

# Tuberculose MDR et XDR

## Quand lever un isolement ?

Nicolas Van Grunderbeeck  
USC / Médecine & Prévention CH Lens

Agnès Meybeck  
SUMIV CH Tourcoing





**MR: résistance rifampicine et isoniazide**

**XDR: MR + 3: résistance fluoroquinolones  
Et au moins un aminoside**



# MDR/XDR: la tuberculose en mieux!

- + long
- + difficile
- + toxique
- + grave
- + cher
- + peur des cas secondaires
- + isolement!

# Recommandations nationales: prévention de la transmission croisée par voie respiratoire

**RT1** Devant une suspicion de tuberculose pulmonaire, des précautions complémentaires Air doivent être mises en place dès l'entrée dans l'établissement. **A**

**RT2** Devant une suspicion de tuberculose pulmonaire, pour laquelle les examens microscopiques sont négatifs, il est possible de lever les précautions complémentaires Air sauf si :

- la clinique et l'imagerie thoracique sont en faveur d'une tuberculose pulmonaire active ;
- le patient est au contact d'un sujet immunodéprimé (essentiellement VIH+ ou sous immuno-modulateurs) ;
- il existe un risque de tuberculose multirésistante aux antibiotiques (RT5). **C**



Recommandations nationales: prévention de la transmission croisée par voie respiratoire

**forte suspicion ou diagnostic de tuberculose MR:**

**précautions complémentaires Air immédiates  
maintien pendant toute la durée de  
l'hospitalisation. **Grade C****

Quand lever les mesures d'isolement ?  
Après avoir pensé à les mettre en place.

- **Quand « fortement suspecter une tuberculose MR » ?**
- **Outils pour confirmation rapide.**

# Incidence de la tuberculose multi-résistante en France

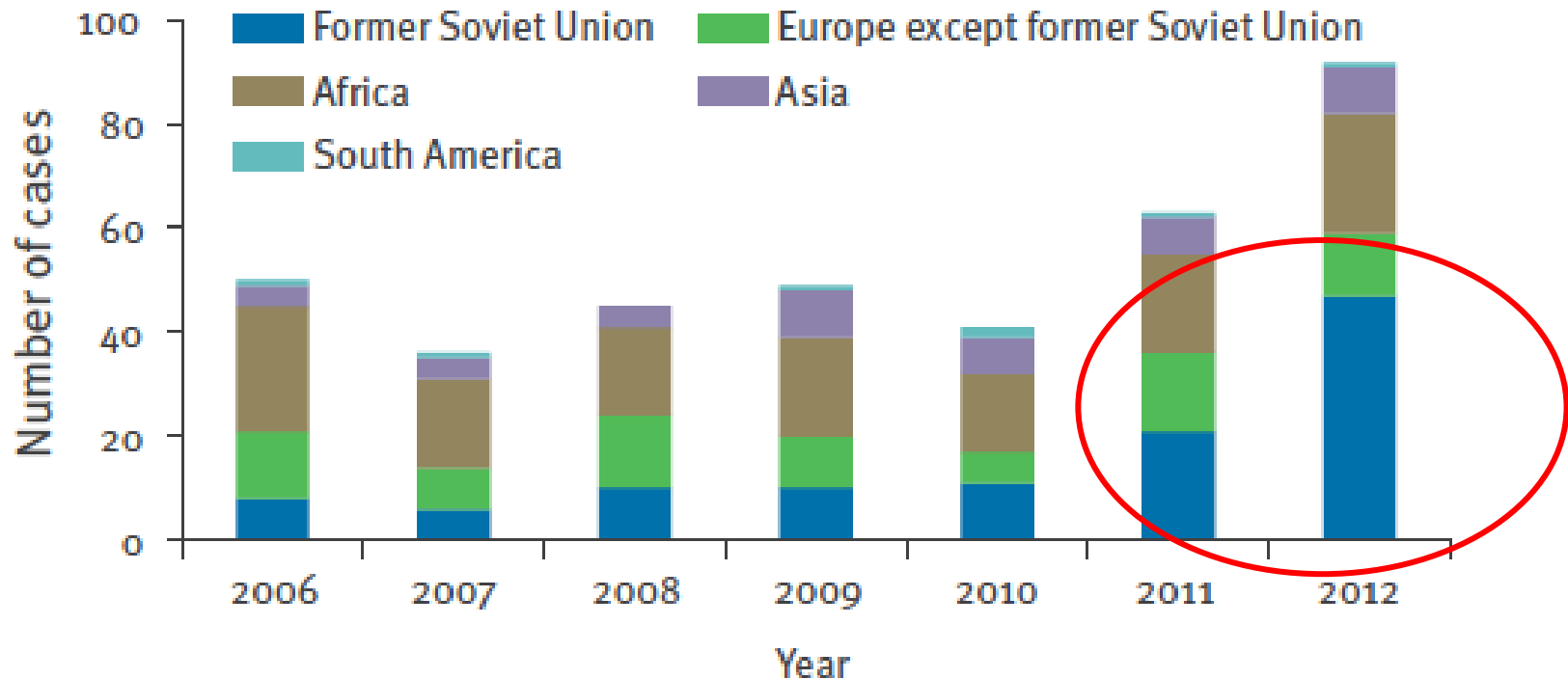
- **France: faible incidence de tuberculose multi-résistante**
  - 0,8%-1% des nouveaux cas;
  - 6,9% des cas déjà traités.
- **Mais augmentation de l'incidence /augmentation des cas chez des patients nés à l'étranger**

# Facteurs de risque de tuberculose multi-résistante en France

Caractéristique	Résistance à $\geq 1$ ATB		Multirésistance	
	OR	(IC 95%)	OR	(IC 95%)
<b>Nouveaux cas (R1)</b>				
Age < 45	<b>1.2</b>	(1.01-1.4)	<b>1.6</b>	(0.9-2.7)
Né à l'étranger	<b>1.5</b>	(1.3-1.7)	<b>2.7</b>	(1.5-5.0)
VIH (+)	<b>1.4</b>	(1.2-1.8)	<b>2.6</b>	(1.4-4.7)
<b>Cas déjà traités (R2)</b>				
Age < 45	<b>1.9</b>	(1.3-2.8)	<b>2.0</b>	(1.1-3.6)
Né à l'étranger	<b>1.9</b>	(1.3-2.8)	<b>5.5</b>	(2.8-10.7)
VIH (+)	<b>1.9</b>	(1.2-2.9)	-	
Ex. microscopique (+)	<b>1.6</b>	(1.1-2.2)	-	



## Distribution by country of birth of patients with multidrug-resistant tuberculosis identified in France, 2006–12 (n=409)



Augmentation importante des cas de tuberculose MR ces 2 dernières années chez des patients originaires d'Europe de l'Est et d'Asie centrale.

# Place des tests de diagnostic rapide pour le dépistage de la résistance aux antituberculeux en France

- Ces tests ont une faible valeur prédictive positive.
- Dans les pays à faible prévalence de résistance, comme la France, il existe un risque élevé de faux positifs.
- Utiliser chez les patients présentant des FR de résistance.
- Réduction du délai diagnostique de résistance.
- Le diagnostic sera toujours confirmé par technique conventionnelle.

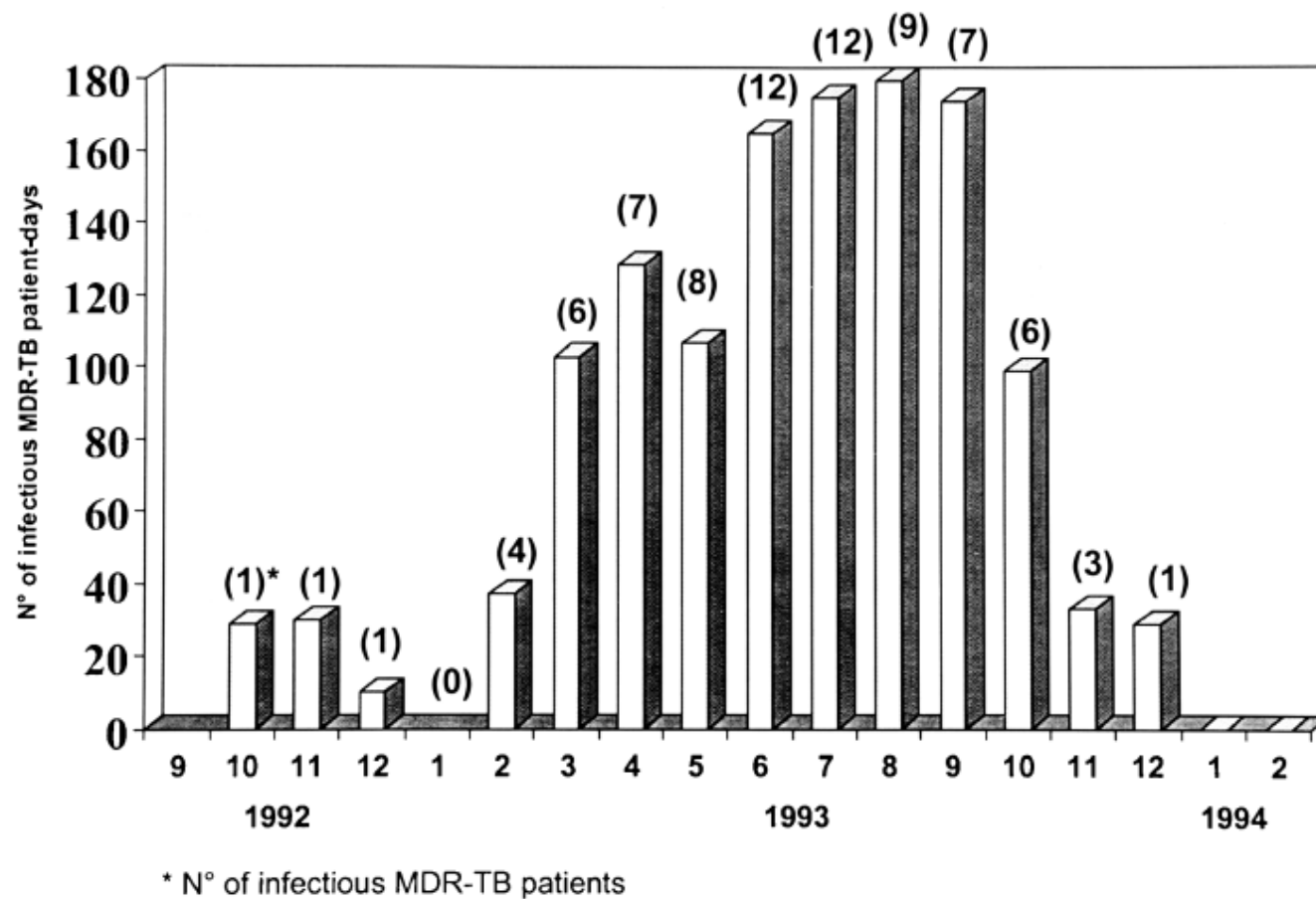
Quand lever les mesures d'isolement :  
quand il n'y a plus de risque de transmission

- **Pendant toute la durée de l'hospitalisation :**
  - Que sait-on sur la transmission nosocomiale de la tuberculose multi-résistante ?
- **Quelle durée d'hospitalisation ?**
  - Que sait-on sur la transmission de la tuberculose multi-résistante dans la communauté (dans les pays développés)?

# Transmission nosocomiale de la tuberculose MR

- Plusieurs épidémies nosocomiales de tuberculose multi-résistante ont été rapportées:
  - dans des pays où la tuberculose est endémique
  - dans des pays développés
- L'investigation de ces épidémies a montré que le risque de transmission nosocomiale est plus grand en cas de tuberculose multi-R :
  - dans cette situation, la mise au traitement ne semble pas réduire la période de contagiosité

# Efficacité de l'implémentation de mesures d'isolement strictes au cours d'une épidémie nosocomiale de tuberculose multi-résistante chez des patients infectés par le VIH en Italie



**Figure** Number of infectious MDR-TB patient-days per month, October 1992–December 1993 (only patients exposed exclusively before 30 June 1993).

# Efficacité de l'implémentation de mesures d'isolement strictes au cours d'une épidémie nosocomiale de tuberculose multi-résistante chez des patients infectés par le VIH en Italie

- **Mesures d'isolement:**
  - Mise en place et respect des mesures d'isolement
  - Interdiction de quitter la chambre
- **Autres mesures:**
  - Forte suspicion de tuberculose / signes respiratoires
  - Utilisation tests de diagnostic rapide
  - Traitement de première ligne: 5-6 antituberculeux
  - Limitation de durée d'hospitalisation.

# Transmission de la tuberculose multi-résistante dans les pays développés dans la communauté

Plusieurs études menées dans différents pays à faible incidence de tuberculose multi-résistante ont mis en évidence un taux de transmission significatif.

Proportion de cas de tuberculose MDR ayant généré des cas secondaires dans différents pays à faible incidence de tuberculose MDR.

Geographical setting	Time period	Number of cases	Proportion of clustered cases	Proportion of confirmed transmissions with subsequent cases
Denmark	1992–2007	29	17%	7%
Victoria, Australia	2002–2010	40	33%	5%
Galicia, Spain	1998–2004	57	53%	28%
Germany	1995–2001	433	49%	6%
Switzerland	2006–2012	49	25%	8%

La transmission de la tuberculose multi-résistante avec progression ultérieure vers une tuberculose maladie n'est pas exceptionnelle dans les pays à faible incidence.

Les cas touchent principalement des immigrants.

La prévention de la transmission de la tuberculose multi-résistante parmi les immigrants justifie un contrôle rapproché.



# Quelle durée d'hospitalisation ?

- Études sur tuberculose MR : **durées prolongées d'hospitalisation**

K. Schnippel Trop Med Int Health 2013

- Une hospitalisation prolongée est justifiée par:
  - nécessité de **superviser l'observance** du traitement,
  - **tolérance** des antituberculeux à évaluer,
  - **prévention de la transmission et de l'émergence de nouveaux cas dans la communauté.**

Ramirez Lapausa M. Med Clin 2012

# Quelle durée d'hospitalisation ?

- Mais la plupart des épidémies de tuberculose MR sont nosocomiales
- Les cas de tuberculose MR acquise à l'hôpital sont à l'origine de nombreux cas secondaires dans la communauté.

# Quelle durée d'hospitalisation ?

- Moro ML et al.: épidémie de tuberculose multi-R (Milan) chez des patients VIH+
- Cas secondaires dans l'entourage des patients dans 4% des cas.

**INT J TUBERC LUNG DIS 4(1):61-68**

- Nodieva et al. (Lettonie) hospitalisation récente = facteur de risque d'acquisition d'une tuberculose MR:

**Table 2** Evaluation of risk factors for recent transmission of MDR *M. tuberculosis*

Risk factors	Clustered MDR (n = 54) n (%)	Clustered drug-susceptible (n = 39) n (%)	OR	P value
Beijing genotype	50 (93)	9 (21)	41.67	0.000
Previous hospitalisation	40 (74)	6 (15)	18.33	0.002
Previous TB treatment	39 (72)	5 (13)	17.68	0.044

MDR = multidrug-resistant; OR = odds ratio; TB = tuberculosis.

**INT J TUBERC LUNG DIS 14(4):427-433**

# Quelle durée d'hospitalisation ?

- Une diminution des durées d'hospitalisation pourrait conduire à une réduction du nombre de cas secondaires dans la communauté par diminution du risque de transmission nosocomiale
- La prise en charge ambulatoire des patients souffrant de tuberculose multi-R a été proposée comme alternative à une hospitalisation prolongée.

# Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in San Francisco: An Outpatient-Based Approach

**Table 3. Outcomes of treatment for multidrug-resistant tuberculosis, by HIV status.**

Outcome measure	HIV-infected patients	HIV-uninfected patients	<i>P</i>	RR (95% CI)
No. of patients treated	11	37		
Duration of therapy, weeks <sup>a</sup>	133.1 (NA)	97.9 (47.6–250.1)	.52	
No. of drugs taken for any length of time <sup>b</sup>	5 (2–10)	5 (3–12)	1.00	
No. of drugs taken for $\geq 12$ weeks <sup>c</sup>	5 (4–9)	4 (2–11)	.06	
Time until conversion of smear results, weeks <sup>d</sup>	22.0 (2.3–54.1)	28.5 (4.0–166.6)	.53	
Time until conversion of culture results, weeks <sup>e</sup>	29.8 (8.1–73.6)	14.6 (4.0–179.3)	.83	
Treatment outcome				
Culture conversion	6 (54.6)	34 (91.9)	.01	0.59 (0.34–1.03)
Cured <sup>f</sup>	1 (9.1)	32 (97.0)	<.0001	0.09 (0.01–0.61)
Status at follow-up <sup>f</sup>				
Cured without relapse	0	31 (93.9)	<.0001	0.05 (0.003–0.68) <sup>g</sup>
Relapsed after cure	1 (9.1)	1 (3.0)	.44	3.0 (0.20–44.0)
Died	10 (90.9)	1 (3.0)	<.0001	30.0 (4.3–208.6)
Duration of follow-up, months <sup>h</sup>	12 (NA)	24 (9–57)	.31	
Hospitalized because of tuberculosis	11 (100)	10 (27.0)	<.0001	3.7 (2.2–6.3)

**Aucune transmission observée de tuberculose MR (nosocomiale ou communautaire)**

Burgos M. CID 2005;40: 968-75

# Conclusions

- Mise en place des mesures d'isolement **dès la suspicion** diagnostique
- Respect **strict** pendant toute la durée de l'hospitalisation - **risque élevé de transmission nosocomiale**
- Une **hospitalisation prolongée** jusqu'à obtention du profil de résistance et confirmation de l'adéquation du traitement reste la **prise en charge la plus répandue**
- Mais la prise en charge **ambulatoire avec DOT** pourrait constituer une **alternative** à une hospitalisation prolongée.

# Parfois...



Haut Conseil de la santé publique

## AVIS

relatif à la révision de la liste des maladies contagieuses portant interdiction de certaines opérations funéraires

27 novembre 2009

la mise en bière immédiate dans un cercueil simple et l'interdiction des soins de corps pour les personnes décédées des pathologies suivantes :

- Rage
- Tuberculose active non traitée ou traitée pendant moins d'un mois
- Toute maladie émergente infectieuse transmissible (SRAS, grippe aviaire...) sur saisine du HCSP