



Hôpitaux de Lyon

Etude de la prise en charge de treize cas de tuberculose multirésistante



E. Braun , S. Couraud , T. Perpoint, C. Chidiac , D. Peyramond, G. Lina, F. Ader,
au nom du Lyon TB Study group*

*Lyon TB Study Group:

Médecins: A. Sénéchal, T. Ferry, A. Bouaziz, T. Baudry, A. Boibieux, F. Ader, T. Perpoint, F. Biron, L. Cotte, P. Mialhes, E. Braun, D. Peyramond, C. Chidiac, J.C Guérin, P.J. Souquet, S. Couraud, J.F Cordier, Y. Pacheco, J. Ninet, F. Daniel, G. Bellon, P. Chaussegros, I. Durieu, C. Broussolles, B. Allaouchiche, P.Y. Geugnauud, J.L. Touraine, R. Chapurlat, H. Thai Van.

Chirurgiens : J. M Maury, F. Tron.

Microbiologistes: G. Lina, G. Carret, M. Chomarar, M. Pérouse de Montclos, O. Dumistrescu, JP. Flandrois.

Epidemiologistes: P. Vanhems, M. Saadatian

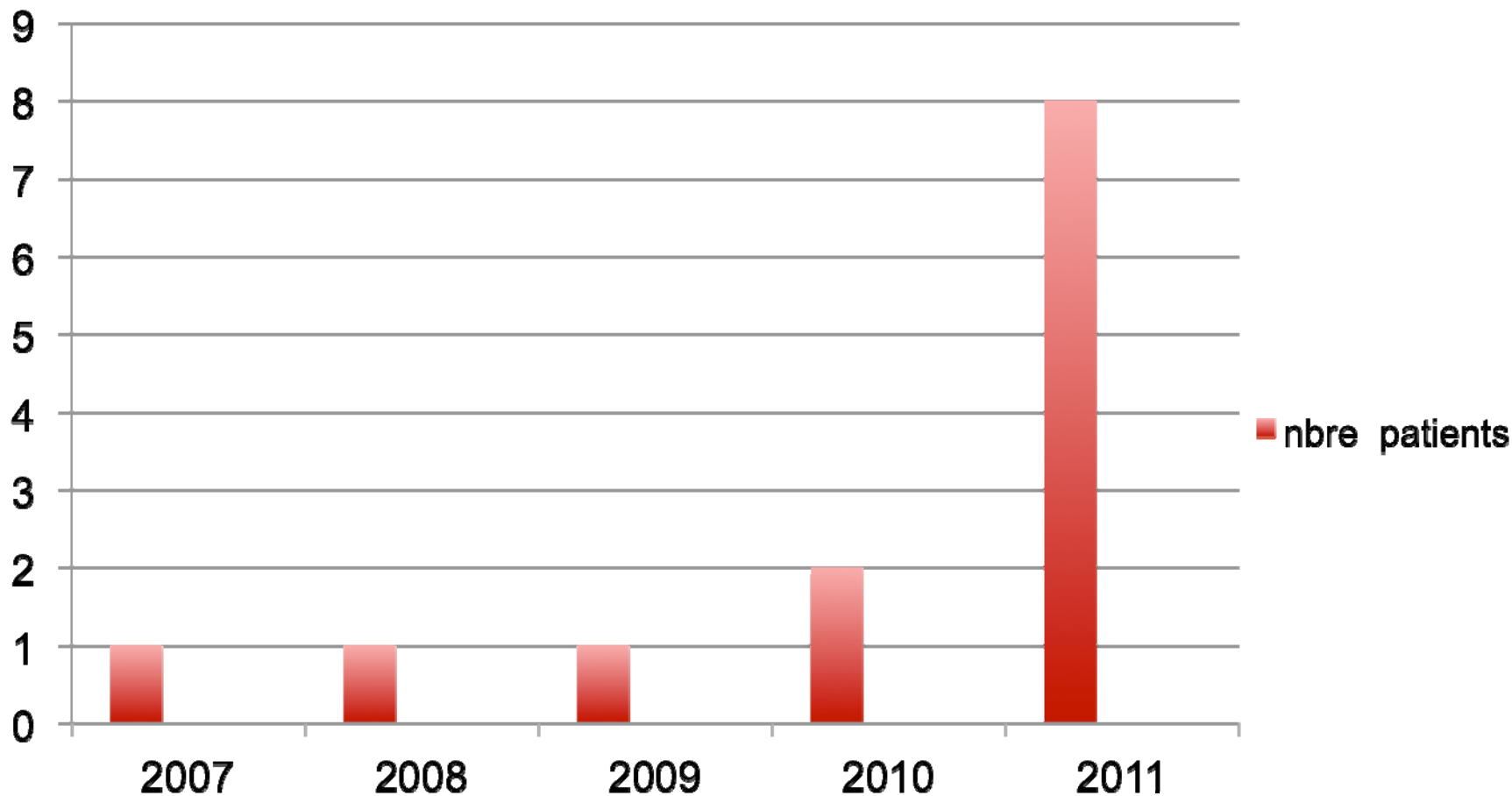
Etudiante attachée de recherche: L. Moreau

JNI Tours, juin 2012

Objectifs

- Étude rétrospective monocentrique dans 2 services Hospices Civils Lyon (HCL) 2007-2011:
 - Service référent de Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT)
 - Service de Pneumologie (PNL)
- Optimiser prise en charge: logistique intra-hospitalière, prise en charge thérapeutique, suivi ambulatoire
- Partage d'expérience

Augmentation nombre patients pris en charge pour TB-MDR (2007-2011)

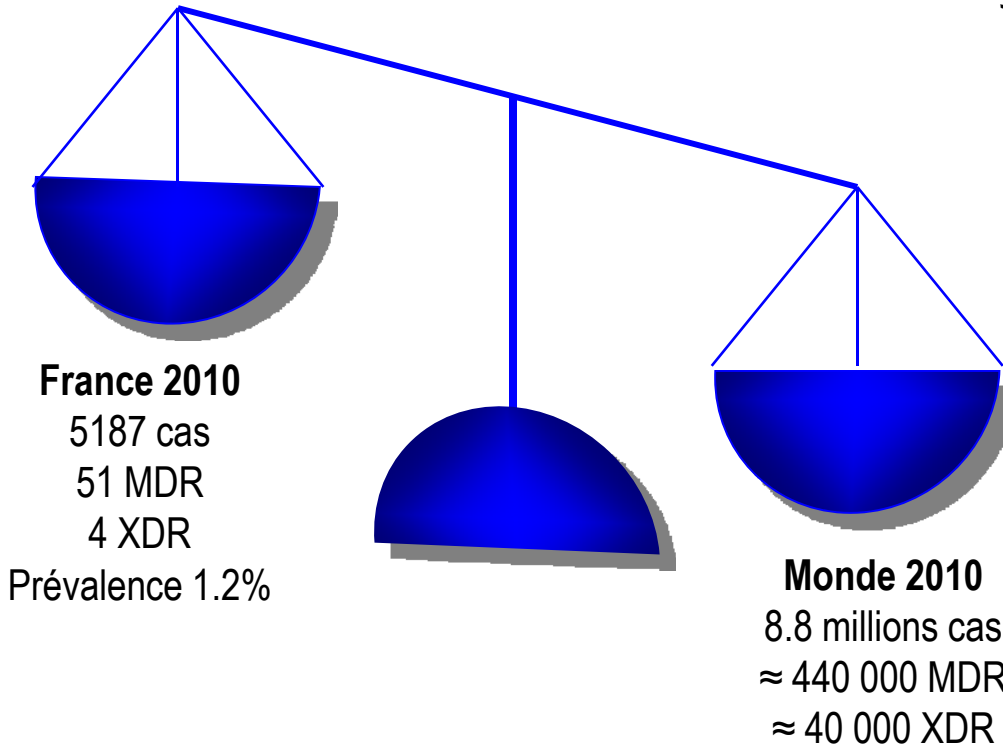


SMIT – Hospices Civils de Lyon

Taux d'occupation de la chambre de haut isolement (P4) = 100% sur les 12 derniers mois

TB Multirésistante

Multi-drug resistant TB (MDR)
Extensively-drug resistant TB (XDR)

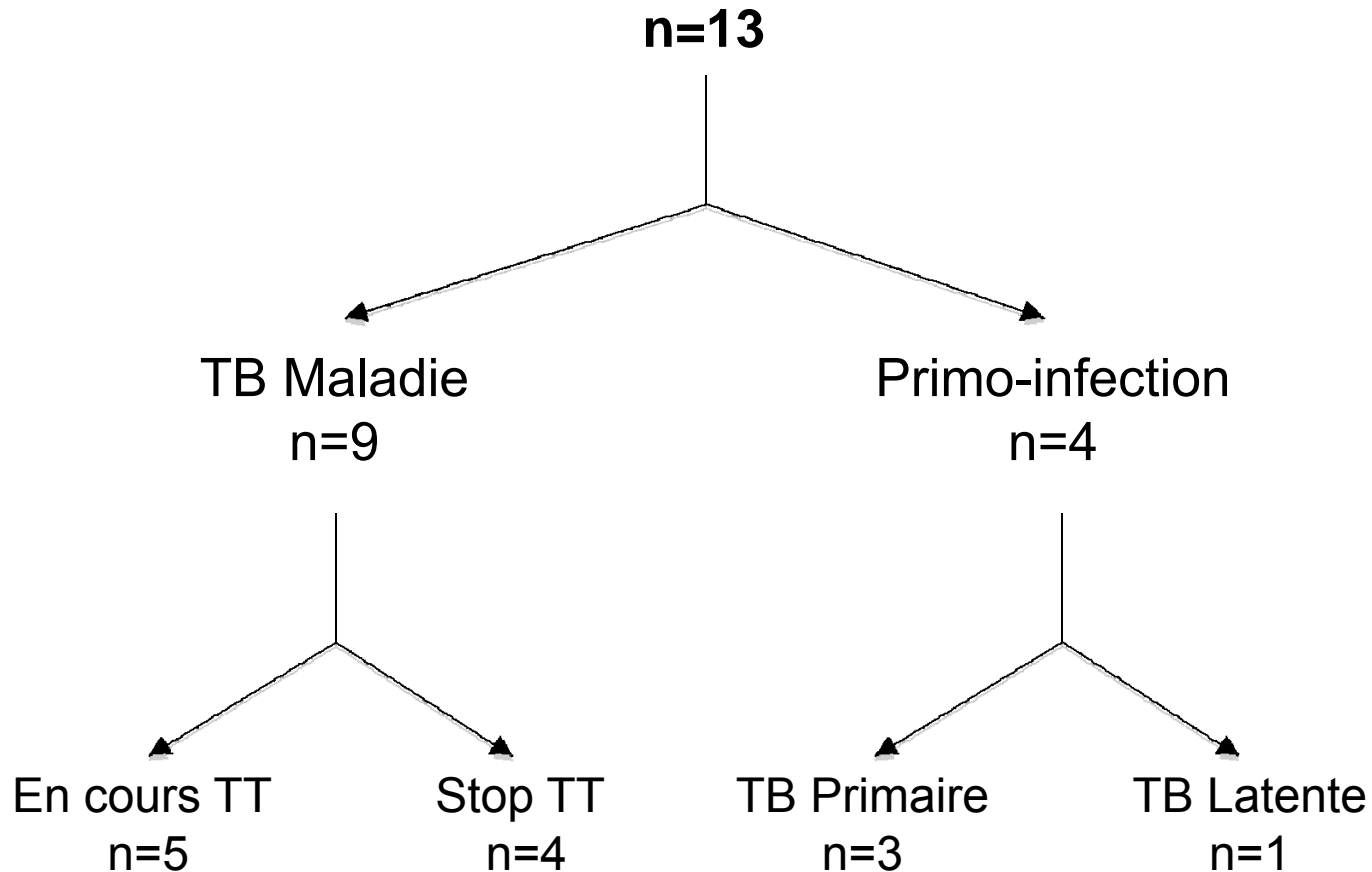


	France	Pays à forte prévalence
Taux de multirésistance selon ATCD TT anti-TB	9% <i>BEH 2012</i>	≈ 25% (0-65) <i>Bull WHO 2012</i>

Impact pronostique de la multirésistance

Kliman K et al. ERJ 2009
Kim Dh et al. AJRCCM 2010

SMIT HCL 2007-2011: prévalence TB-MDR = 2.74%



TB actives n=12
11/13 cultures +

Caractéristiques démographiques

Ratio H/F 9/4

Age moyen **39.3 ans** (18-75 ans)

Arrivée en France :

- **< 2 ans n=8**
- **> 2 ans n=5**

Barrière linguistique 10/13 dont 8 intégrale

Origine géographique:

Est n=10

ex Bloc URSS

- **Tchéchénie n=3**
- **Géorgie n=1**

Arménie n=6

Chine n=1

Sud n=2

Algérie n=1

Angola n=1

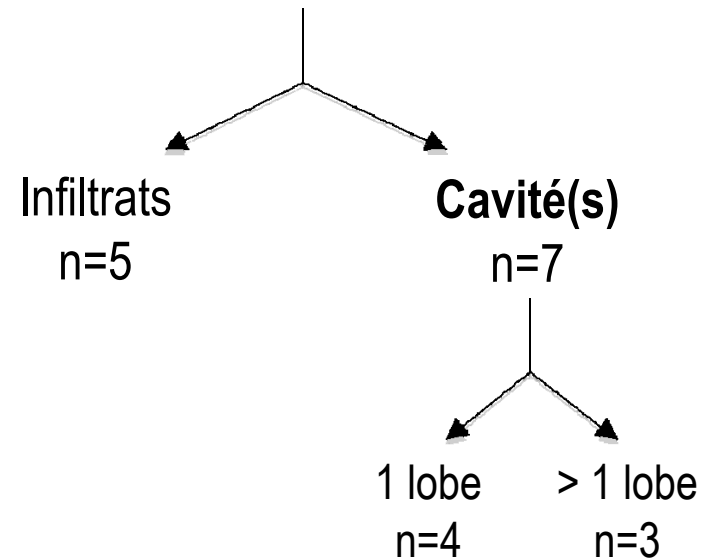


Caractéristiques des 12 TB Actives

11 TB pulmonaire
1 TB multi-focale



Lésions pulmonaires



Présentation clinique classique
1 présentation hémoptoïque

Pas de co-infection VIH

Sur la base interrogatoire:

→ Résistances primaires n=10

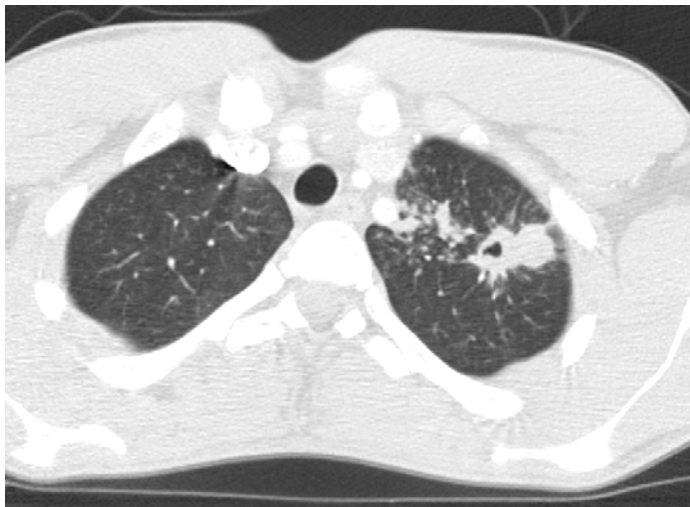
→ Résistances secondaires n=2

Cavernes \geq 1 cm = bacillifère

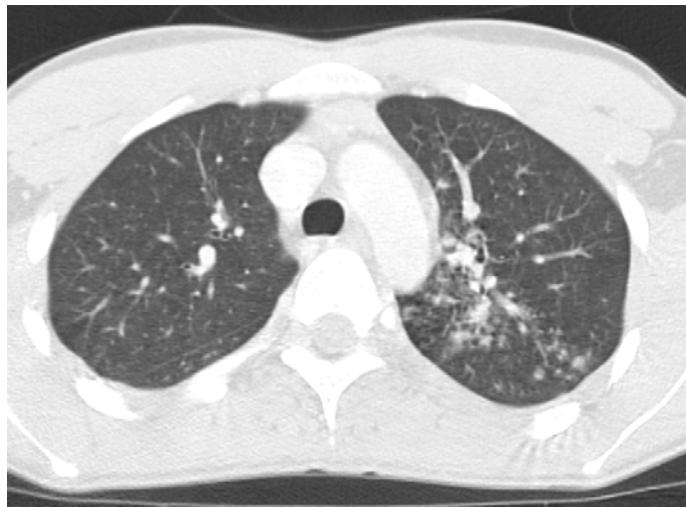
Aspects TDM

Mr B. 18 ans

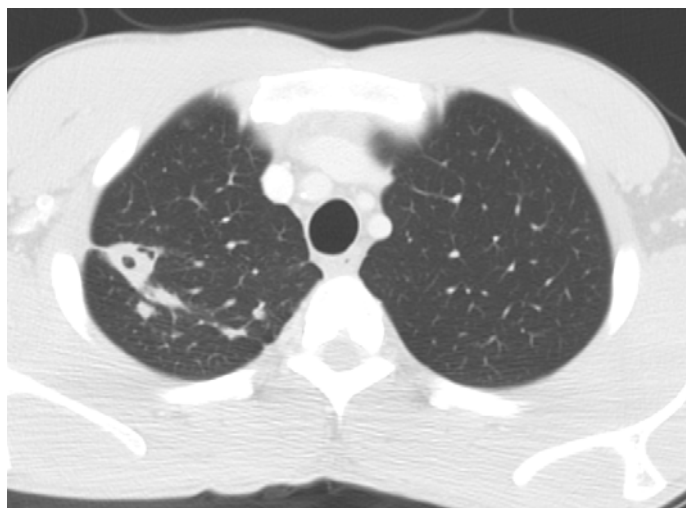
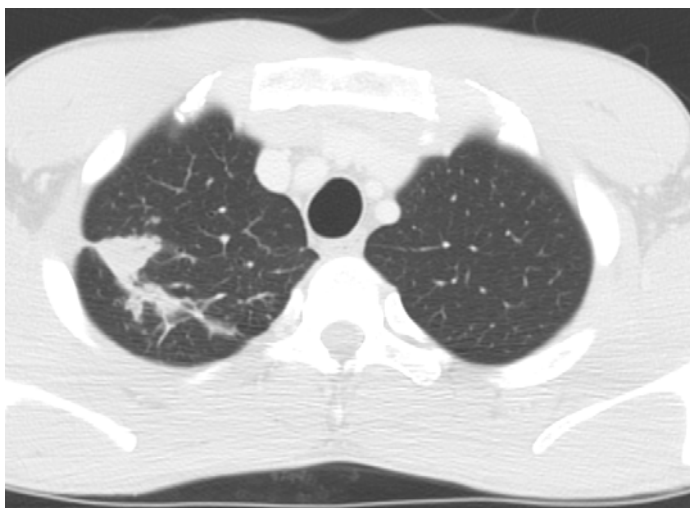
D



G



Mr A. 30 ans



DROIT AU LIT

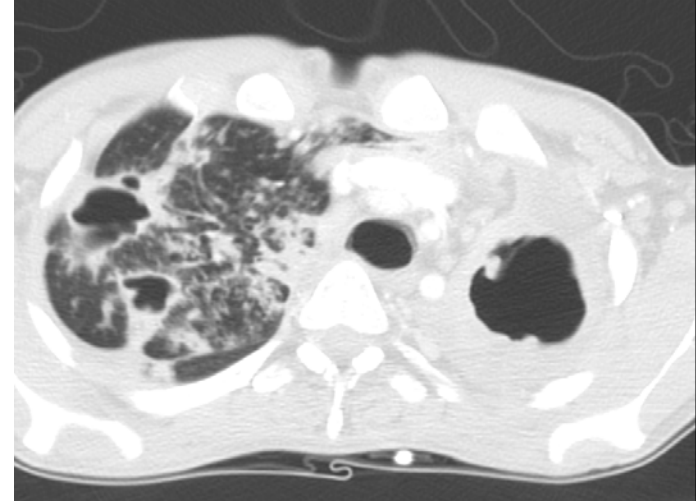
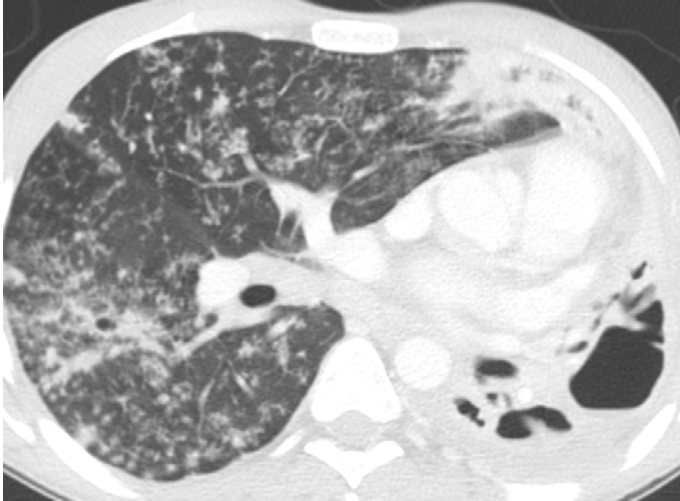
ASSIS



Aspects TDM

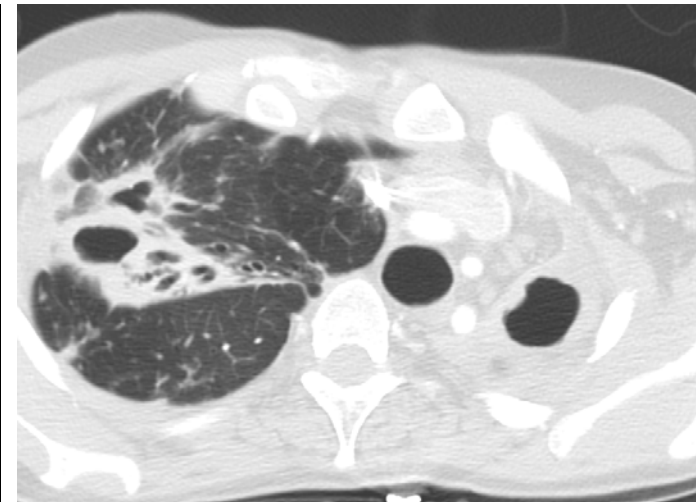
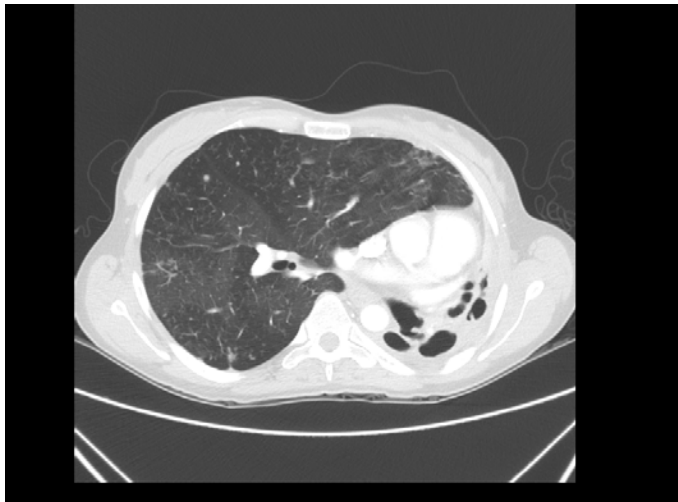
J0

D



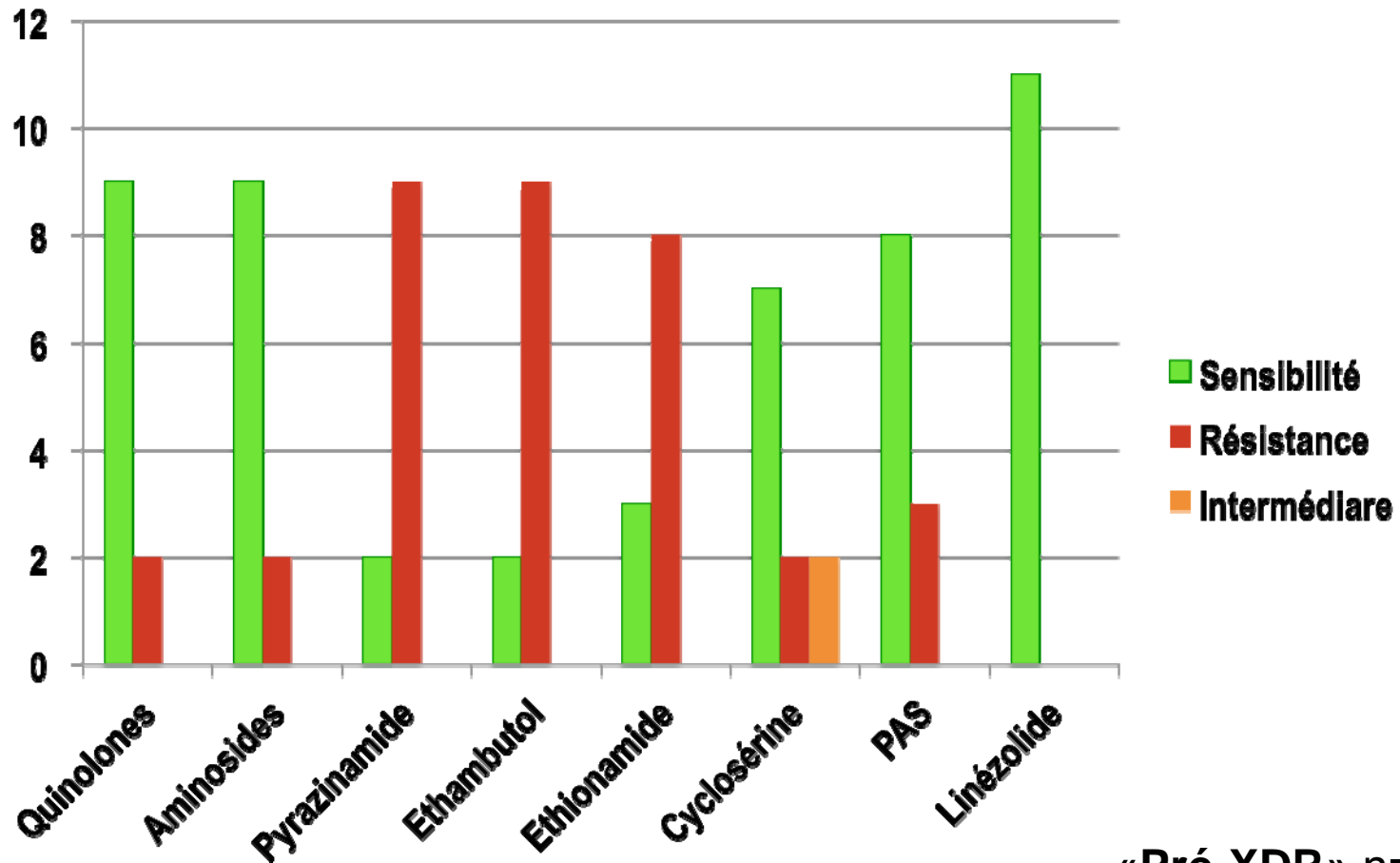
G

M+6 post-TT



Profil de résistances (n=11)

Synthèse données génotypiques et phénotypiques



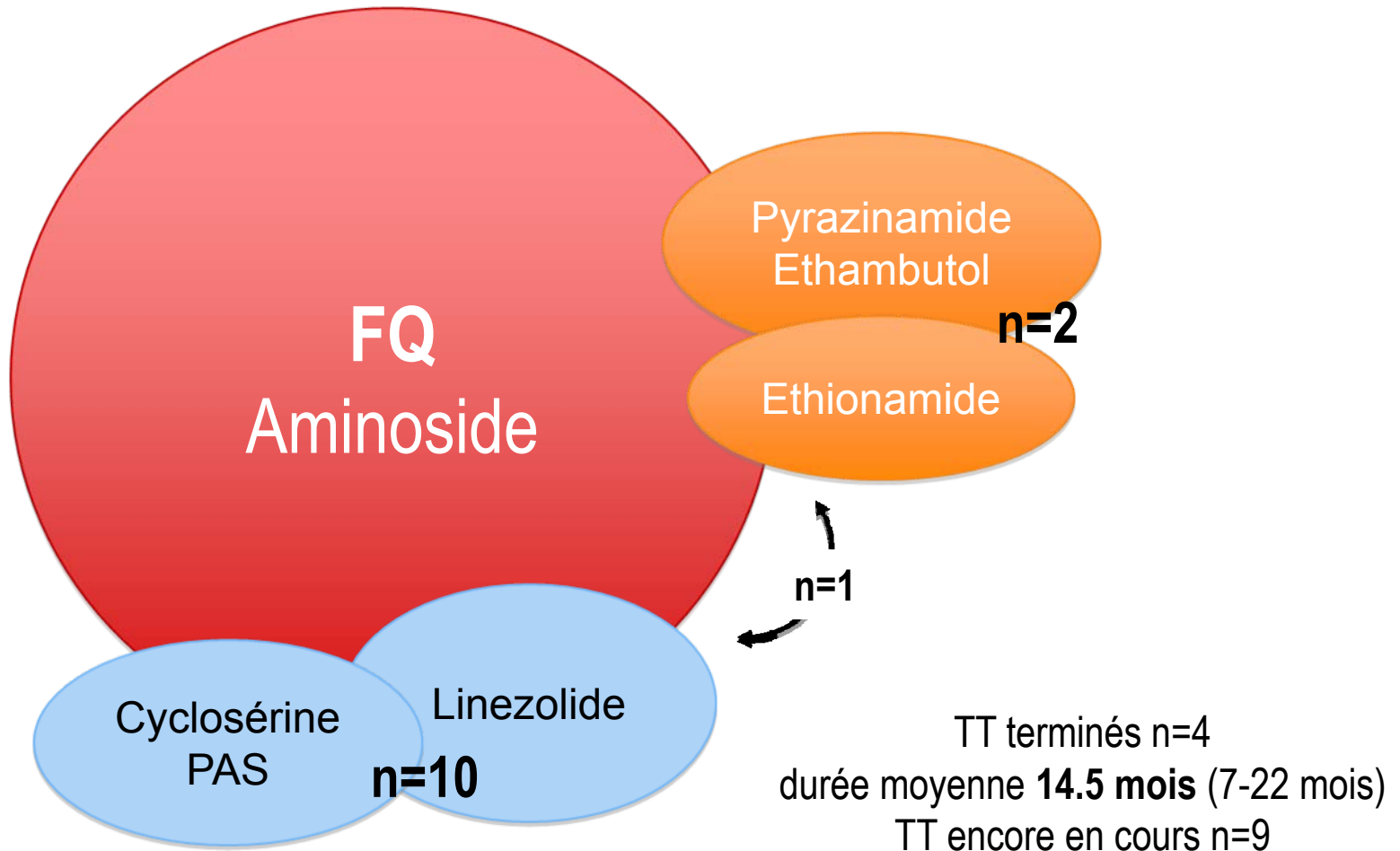
«Pré-XDR» n=4
2 R AMIN
2 R FQ

Modalités de prise en charge

4Th classique d'emblée n=8

MAIS appréciation FdR + TDR → bascule vers attitude « expectative armée »

TT probabiliste si aggravation clinique et/ou décompensation psychiatrique liée à l'isolement



Aminosides Amikacine n=11
Dose: 10 mg/kg/j
Durée moy = **78 j** (15-139)
Hypoacousie n=7, surdité n=4
IR n=4
Nécrose cutanée (inj sc) n=1

Linezolide n=11
Doses : 300-1200 mg/j
Anémies n=4
Thrombopénie n=1
Polyneuropathie n=3
NORB n=1

Expérience TMC 207

Diarylquinolines (DARQ)

Inhibition ATP synthase mycobactérienne

Actif sur phénotypes quiescents et réplicatifs

Diacon A et al. NEJM 2009

Lounis N et al. Med Mal Infect 2010

n=3 : pré-XDR + 2 toxicités linezolide

Surveillance QT: switch moxifloxacine pour levofloxacine

Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Tarcela Gler M et al. NEJM june 2012

Chirurgie thoracique

n=4 (M2, 3, 4, 7 post-TT anti-TB), 1 en attente

Principe = éviction des lésions cavitaires par lobectomie

Objectifs:

- Limiter le risque de rechute bacillaire
- Diminution de la biomasse bactérienne: impact positif durée/efficacité TT anti-TB
- Limiter le risque de surinfection

Chirurgie de poumon inflammatoire et/ou cicatriciel

Complications:

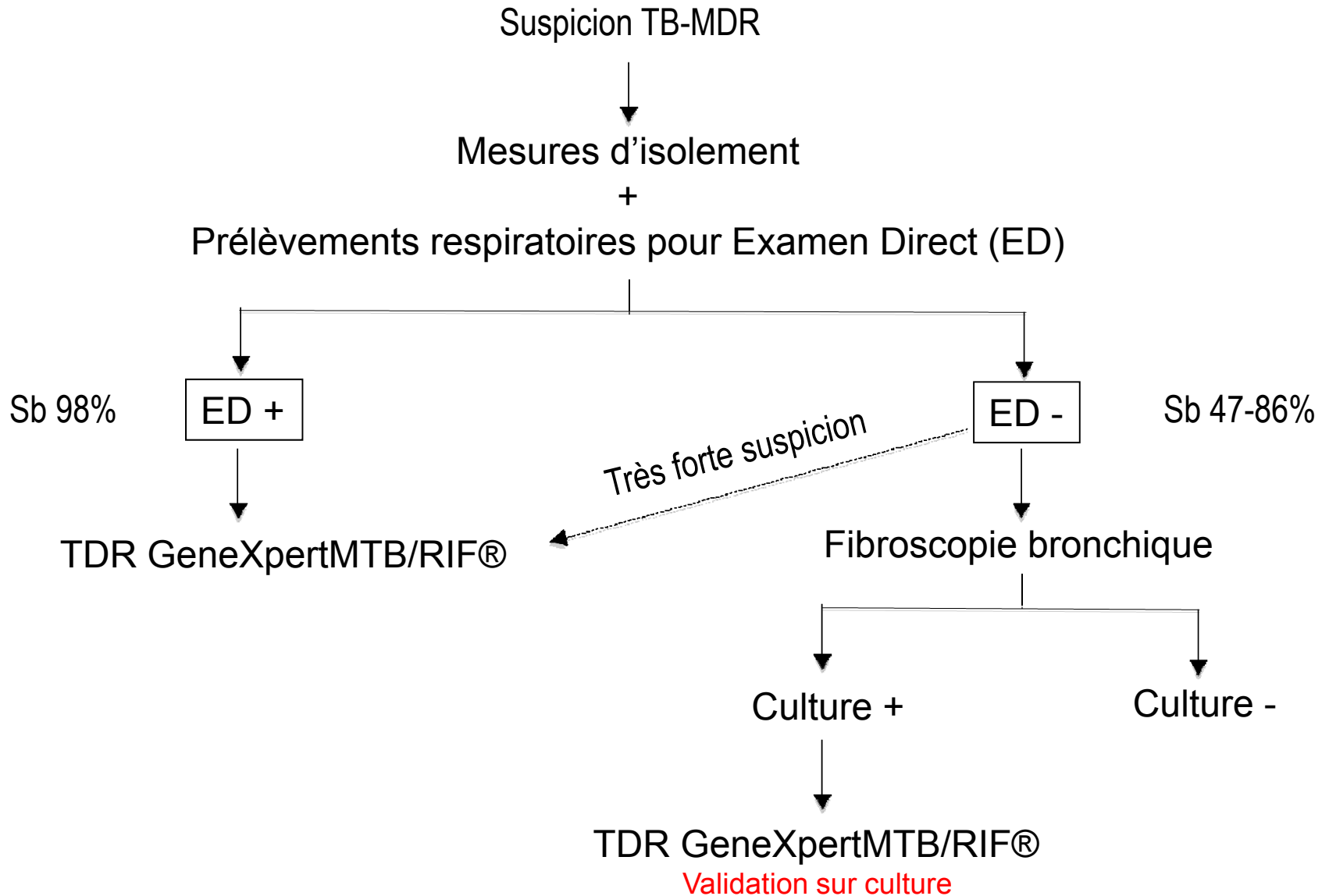
- 2 reprises chirurgicales : 1 hémorragie, 1 désunion
- 1 hématome de paroi
- 1 bullage prolongé avec drainage prolongé
- 1 décollement apical sans nécessité drainage

Discussion - Synthèse

TB-MDR/XDR: la feuille de route du clinicien

1. Gérer la barrière linguistique
2. Gérer les contingences de l'isolement prolongé + protection du personnel paramédical
3. Coordonner le monitoring respiratoire: examen direct, cultures sur prélèvements distaux.
4. Grille de lecture des outils microbiologiques:
 - Apport des techniques de biologie moléculaire: TDR, ATBG génotypique
 - ATBG phénotypique
5. Réactivité sur les demandes ATU (Ethionamide, Cyclosérine, PAS, TMC207)
6. Soutien⁺⁺ à l'observance
7. Gestion des et adaptation aux effets secondaires médicamenteux
8. Programmer les examens de suivi sous traitement (efficacité, tolérance)
9. Savoir discuter l'option chirurgicale

TDR TB-MDR GeneXpert MTB/RIF® Gestion aux HCL



SUSPICION
(critères)

≈ J15-30

≈ M+1

≈ M+2

≈ M+3-4



Envoi ADN
CNR Mycobactéries

Envoi culture mycobactérienne
CNR Mycobactéries



EXAMEN DIRECT
Test Diagnostic Rapide GenXpert®
Mise en culture

ATBG GENOTYPIQUE
1^{ère} LIGNE

ATBG PHENOTYPIQUE
1^{ère} LIGNE

ATBG GENOTYPIQUE ELARGI
2^{ème} LIGNE

ATBG PHENOTYPIQUE ELARGI
2^{ème} LIGNE

ISOLEMENT



J0 conditionnel

J0 effectif



TT présomptif large penta/sextathérapie si aggravation clinique

TT adapté 1^{ère} intention

TT adapté 2^{ème} intention gestion des effets secondaires

Ne pas déroger aux 5 commandements de Mr Veziris pour la prévention de la multirésistance

1. Ne pas SUSPECTER une TB-MDR quand:

- Origine géographique à risque (Chine/Inde/Europe de l'Est/Afrique)
- ATCD de TT anti-TB
- Entourage d'un cas index

2. Au moins 4 drogues actives de 2^{ème} ligne

1. Ne PAS ajouter 1 molécule active à une combinaison inefficace

1. Etre attentif à l'observance et cadrer le suivi

2. Ne pas donner un TT préventif chez un malade atteint de TB active

In WHO we trust...

Gestion programmatique : **2011 Update** of WHO guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis

Falzon J et al. ERJ 2011

- Documentation: inclusion des **TDR** avec détection résistance INH/Rifa ou Rifa dans la démarche diagnostique initiale (1^{ers} prélèvements respiratoires)
- Monitoring de la réponse au TT anti-TB: **1ED + culture mensuelle** plutôt que ED seul pour dépistage échec TT
- TT anti-TB: « **back-bone** » **FQ dernière génération** (levofloxacin \geq 750mg/j, Moxifloxacin, gatifloxacin)
- Combinaison proposée: **Pyrazinamide + au moins 4 anti-TB de 2^{ème} ligne**:
 1. FQ
 2. 1 Aminoside injectable (capréomycine, kanamycine, amikacine)
 3. Ethionamide
 4. Cyclosérine ou PAS
- Durée TT: phase d'induction 8 MOIS puis phase consolidation 12 MOIS au moins soit \geq **20 MOIS**
- Privilégier prise en charge **Ambulatoire**

Chirurgie thoracique et TB-MDR/XDR

- Pas d'étude randomisée TT anti-TB + chir *vs* TT anti-TB seul
- Indications à discuter
 - Persistance de crachats ou cultures positives malgré TT anti-TB optimisé
 - Risque élevé de rechutes ou échec de TT (profil de résistances ou données imagerie)
 - Complications: broncheectasies, empyème, hémoptysie
- Bilan pré-op:
 - TDM thoracique: extension ? Guidage résection
 - EFR et scintigraphie ventilation/perfusion: réserve fonctionnelle respiratoire ?
 - Fibroscopie bronchique: atteinte maligne associée ?
 - ECG
 - évaluation nutritionnelle

Aspect légal: injonction thérapeutique

- France: PAS d'injonction d'isolement ou de TT anti-TB
 - Recours hypothétique en situation épidémique (?) Prévention et gestion des menaces sanitaires graves (Article L-3110-1) et des situations d'urgence (Article 18 loi n° 2004-806, JO 11/08/2004)
 - Seul devoir médecin: « alerter sans délai » ARS, y compris en cas de fuite ou refus de prise en charge
- Allemagne: injonction d'isolement
- USA: injonction isolement et TT anti-TB

Controverse: pour ou contre l'injonction thérapeutique et l'usage de méthodes coercitives pour y parvenir

Erequat S et al., Lancet Infect Dis 2011

Cox H et al. Lancet infect Dis 2012

Conclusion

- Augmentation récente incidence aux HCL (effet « front de l'Est » ?)
- Apport de la biologie moléculaire avec séquence rapide (TDR) et semi-rapide (ATBG génotypique)
- Méthode et discipline pour la gestion intra-service
- Stratégie d'interface :
 - Laboratoires Mycobactéries local et CNR Paris
 - Parler aux pharmaciens (ATU)
 - Discuter avec les chirurgiens
- 2^{ème} ligne:
 - Fer de lance FQ
 - Efficacité et tolérance de la 2^{ème} ligne
- Effort dans la durée: adhérence, observance

Remerciements

Infirmières, aides-soignantes, cadres, internes, CCA, PH du SMIT des HCL

SMIT du CHU de Saint Etienne

Pr F. Lucht

Pr P. Berthelot

Inserm U851, Centre d'Infectiologie, Lyon