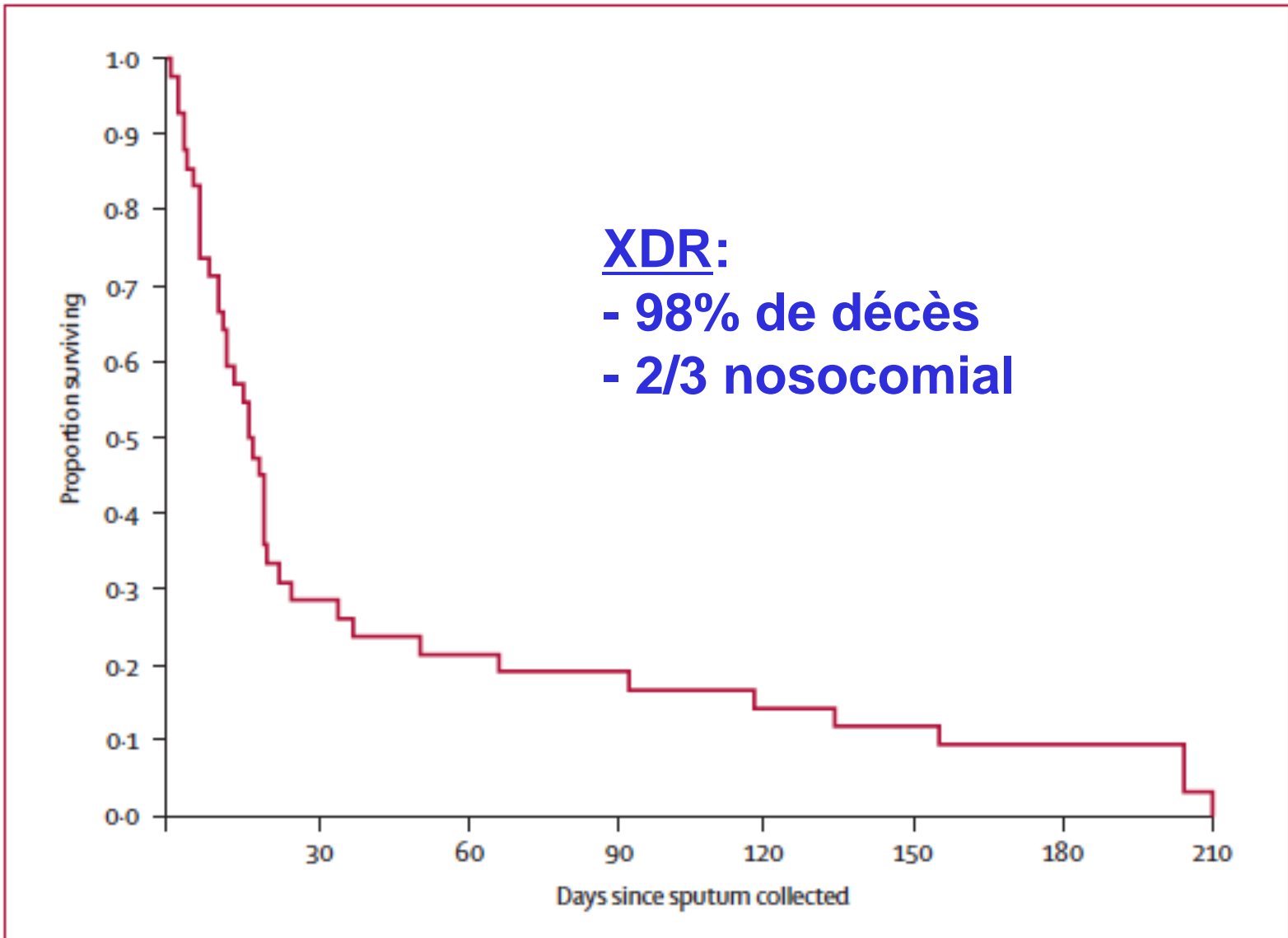
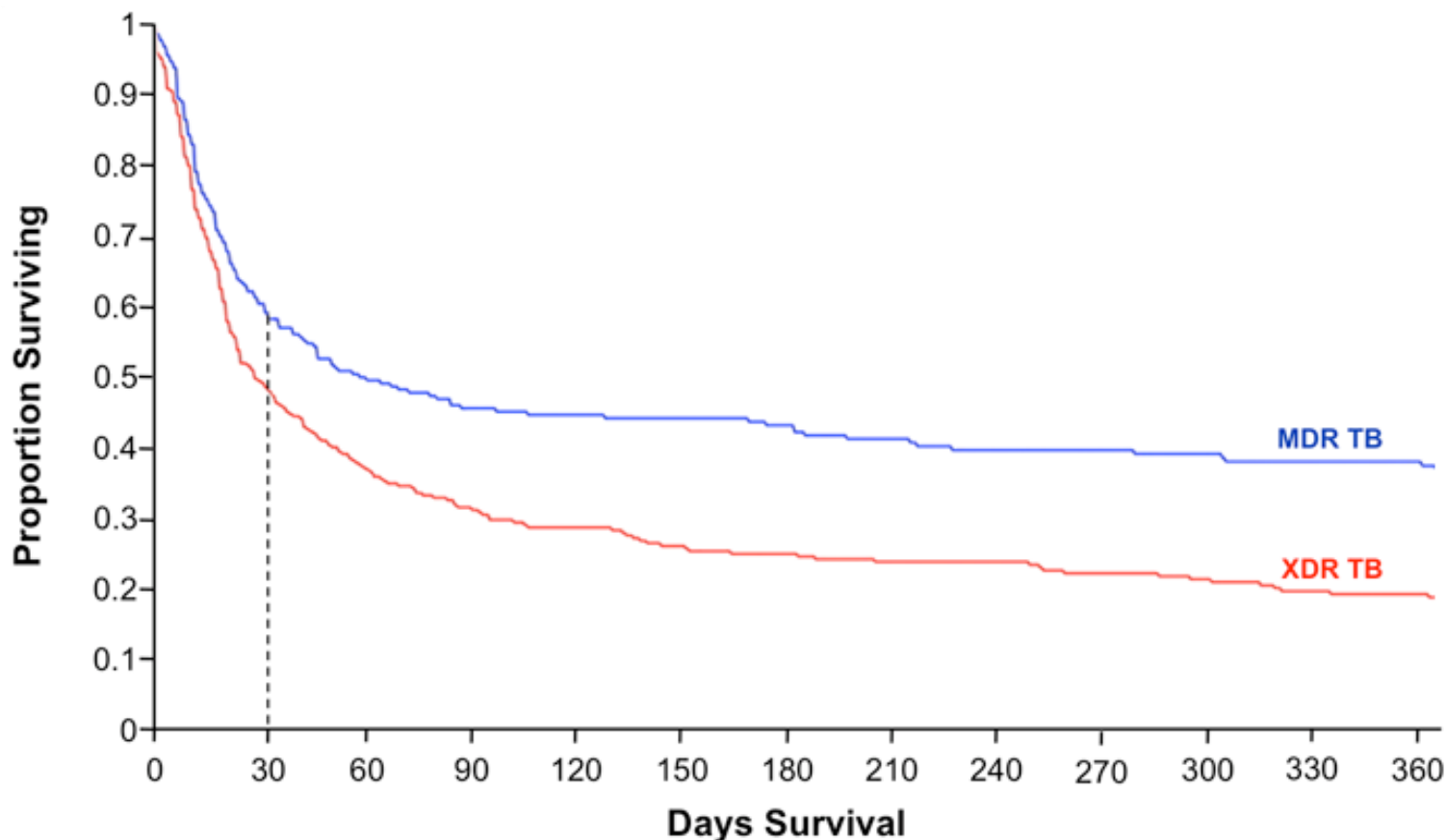


Figure: Survival after sputum collection in patients with XDR tuberculosis with confirmed dates of death (n=42)

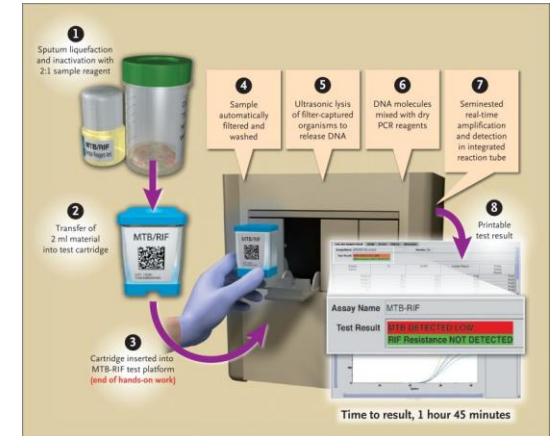
# High treatment failure and default rates for patients with multidrug-resistant tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa, 2000–2003

J. C. M. Brust,\* N. R. Gandhi,\*† H. Carrara,‡ G. Osburn,§ N. Padayatchi‡



# 2006-2016: des efforts, des progrès...

## ■ Tests directs 'Gene Xpert MTB'



## ■ Schémas thérapeutiques mieux codifiés

- 18-24 mois
- Au moins 5 ATB actifs au début
- 'Vieux traitements' (PAS, cyclosérine) et nouveaux
- Chirurgie Thoracique

## ■ Pronostic meilleur, mais

- Isolement > 2 mois
- Tolérance difficile
- Coût



IT CAN TAKE

14,600  
PILLS  
TO TREAT



ONE  
PERSON  
WITH

DRUG-RESISTANT TB

IF YOU STACK UP THE # OF PILLS END-TO-END



228  
meters

THAT'S EQUIVALENT  
TO THE HEIGHT OF THE  
GOLDEN GATE BRIDGE



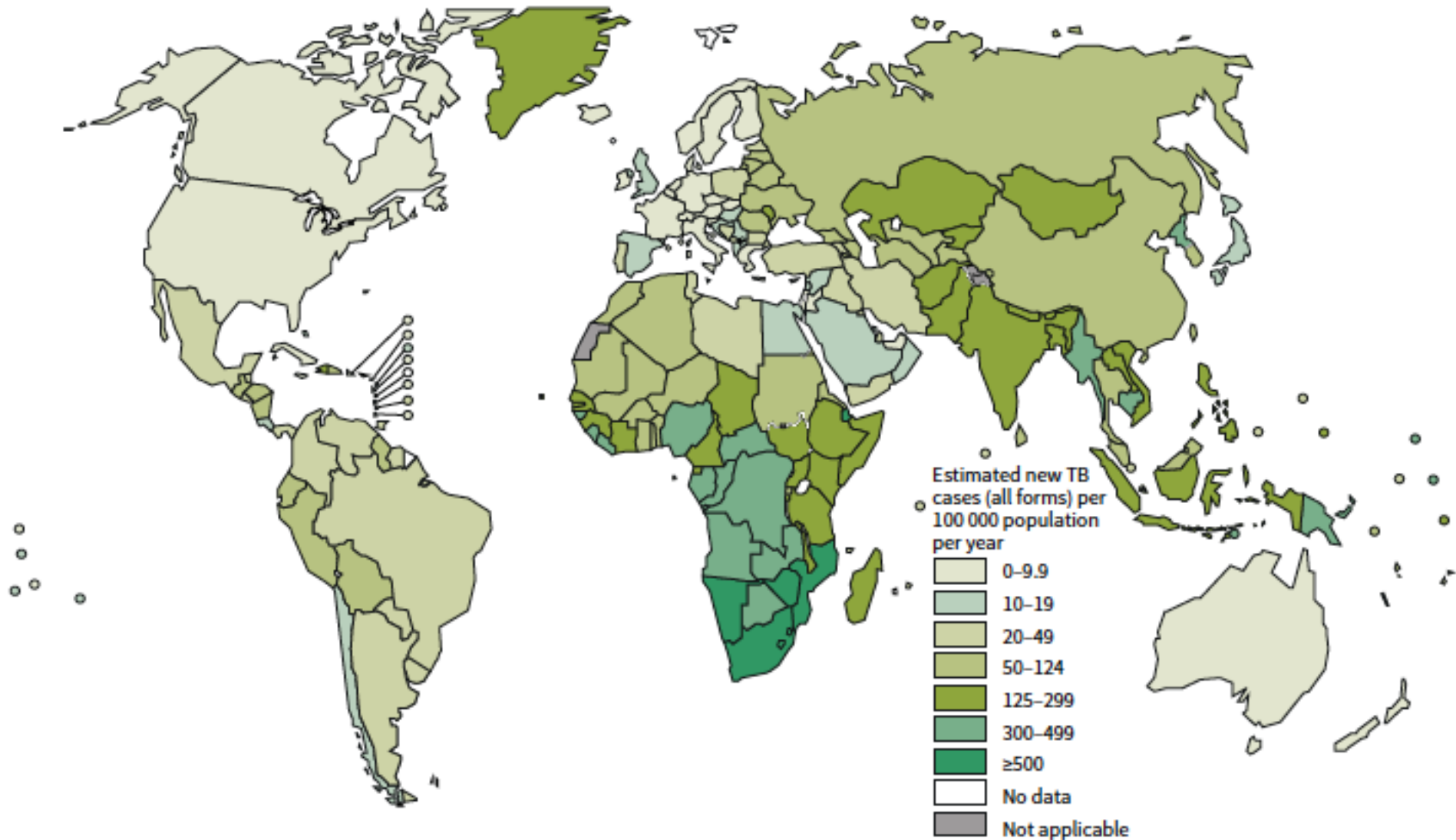
WE NEED BETTER TREATMENT NOW

# Epidémiologie TB



# La TB dans le Monde

Estimated TB Incidence rates, 2013



En France, l'incidence de la TB-maladie est-elle

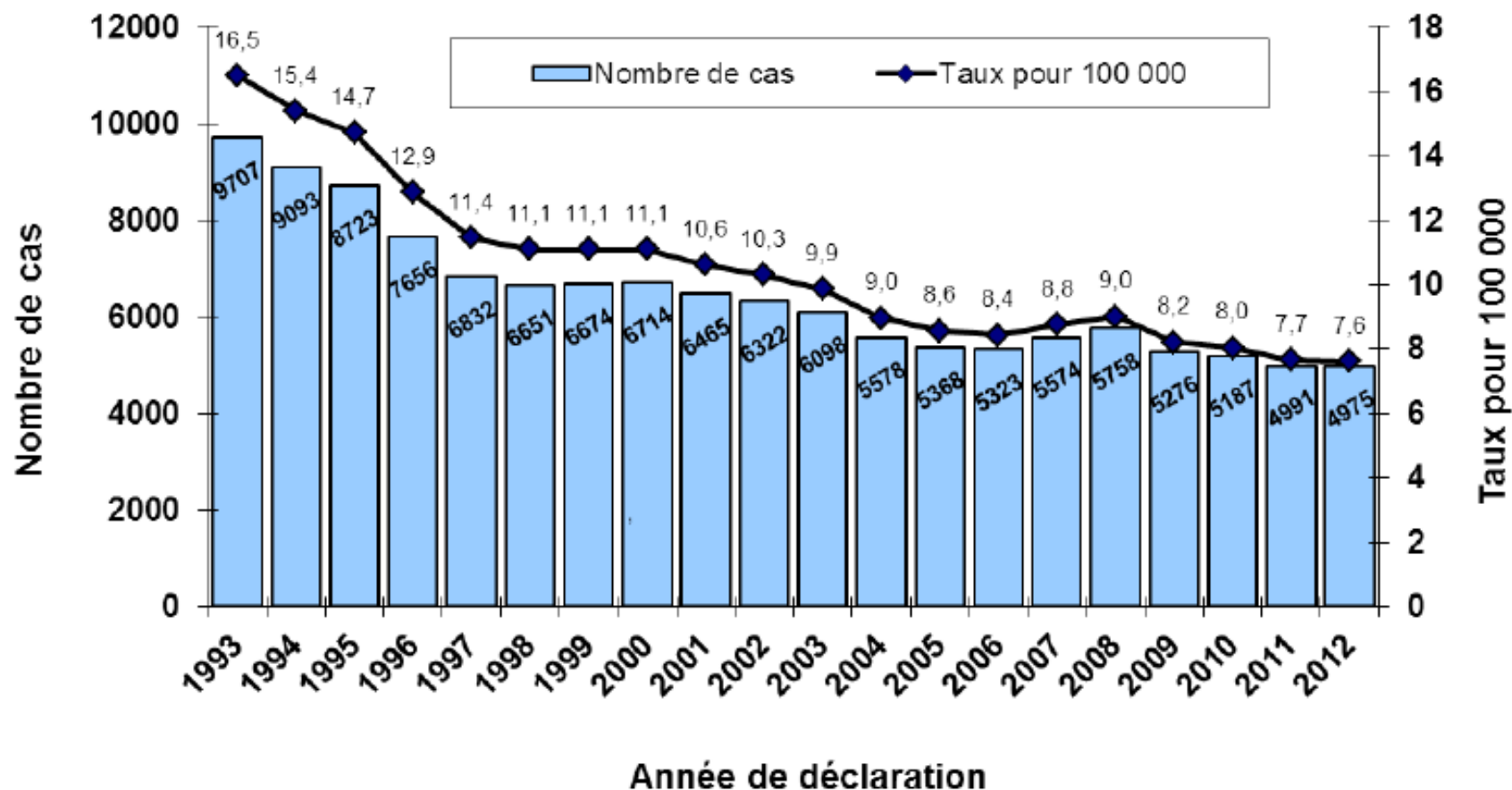
- Stable
- En hausse
- En baisse

????

En France, l'incidence de la TB-maladie est-elle

- Stable
- En hausse
- **En baisse**

# Cas déclarés de tuberculose maladie (Nombre de cas et taux), France entière, 1993-2012



Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose, INSEE, Estimations localisées de population

# Dans le Monde, l'incidence de la TB-maladie est-elle

- Stable
- En hausse
- En baisse

?????

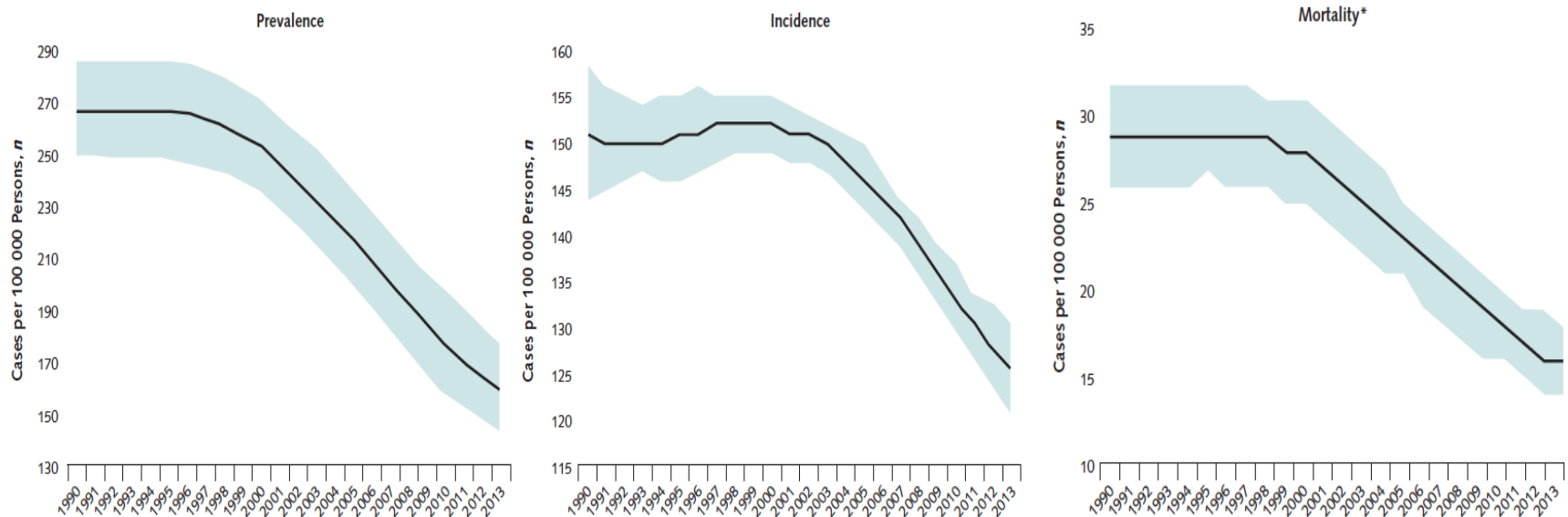
# Dans le Monde, l'incidence de la TB-maladie est-elle

- Stable
- En hausse
- **En baisse**

# Global Tuberculosis Control: Toward the 2015 Targets and Beyond

Emilio Dirlikov, PhD; Mario Raviglione, MD; and Fabio Scano, MD

Figure 2. Global tuberculosis trends in prevalence, incidence, and mortality per 100 000 population, 1990 to 2013.



## ● Paradoxe

- Le contrôle global de la TB dans le Monde progresse...
- Une crainte, majeure: émergence rapide des TB-MDR (+ 47% entre 2010 et 2013)

# Emergence des TB MDR/XDR en France

Nombre de souches de tuberculose multirésistantes (MDR) et ultrarésistantes (XDR) reçues au Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA), 2006-2013, France



## En France, les 2 principaux facteurs de risque de tuberculose MDR/XDR sont

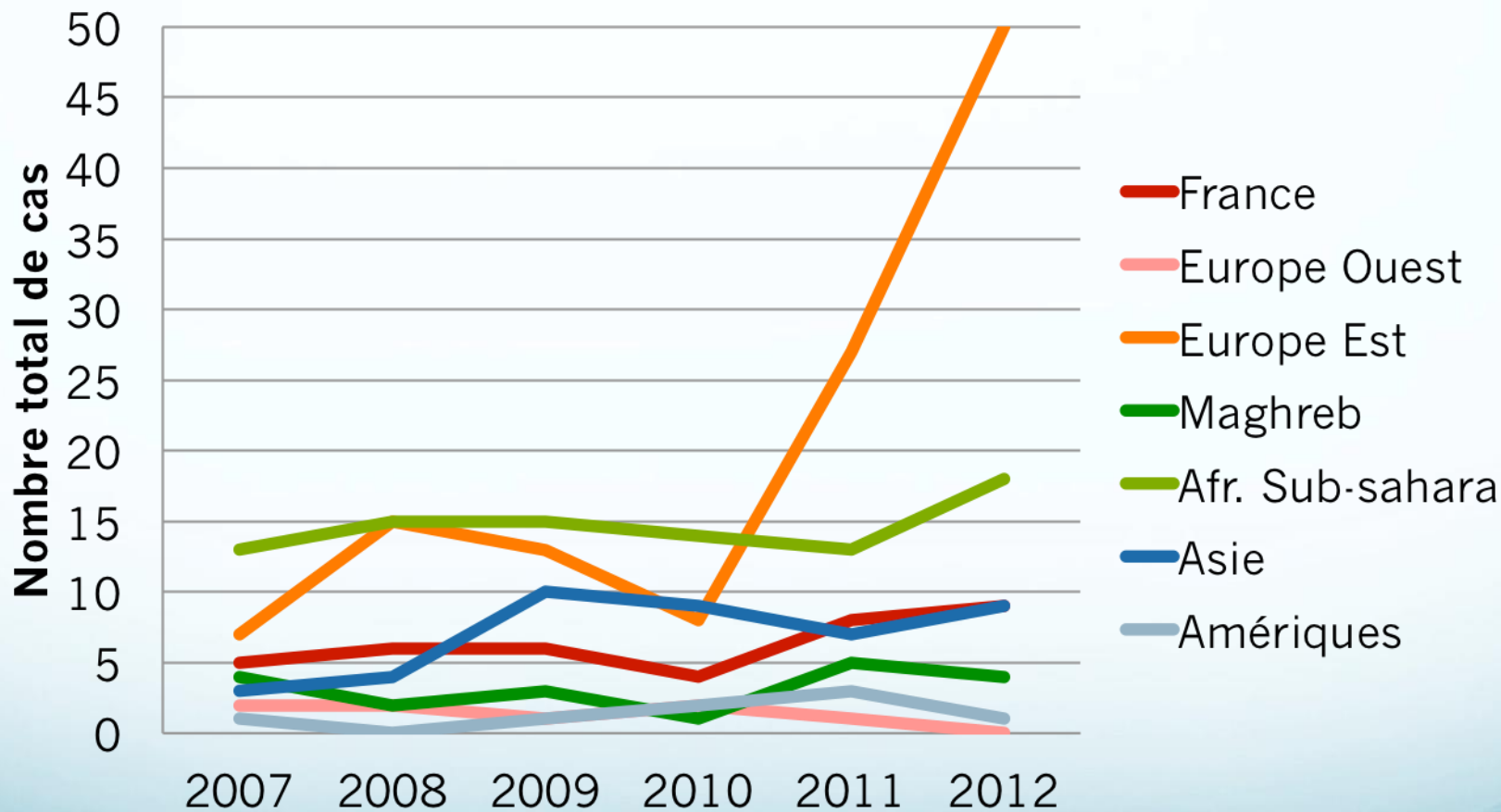
- Séropositivité pour le VIH
- Naissance hors de France
- Antécédent de traitement antituberculeux
- Sexe masculin
- Caverne
- Age < 40 ans

?????

## En France, les 2 principaux facteurs de risque de tuberculose MDR/XDR sont

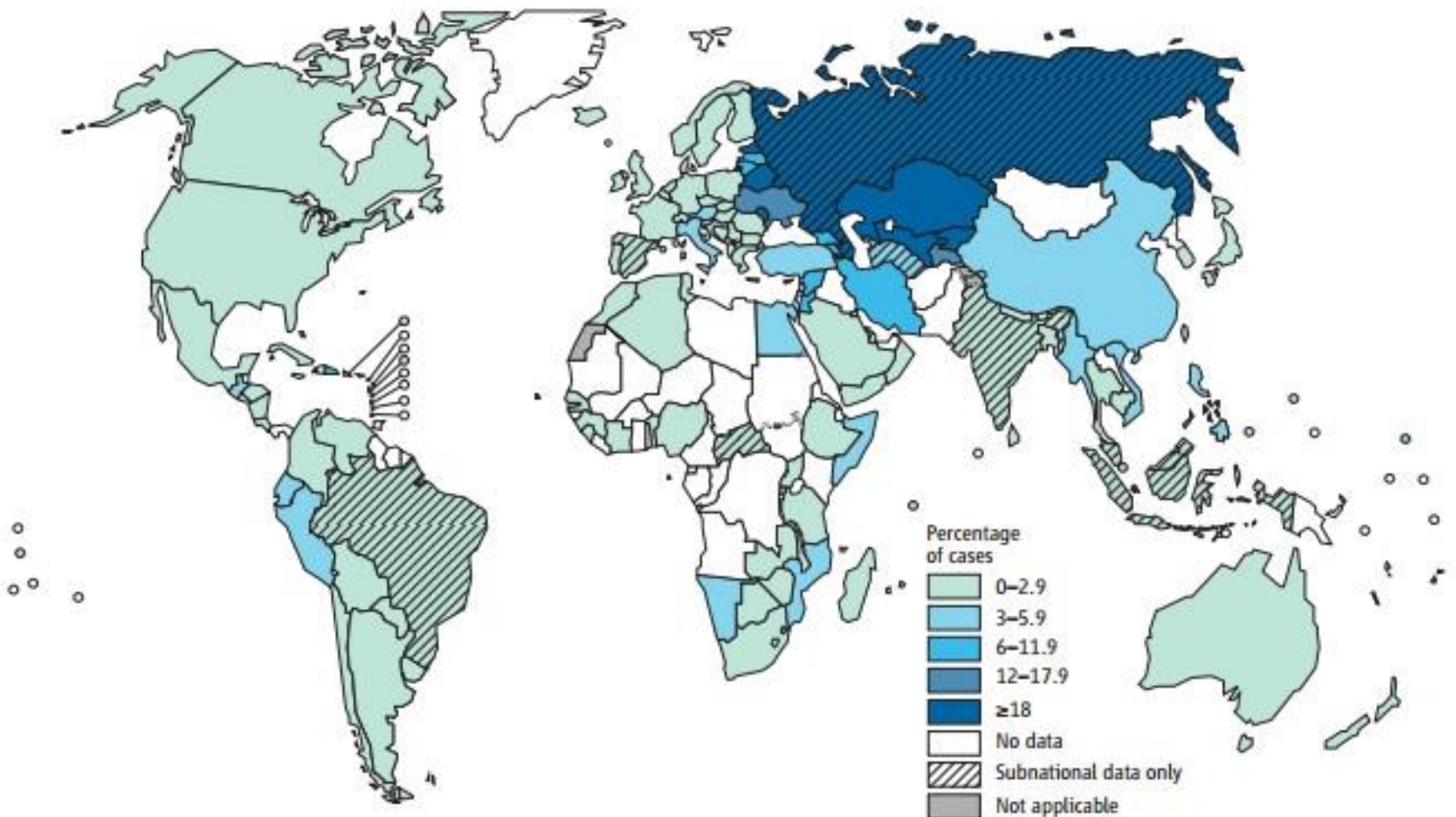
- Séropositivité pour le VIH
- **Naissance hors de France**
- **Antécédent de traitement antituberculeux**
- Sexe masculin
- Caverne
- Age < 40 ans

# Evolution du nombre annuel de cas de tuberculose MDR en France selon le pays de naissance



# Epidémiologie TB MDR dans le Monde

Percentage of new TB cases with MDR-TB<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries.

# Le Figaro

**INFO LE FIGARO - Depuis quelques mois, des dizaines de Géorgiens, Tchétchènes et Russes, atteints d'une tuberculose ultrarésistante, débarquent en France. Outre le coût élevé de leur prise en charge, le risque de contagion inquiète les autorités sanitaires.**



## Eva Luatien

Comme pour l'immigration économique, l'immigration des mourants qui n'ont plus rien à perdre permet à la France d'accumuler toute la misère du monde.

En Chine, les mendiants sont mis dans des camps comme asociaux et en Inde, les mourants sont ramassés dans les rues le matin par des camions poubelles.

Il y a et il y aura toujours de la misère pour l'Humanité en 2013 : ce n'est pas au système de Sécurité Sociale français de sauver tout le monde.

Ces gens doivent être renvoyés chez eux et surtout être bloqués dès la frontière pour qu'ils sachent que la France n'est pas une solution.

## La lutte contre la tuberculose multirésistante s'organise

A Rennes, les soignants prennent en charge des malades des pays de l'Est

### Reportage

Rennes

Envoyée spéciale

La jeune Géorgienne n'en revient pas. Elle est en vie, a priori sauvée, logée dans un appartement d'accompagnement thérapeutique avec sa mère. La veille, elle a quitté le CHU de Rennes, où elle a passé six mois confinée dans une chambre à lutter contre une souche ultrarésistante de la tuberculose. Elle n'est plus contagieuse depuis mi-décembre, et aurait pu sortir alors, ce qui aurait limité le coût de sa prise en charge. Mais il a fallu attendre qu'un toit se libère.

Sans hébergement, impossible de poursuivre efficacement son traitement, qui nécessite des perfusions. Or c'est une question de santé publique que d'éviter sa rechute, car elle ferait courir un risque de contagion à d'autres. Son cas résume le défi à relever face à ce genre de malades : prise en charge la plus précoce possible, le temps nécessaire et au coût le plus bas. Ketî (les prénoms ont été modi-

ments quand elle n'en voulait plus, traduit l'interprète. Il faut dire qu'en Géorgie, il n'y a pas les bons médicaments.» A 21 ans, la belle Ketî se bat depuis deux ans contre le bacille de la tuberculose. Elle a été hospitalisée deux fois plusieurs mois dans son pays, prenant 15 comprimés d'un coup qui la faisaient vomir et perdre connaissance. Jusqu'au jour où on lui a dit qu'on ne pouvait plus rien faire.

Les premiers cas de tuberculose ultrarésistante (XDR) sont arrivés à Rennes en 2009. Ils venaient de Géorgie. Depuis 2008, 43 patients ont été admis au CHU pour suspicion de tuberculose multirésistante (MDR) ou de XDR, dont 12 en 2012. Nul ne sait pourquoi ils ont atterri là. Leur état de santé était très dégradé. Souvent, comme à Ketî, il a fallu leur retirer un poumon.

« Quand ils arrivent, on ne se pose pas de question, on soigne », explique Elisabeth Bougeard, cadre de santé du service des maladies infectieuses. Personne ne dit qu'il a été simple d'accueillir ces malades venus du Caucase. Ils se



Ketî, 21 ans, Géorgienne, est venue se faire soigner à Rennes après l'échec de plusieurs hospitalisations dans son pays. JULIE BALAGUÉ POUR « LE MONDE »

La situation s'est peu à peu apaisée. Des patients coopérants y ont aidé, comme Pata, qui vit toujours à Rennes, car les complications qui ont suivi sa sortie nécessitent un suivi régulier. Surtout, les choses se sont organisées. Le réseau ville-hôpital Louis-Guilloux, une association qui gère le centre de lutte antituberculeuse, fait désormais venir des interprètes quand des malades se présentent, pour comprendre quels antibiotiques ont déjà échoué, ou pour leur remonter le moral.

C'est ce réseau qui gère les dépis-

position l'un de ses 10 appartements thérapeutiques. Ils sont prévus pour tous types de malades précaires et la place y est rare. En attendant, le patient doit rester hospitalisé, au prix fort.

Dans le service des maladies infectieuses, le prix de la journée

« Quand ils arrivent, on ne se pose pas de question. On soigne »

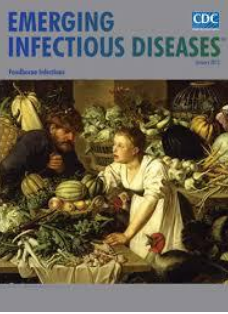
Elisabeth Bougeard  
cadre de santé

des travailleurs sociaux. Le réseau aimerait obtenir deux places attribuées dans des foyers pour arrêter de bricoler.

Ces cas de tuberculose sont un casse-tête médical et social. Mais les acteurs ont tiqué en découvrant récemment un article du Figaro titré « Les hôpitaux débordés par un afflux de tuberculeux d'Europe de l'Est » et par les réactions hostiles qui ont suivi, dont celle du FN. « Si on ne s'en préoccupe pas, il y aura une progression de la maladie au sein de leur communauté, puis de la population géné-

ment demandé, parce que certains patients arrivant au CHU parlaient spontanément de « Monsieur Pascal ». « Si c'était le cas, on aurait eu dix fois plus de cas », lâche l'assistant social. « Il ne faut pas croire qu'ils veulent profiter du système, c'est avant tout de la stratégie de survie », ajoute Natalia Rodrigues, son alter ego du réseau.

La France n'est pas seule concernée. En Allemagne, en Grande-Bretagne, aux Pays-Bas arrivent aussi des patients atteints de tuberculose multirésistante, venant du monde entier. « Je ne vois pas comment



# Preliminary Favorable Outcome for Medically and Surgically Managed Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, France, 2009–2014

## 20 TB XDR (Pitié-Salpêtrière & Pontchaillou)

- **Interprètes**, assistants sociaux, psychologues, addictologues, etc.
- 4-11 molécules différentes
- **Durée médiane traitement, 24 mois**
- **Durée médiane séjour en CHU, 67 jours**
- 8 chirurgies pulmonaires

**=> Evolution favorable: 19/20 => 95%**

## Par rapport aux TB multi-sensibles, les tuberculoses MDR/XDR sont

- Plus contagieuses, plus virulentes
- Moins contagieuses, moins virulentes
- Aussi contagieuses, aussi virulentes
- Plus contagieuses, moins virulentes
- Moins contagieuses, plus virulentes

?????

## Par rapport aux TB multi-sensibles, les tuberculoses MDR/XDR sont

- Plus contagieuses, plus virulentes
- Moins contagieuses, moins virulentes
- **Aussi contagieuses, aussi virulentes**
- Plus contagieuses, moins virulentes
- Moins contagieuses, plus virulentes

*Tuberculose XDR en France : un cas de transmission communautaire liée à l'inobservance des mesures d'isolement*

E. Lafeuille<sup>a</sup>, N. Veziris<sup>a,b</sup>, W. Sougakoff<sup>a,b</sup>, F. Roure<sup>c</sup>, D. Le Dû<sup>d,e</sup>, N. Dournon<sup>f</sup>, E. Caumes<sup>f</sup>,  
V. Jarlier<sup>a,b</sup>, A. Aubry<sup>a,b</sup>, J. Robert<sup>a,b</sup>, C. Bernard<sup>a,b,\*</sup>

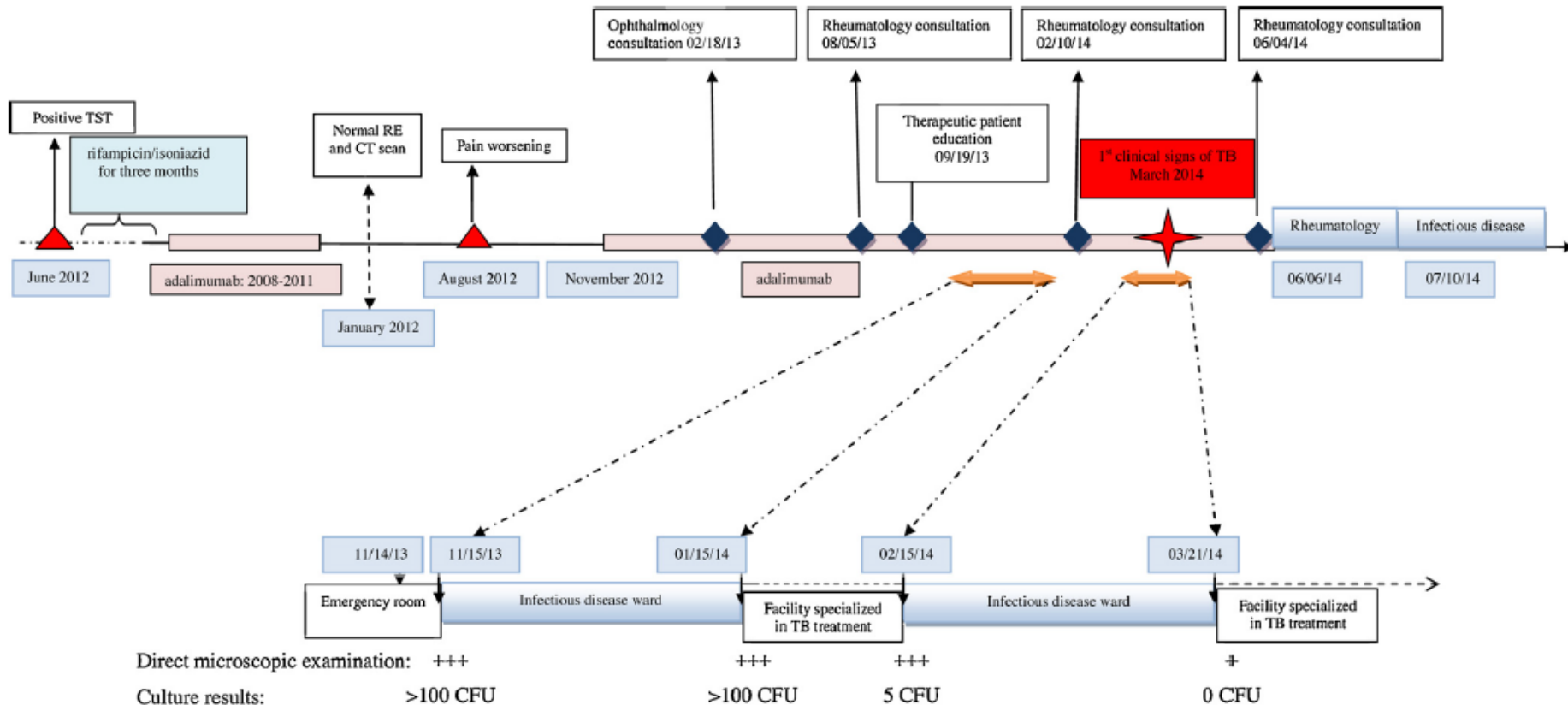
## Le Patient '1'

- Homme, 34 ans, jamais voyagé, spondylarthrite ankylosante
- Traitement anti-TNF (adalimumab), 2008-11 puis 2012-14
- **Hiver 2014**: toux, AEG (- 6 kg), sueurs nocturnes, fièvre...  
=> **TB XDR** !?!      => étude génétique de la souche (MIRU)

## Le patient '2' (même souche)

- Géorgien, 38 ans
- Hospitalisé dans le **même Hôpital** (infectieux), à partir de Nov. 2013

## Tuberculose XDR en France : un cas de transmission communautaire liée à l'inobservance des mesures d'isolement



TST: Tuberculin skin test; CT scan: computerized tomography scan; RE: respiratory explorations; TB: tuberculosis; CFU: colony-forming unit

■ Treatment with adalimumab

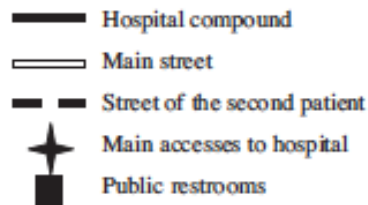
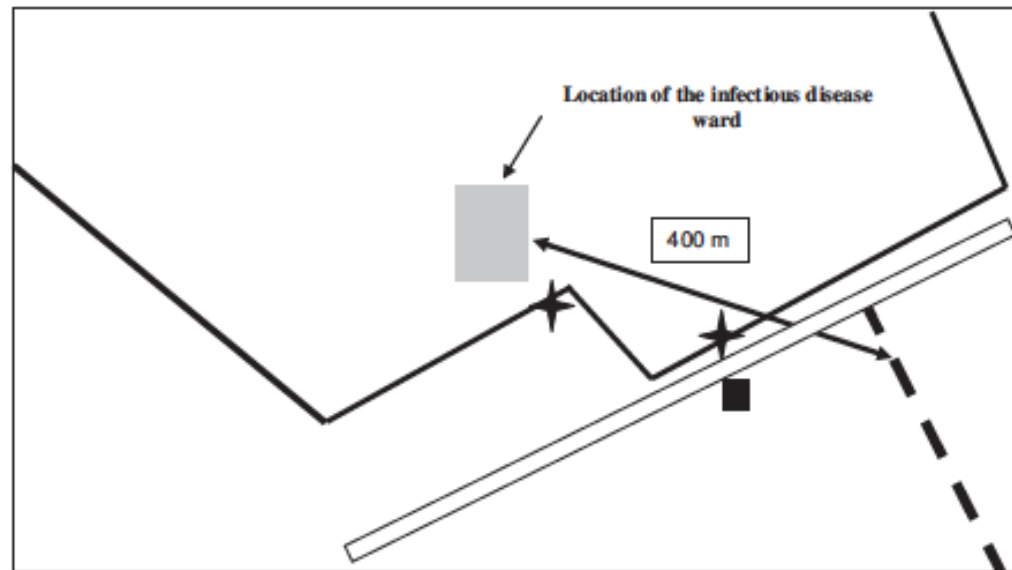
◆ Consultation

▲ Clinical sign

■ Hospitalized in hospital

*Tuberculose XDR en France : un cas de transmission communautaire liée à l'inobservance des mesures d'isolement*

E. Lafeuille<sup>a</sup>, N. Veziris<sup>a,b</sup>, W. Sougakoff<sup>a,b</sup>, F. Roure<sup>c</sup>, D. Le Dû<sup>d,e</sup>, N. Dournon<sup>f</sup>, E. Caumes<sup>f</sup>,  
V. Jarlier<sup>a,b</sup>, A. Aubry<sup>a,b</sup>, J. Robert<sup>a,b</sup>, C. Bernard<sup>a,b,\*</sup>



**Quelles  
tuberculoses sont  
réellement  
contagieuses ?**



**TB-maladies  
&  
TB respiratoires**

# Les observations



## ■ Etudes expérimentales

### Prélèvements air

- Espace confiné (pas de ventilation) => gouttelettes viables **30 minutes après émission** (transmission possible sans contact)
- Rayons UV détruisent les gouttelettes => **pas de risque en 'extérieur'**

### Cobayes sur circuits de ventilation des chambres de patients TB

- Démonstration de la **transmission aéroportée**
- **Pas de transmission après initiation anti-TB** si BK sensible
- Notion de cas '**super-contagieux**' :  
3/77 patients (**4%**) => 33/48 transmissions cobayes (**69%**)

*Riley RL, 1950's*



## How Contagious Is Tuberculosis?

Kent A. Sepkowitz

*Clin Infect Dis* 1996;23:954

*From the Infectious Disease Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York Hospital–Cornell Medical Center, New York,*

### Revue de la littérature

- **Seules les TB ‘respiratoires’ sont contagieuses**
  - Lésions parenchyme pulmonaire ou voies aériennes (TB laryngées)
  - Mais pas TB pleurale ou médiastinale isolée
- **Une TB bacillifère non traitée & non isolée entraîne 10 contaminations/an en moyenne dans l’entourage**
- **Des épidémies ‘record’ ont documenté le phénomène de ‘super-contagiosité’**
  - > 200 contaminations pour 1 cas index

*Styblo K, 1970’s*

### Etudes cas groupés

- **Épidémies nosocomiales, familiales, écoles, avions, bus scolaires, bar...**
- **Etude des facteurs associés à la conversion de l’IDR**

# The 'school bus driver' outbreak (New York)

- ✓ School bus driver, **smear positive, late diagnosis**
- ✓ Infection rates in children who rode his bus (n=258)

Daily duration (min) of bus ride	No. (%) of PPD + riders/total tested
<10	8/37 (22)
10-39	58/191 (30)
>40	17/30 (57)

**Demonstration of a 'dose-effect'**



# Facteurs associés au diagnostic d'ITL dans les enquêtes autour d'un cas (1)

## Evaluation of a Model for Efficient Screening of Tuberculosis Contact Subjects

Khaoula Aissa<sup>1</sup>, Fouad Madhi<sup>1</sup>, Nathalie Ronsin<sup>2</sup>, France Delarocque<sup>3</sup>, Aurélie Lecuyer<sup>3</sup>, Bénédicte Decludt<sup>5†</sup>, Natacha Remus<sup>1</sup>, Laurent Abel<sup>4</sup>, Christine Poirier<sup>2</sup>, and Christophe Delacourt<sup>1,6,7</sup>, for the CG94 Study Group\*

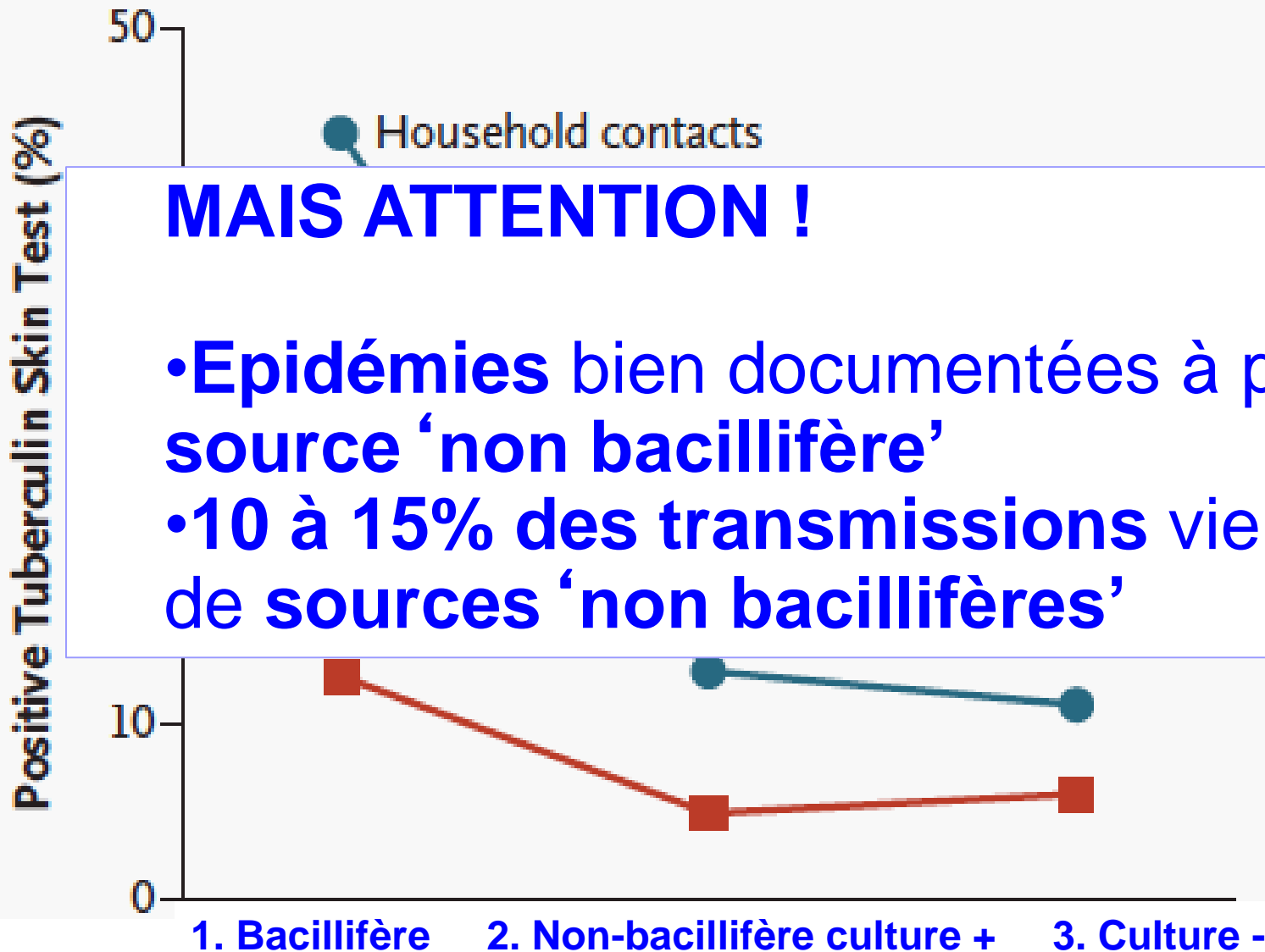
### ■ Etude Val-de-Marne, 2005

- 325 TB pulmonaires documentées
- 2009 contacts investigués
  - ⇒ 15 TB maladies (1%)
  - ⇒ 410 ITL (26%)

# Facteurs associés au diagnostic d'ITL dans les enquêtes autour d'un cas (2)

Analyse multivariée	OR (IC95%)	P
Lien cas index-contact = <b>famille (1<sup>er</sup> degré)</b>	<b>2.10</b> (1.34-3.29)	0.001
Cas index et contact <b>dorment sous le même toit</b>	<b>2.08</b> (1.35-3.21)	0.0009
Cas index, bacillifère ++ (> 100 BAAR/champ)	<b>1.84</b> (1.22-2.78)	0.004
Cas index, <b>caverne(s)</b>	<b>1.56</b> (1.10-2.21)	0.013
Cas contact, <b>tabagisme</b>	<b>1.62</b> (1.07-2.44)	0.021

# TB bacillifères (= bacilles vus au microscope)



1. **Isolement chambre individuelle dès suspicion**
2. **Visiteurs: masque FFP-2 (FFP-3 si gestes à risque)**
3. **Chambre pression négative (transfert si besoin)**
4. **Traitement précoce**
5. **Interprétariat, confort, etc.**
6. **Levée isolement : 2 prélèvements cultures neg**

Stratégie pour le diagnostic  
bactériologique rapide des cas  
de tuberculose multi-résistante  
(MDR) en France

Prélèvement

Examen microscopique

M+

M-

PCR *M. tuberculosis* complex  
et Détection moléculaire de la résistance  
à la rifampicine (*rpoB*) + isoniazide (*katG* /  
promoteur de *inhA*)

Culture

PCR si non  
effectuée  
initialement

C+

C-

PCR positive avec  
mutation *rpoB* ±  
mutation *katG* ou *inhA*

PCR positive et  
absence de  
mutation

AgMPT64+

Tuberculose MDR  
Avis CNR-MyRMA

Traitement standard  
HRZE

Antibiogramme  
Phénotypique HRE

Si Rifampicine- R + Isoniazide-R :  
envoi souche CNR

## En cas de tuberculose multirésistante aux antibiotiques

### Recommandation RT5

**RT5** En cas de forte suspicion ou de diagnostic de tuberculose multirésistante aux antibiotiques, il faut immédiatement mettre en place les précautions complémentaires Air, et s'assurer de leur maintien pendant toute la durée de l'hospitalisation. **C**

- Il est préférable de diriger les patients vers une équipe habituée à la prise en charge de ces patients, et de prendre avis/appui d'une de ces équipes.
- Plusieurs mesures complémentaires d'ordre technique sont préconisées :
  - assurer un taux de renouvellement de l'air suffisant ( $\geq$  à 6 volumes/h)
  - disposer de chambre à pression négative dont les caractéristiques aérauliques sont maîtrisées.

Recommandations nationales

Prévention  
de la transmission  
croisée par voie respiratoire :  
**Air ou Gouttelettes**

# Et les soignants dans les PED ?



NIH Public Access

Author Manuscript

*Ann Intern Med.* Author manuscript; available in PMC 2011 October 19.

## High Incidence of Hospital Admissions with Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Tuberculosis among South African Health Care Workers

*Clinical Infectious Diseases*

SUPPLEMENT ARTICLE



Exposed, but Not Protected: More Is Needed to Prevent Drug-Resistant Tuberculosis in Healthcare Workers and Students

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijid](http://www.elsevier.com/locate/ijid)



## Why healthcare workers are sick of TB



# Conclusions : Maitrise du risque lié à l'admission d'un patient MDR/XDR TB

## 1. Risque de transmission idem TB multi-sensible

⇒ précautions air / chambre individuelle **immédiate** pour toute suspicion TB respiratoire

## 2. Ce qui change avec les TB MDR/XDR

⇒ Contagiosité prolongée (médiane, 2 mois)

⇒ Conséquences nettement plus lourdes si transmission

⇒ Pas de traitement simple si tuberculose latente

## 3. Nécessité de diagnostic précoce de MDR/XDR

⇒ Identifier les FDR (Europe de l'Est, ATCD de BK traitée)

⇒ Tests rapides pour toutes les TB bacillifères

⇒ Pour transfert immédiat en unité spécialisée

MERCI DE VOTRE ATTENTION !