



**JNI** 15<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Bordeaux  
et l'interrégion Aquitaine § Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014  
Palais des Congrès de Bordeaux

# Place de la chirurgie dans la prise en charge de tuberculoses pulmonaires multi-résistantes (MDR)

**D. Le Dû<sup>1,2</sup>, B. Henry<sup>3</sup>, P. Mordant<sup>4</sup>, G. Mellon<sup>3</sup>,  
N. Métivier<sup>1</sup>, E. Caumes<sup>3</sup>, F. Barthes Le Pimpec<sup>4</sup> et M. Fréchet-Jachym<sup>1</sup>**

1. CH Bligny, Sanatorium, Briis-sous-Forges
2. CHU Raymond Poincaré, Maladies Infectieuses, Garches
3. CHU Pitié-Salpêtrière, Maladies Infectieuses, Paris
4. CHU HEGP, Chirurgie thoracique, Paris



15<sup>es</sup> JNI, Bordeaux  
du 11 au 13 juin 2014

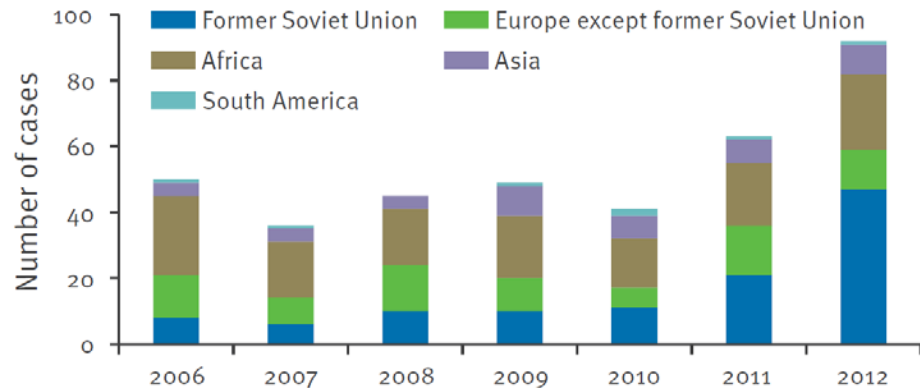


# Contexte épidémiologique

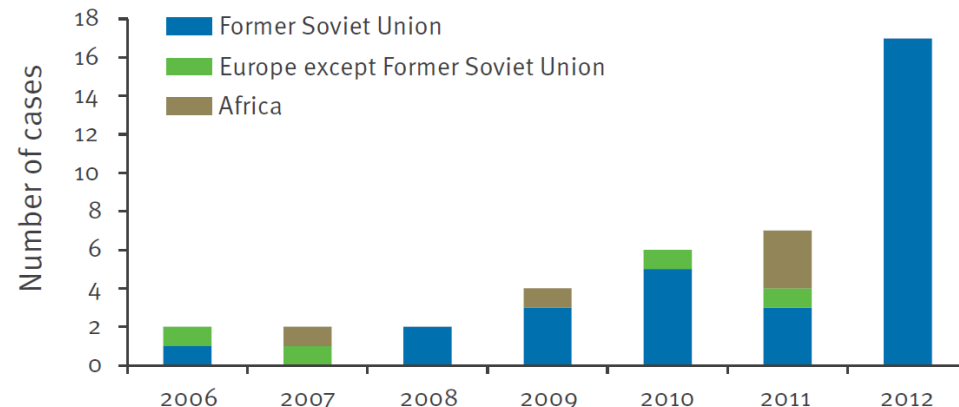
- Définitions : MDR / XDR
- MDR en 2012 :
  - 3.6% des nouveaux cas (Europe Est 20%)
  - 20% des cas déjà traités (Europe Est > 50%)
  - 94 000 malades nécessitant un traitement
    - augmentation de 42% vs 2011)
    - Traitement de seconde ligne débuté : 77 000 (82%)
  - 9.6% of MDR-TB cases have XDR-TB.
- Taux de succès (cohorte 2010) = 48%
  - Reflet d'une mortalité importante et nombreux perdus de vue
  - Taux de succès  $\geq 75\%$  dans 34 pays sur 107

WHO Global Tuberculosis Report 2013

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



Distribution by country of birth of patients with extensively drug-resistant tuberculosis, France, 2006–12 (n=40)



# Recommandations pour la prise en charge des TB MDR/XDR

OMS 2011 <sup>1</sup>	IUATLD 2013 <sup>2</sup>
Phase d'attaque : ≥ 5 molécules efficaces	Pyrazinamide
1/ Fluoroquinolones (MXF, LVF)	Et ≥ 4 molécules efficaces, par ordre de préférence :
2/ Aminoside de réserve (AMK, CAP, KAN)	2/ Groupe 2 (AMK, CAP, KAN)
3/ Pyrazinamide (PZA)	3/ Groupe 3 (MXF, LVF)
4/ Ethionamide (ETH)	4/ Groupe 4 : Ethionamide > cyclosérine > PAS
5/ Puis compléter par cyclosérine (CS) > PAS	
+/- éthambutol (EMB)	+/- éthambutol
+/- Groupe 5	+/- Groupe 5
Durée totale ≥ 20 mois Phase d'attaque ≥ 8 mois	Durée totale ≥ 20 mois Phase d'attaque ≥ 4 mois après négativation crachats
<b>Place de la chirurgie ?</b>	<b>Chirurgie si :</b> -Nombre de molécules efficaces faibles -Atteinte localisée -Réserve respiratoire suffisante

<sup>1</sup> Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur. Respir. J.* 2011; 38:516–528

<sup>2</sup> Caminero JA, ed. *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis*. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013

# Contexte : Pronostic

- Méta-analyse sur MDR-TB de 26 centres (études observationnelles).
- Taux de succès (absence d'échec sous traitement, de rechute, ou de décès) :
  - 4763 MDR TB "simple" : 64% (95% CI 57-72%)
  - 1130 Pre-XDR TB (résistance aminosides) : 56% (95% CI 45-66%),
  - 426 Pre-XDR TB (résistance FQ) : 48% (95% CI 36-60%)
  - 405 XDR TB : 40% (95% CI 27-53%).
- Pour les XDR-TB, Succès associé à :
  - l'utilisation de  $\geq 6$  molécules pendant le traitement d'attaque (OR 4.9, 95% CI 1.4-16.6)
  - l'utilisation de  $\geq 4$  molécules pendant le traitement d'entretien (OR 6.1, 95% CI 1.4-26.3)
  - Taux de succès maximal quand durée traitement d'attaque de 6.6 à 9 mois, et durée traitement d'entretien de 20,1 à 25 mois.

# Objectifs et méthodes

- Objectifs :
  - Décrire les cas de patients porteurs de MDR-TBP ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale après discussion pluridisciplinaire.
  - Evaluer l'impact microbiologique de la chirurgie
  - Evaluer la morbi-mortalité péri-opératoire
- Méthodes :
  - Etude monocentrique rétrospective
  - Patients hospitalisés entre 2011 et 2013
  - Tuberculose pulmonaire MDR ayant bénéficié d'une chirurgie

# Caractéristiques des malades (n=11)

11 patients (environ 10% des patients hospitalisés pour une TB-MDR sur Bligny entre 2011-2013)

<i>Variable continue</i>	<i>médiane (min-max)</i>
<b>Age (ans)</b>	39 (27- 63)
<i>Variables catégorielles</i>	<i>N (%)</i>
<b>Sexe, Homme</b>	<b>10 (91)</b>
<b>Pays de naissance</b>	
Europe de l'Est	11 (100)
Géorgie	9 (82)
Arménie	1 (9)
Azerbaïdjan	1 (9)
<b>Addictions</b>	
Alcool	6 (55)
Tabagisme	9 (82)
Toxicomanie	6 (55)
<b>Diabète</b>	<b>3 (27)</b>

BPCO = 1  
Tabagisme actif  
Lors de la chir  
= 8 (73%)

# Caractéristiques des malades (n=11)

<i>Variables catégorielles</i>	<i>N (%)</i>
<b>Co-infections</b>	
VIH	0
<b>VHC</b>	<b>8 (73)</b>
VHB	0
<b>Tuberculoses pulmonaires</b>	<b>11 (100)</b>
Atteinte parenchymateuse bilatérale	10 (91)
Caverne(s)	8 (73)
Cavernes bilatérales	3 (27)
Atteinte pleurale	6 (55)
Atteinte péricardique	1 (9)
Atteinte extra-thoracique	3 (27)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 disséminée (hépto-splénique, urologique, génital)</li> <li>- 1 laryngée</li> <li>- 1 osseuse et ganglionnaire intra-abdominale</li> </ul>
<i>Variable continue</i>	<i>mediane (min-max)</i>
<b>Durée d'évolution de la tuberculose (ans)</b>	<b>5 (1-20)</b>

Génotypes :  
 - 1B : 50%  
 -3A : 37.5%  
 Cirrhose = 1

Moyenne :  
 9,5 ans

Résistances secondaires = 10 (91%)

# Profils de résistance aux antibiotiques

## Classification, n (%)

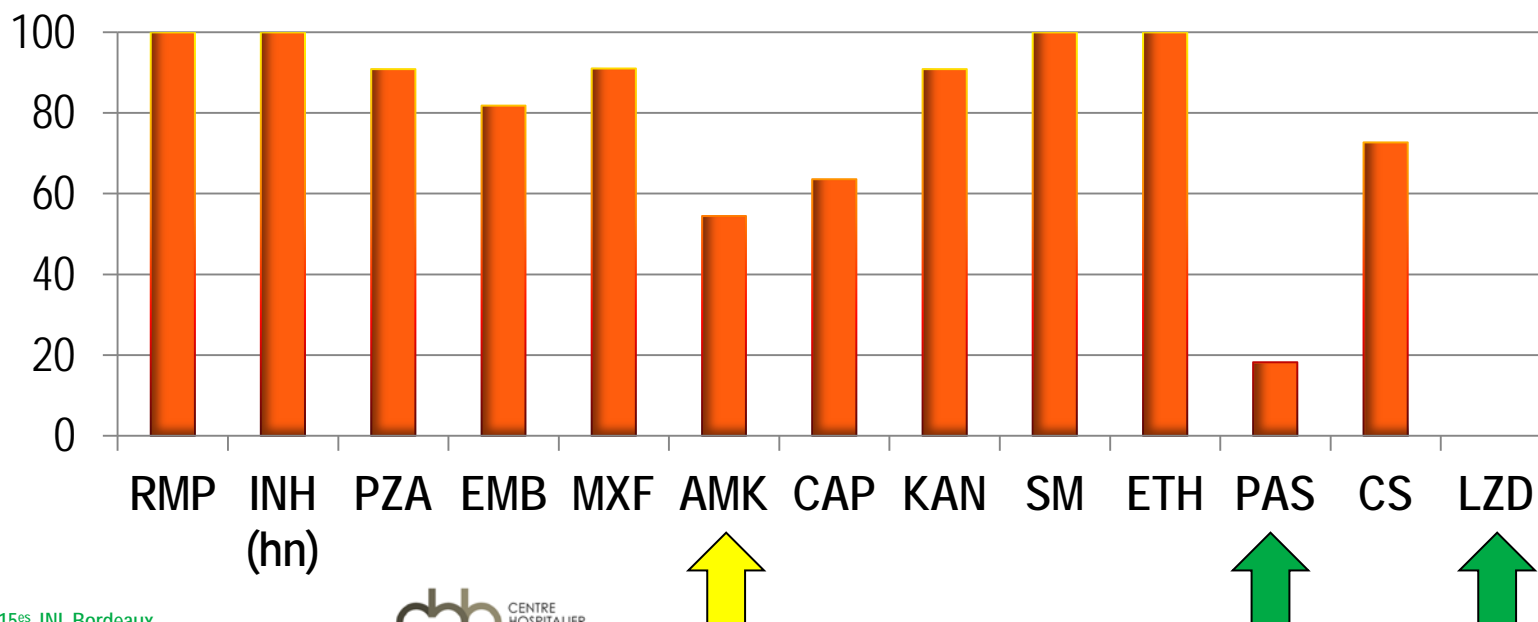
TB MDR "simple"	0 (0)
TB Pré – XDR (R-FQ ou R-Injectable 2 <sup>e</sup> ligne)	2 (18)
TB XDR	9 (82)

**Nombre de résistances associées à RMP/INH** 8 (6-10)

**Nombre de classe avec une molécule sensible** 3 (1-4)

*médiane (min-max)*

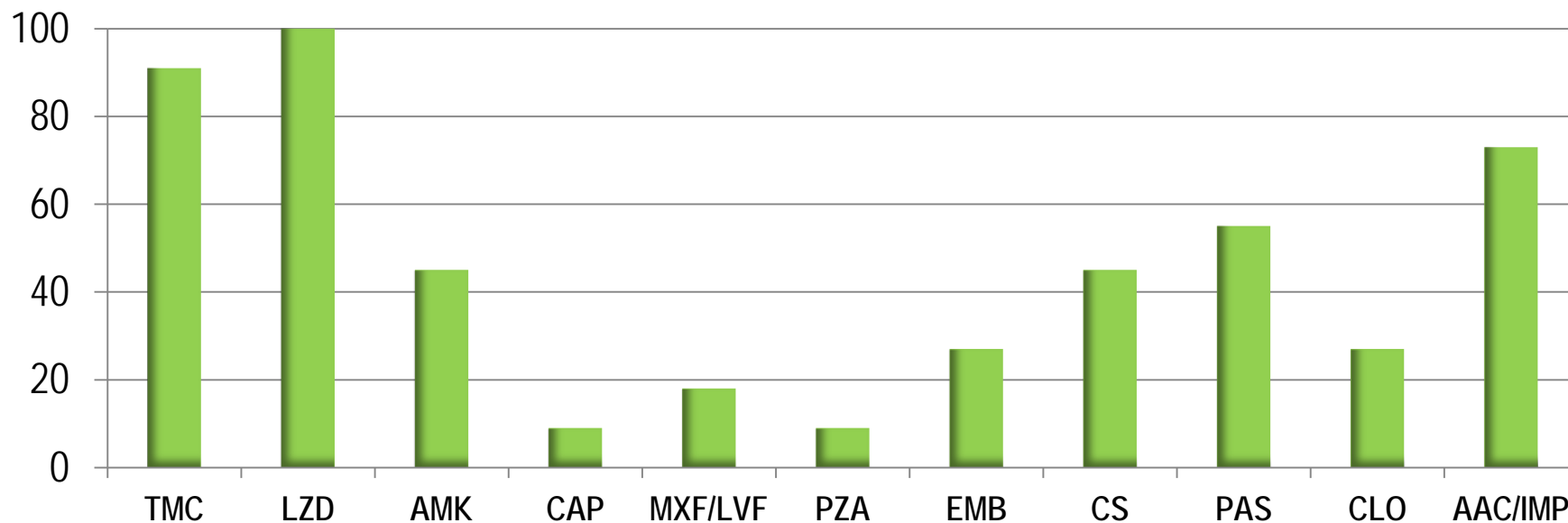
% de patients avec souches résistantes





# Traitements anti-tuberculeux

% de patients traités



Nombre de molécules associées

5 (3 - 6)

# Chirurgie (1)

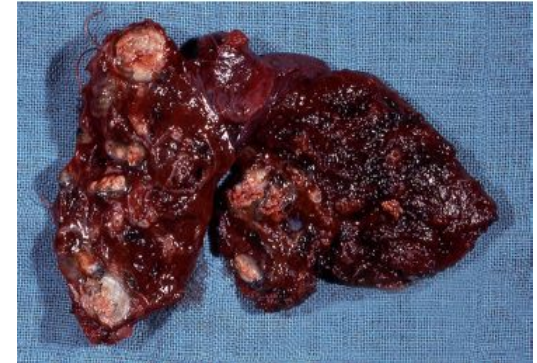
- Bilans pré-opératoires

- GDS, ECG, radiographie pulmonaire, TDM thoracique : 100%
- Explorations respiratoires : Test de marche 7 (64%) ; EFR 3 (27%)
- Echographie cardiaque : 7 (64%)
- Scintigraphie pulmonaire de Perfusion : 5 (45%)

Arguments retenus en faveur de la chirurgie	N (%)
Faiblesse de la combinaison antituberculeuse compte tenu de la polyrésistance	11 (100%)
Caverne(s) et/ou destruction pulmonaire localisée	7 (63%)
Efficacité microbiologique insuffisante (Persistance BK à 3 mois de traitement)	5 (45%)
Complication pleurale (1 pneumothorax avec fistulisation cutanée ; 1 fistule broncho-pleurale)	2 (18%)
Arrêt prématuré des antituberculeux pour intolérances et terrain	2 (18%)
Aggravation radiologique sous traitement	1 (9%)

# Chirurgie (2)

- Type de chirurgie :
  - Lobectomies : 6 (55%) (3 élargies au Nelson).
  - Bilobectomies : 3 (27%)
    - Dont 1 ayant nécessité totalisation pour évolution défavorable
  - Pneumonectomies : 2 (18%)



- Données per-opératoires

- Bactériologie : n=2 (18%) !! : 1 EM+/C+ ; 1 EM-/C- => résultats corrélés aux prélèvements pré-op
- Histologie : n=8 (73%) : granulomes (8), nécrose (7), **BAAR(1)**, fibrose (3). Pas de lésion néoplasique ni autre agent pathogène.

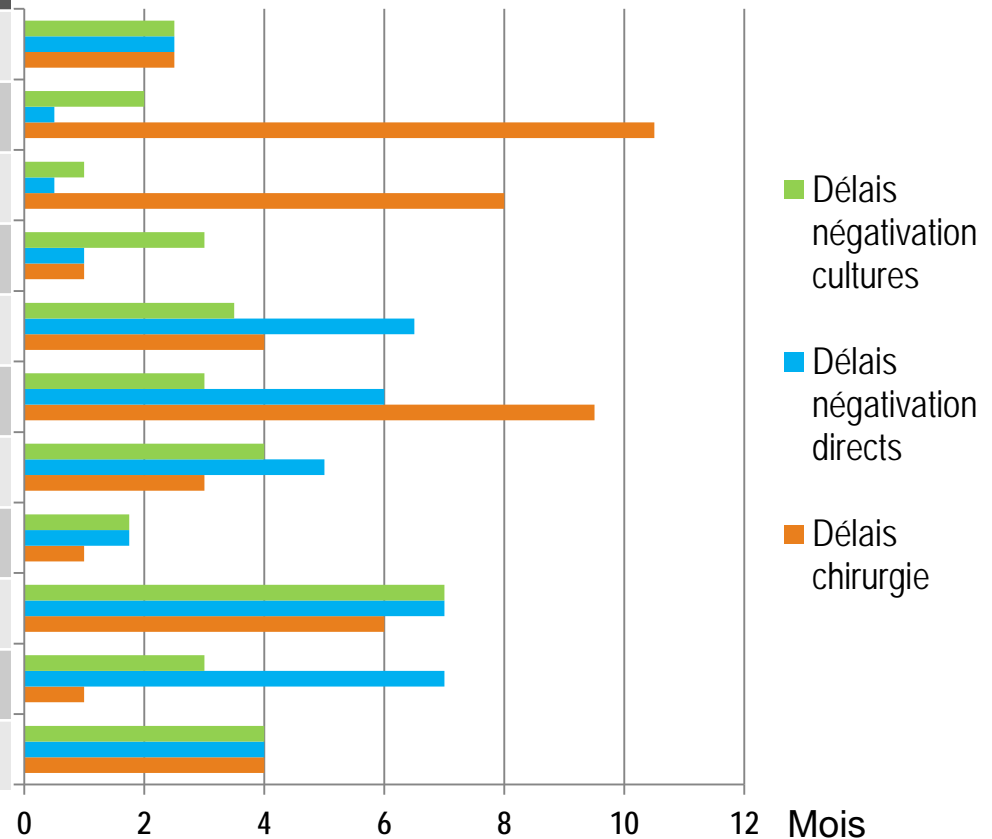


Alors que 6 des 8 patients étaient toujours EM+

# Chirurgie et évolution microbiologique

Délai médian de la chirurgie  
après début antituberculeux = 4 mois (1-10)

Microscope			Culture			Cas
J0	PréC	PostC	J0	PréC	PostC	
100/ch	10/ch	0	+	+	0	11
1/ch	0	0	+	0	0	10
1/ch	0	0	+	0	0	09
100/ch	100/ch	0	+	+	+/-	08
100/ch	1/ch	50/lam	+	0	0	07
100/ch	0	0	+	0	0	06
100/ch	15/ch	10/lam	+	+	0	05
100/ch	100/ch	0	+	+	0	04
100/ch	100/ch	0	+	+	0	03
100/ch	100/ch	100/ch	+	+	+	02
100/ch	10/ch	0	+	+	0	01



La chirurgie a permis la négativation :

- des examens microscopiques de 5 des 8 patients toujours positifs => 62.5% de conversion
- des cultures de 5 des 7 patients toujours positifs => 71.4% de conversion.

# Prise en charge post-opératoire et Complications

- Durée moyenne de séjour en réanimation après la PC était de 16 (5-33) jours
- 7 (64%) patients ont présenté des complications liées à la chirurgie :
  - 0 décès lié à la chirurgie
  - 3 patients (27%) : mise en jeu pronostic vital en post-opératoire :
    1. EP, pleurésie sur fistule broncho-pleurale
    2. Pneumopathie + SDRA à J4 avec intubation
    3. Plaie de l'artère sous-clavière gauche avec ischémie aiguë MSG sur thrombose + AVC isch occipital gauche avec thrombus de l'artère vertébrale gauche + instabilité hémodynamique
  - Complications thoraciques :
    - Atelectasies : 2 (18%) ; 1 Décollement pleural apical et emphysème sous-cutané en rapport avec une bascule du lambeau, traité par kiné et fibro-aspirations ; 1 Pneumothorax ; 1 Caillottage pleural avec déglobulisation ; 1 Abscès cicatrice
  - Complications générales :
    - Difficultés de sevrage des opiacés en post-opératoire : 5 (45%) ; Déséquilibre diabète : 2 (18%)
    - 1 Surdosage en cyclosérine avec délire et cytolyse
- 4 (36%) ont eu un nouveau geste chirurgical :
  - 1 totalisation (pneumonectomie) à 4 mois pour pleurésie d'évolution défavorable sur fistule broncho-pleurale. Totalisation compliquée de candidémie, choc sur tamponnade avec drainage chirurgical, coma.
  - 1 trachéotomie post-SDRA
  - 1 reprise chirurgicale à J2 sur caillottage avec déglobulisation
  - 1 thrombectomie sous-clavière + stent sous-clavier + plastie Artère humérale

# Devenir

- Sur 11 patients :
  - 6 toujours traités dont 5 en hospitalisations
    - (M5 à M20 sur 24 prévus)
  - 2 déclarés guéris à l'issue des AT
    - 1 a reçu 18 mois d'antituberculeux ; pas de rechute à 9 mois de la fin du traitement
    - 1 a reçu 22 mois d'antituberculeux ; pas de rechute à 8 mois de la fin du traitement
  - 1 perdu de vue après 14 mois de traitement sur 24 prévus
  - 2 décès :
    - 1 a reçu 18 mois de traitement sur 24 puis arrêt pour toxicité => décès 3 mois plus tard (cause indéterminée)
    - 1 a reçu 16 mois de traitement sur 24 puis arrêt pour toxicité => décès 2 mois plus tard d'une candidémie sur AEG sévère + symptomatologie neurologique non étiquetée
      - 1ers résultats de l'autopsie (toujours en cours) : probable cancer pulmonaire sur la loge de lobectomie. N'avait pas eu d'anapath sur sa pièce opératoire...

# Discussion

- 1<sup>ère</sup> données sur la chirurgie des TB-MDR en France
- Cohorte non homogène :
  - différents centres, différentes indications, différents délais, différentes atteintes pulm et extra-pulm, différentes charges bactériennes, différentes résistances...
- Recommandations :
  - Nationales inexistantes
  - Adéquation aux recommandations internationales (IUATLD 2013), qui restent néanmoins peu précises

## 35 Articles originaux sur la chirurgie des MDR-TB

Auteur	Année	Nombre de patients	XDR (%)	Pies (%)	Morbidité (%)	Mortalité (%)	Succès (%)
<b>Le Dû</b>	<b>2014</b>	<b>11</b>	<b>82</b>	<b>18</b>	<b>64</b>	<b>0</b>	<b>??</b>
Xie	2013	43	0	19	12	0	93
Vashakidze	2013	<b>75</b>	<b>32</b>	11	9	0	82
Papiashvili	2013	19	0	42	7	5,8	50
Bagheri	2013	15	0	-	-	-	-
Gegia	2012	37	-	-	-	-	78
Man	2012	45	0	0	13	0	83
Yaldiz	2011	13	0	38	23	7.6	92
Shiraisi	2010	61	0	36	3	0	98
Kang	2010	<b>72</b>	<b>36</b>	32	11	1	90
Shiraishi	2009	56	0	39	16	0	98
Dravniece	2009	17	15	29	20	0	<b>47</b>
Orki	2009	55	0	31	<b>29</b>	1.81	94
Park	2009	19	11	5	<b>0</b>	0	79
Mitnick	2008	<b>7</b>	<b>100</b>	14	-	-	-
Kim	2008	60	5	-	-	-	68
Kwon	2008	35	-	40	29	3	89
Wang	2008	56	0	45	25	0	87
Shiraishi	2008	5	5	40	0	0	<b>100</b>
Mohsen	2007	23	0	48	35	4	96
Torun	2007	66	0	61	-	3	83
Somocurcio	2007	121	0	22	23	5	63
Kim	2006	79	0	22	23	1	72
Kir	2006	79	0	54	5	3	95
Naidoo	2005	23	0	74	17	0	96
Takeda	2005	26	0	27	14	3	89
Shiraishi	2004	30	0	40	23	0	93
Chan	2004	130	0	48	-	<b>8</b>	92
Park	2002	49	0	24	16	0	94
Tahaoglu	2001	36	-	-	-	-	89
Chiang	2001	27	0	37	11	4	92
Pomerantz	2001	172	0	47	12	3	98
Sung	1999	27	0	33	26	0	96
Kir	1997	27	0	74	18	0	96
van Leuven	1997	62	0	56	23	2	75
Treasure	1995	19	0	42	9	0	89

Pies=pneumonectomies

Mordant P, et al.  
Chirurgie et tuberculose multi/ultrarésistante :  
une revue de la littérature réhabilite une intervention adjuvante à l'antibiothérapie chez des patients sélectionnés. Revue des Maladies Respiratoires (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mmr.2014.01.014>



# Articles originaux comprenant des patients opérés et non opérés évaluant l'impact pronostique de la chirurgie adjuvante à l'antibiothérapie

Auteur	année	nombre de patients	succès avec chirurgie	succès sans chirurgie	analyse multivariée
Kim	2008	1407	41/60=68%	596/1347=44%	OR=3.87 (IC 1.69–8.88) p<.001
Törün	2007	252	55/66=83%	138/186=71%	ns
Chan	2004	205	99/108=92%	38/54=70%	OR=4.23 (IC 1.28-13.93) p=.02
Tahaoglu	2001	158	32/36=89%	89/122=73%	ns

- ⇒ Biais de sélection qui pourraient favoriser le bras chirurgical
- ⇒ Jamais randomisées
- ⇒ Aspect nutritionnel

Kim DH. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1075-82.

Törün T. The role of surgery and fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:979-85

Chan ED et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1103-9.

Tahaoglu K. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001;345:170-4.

Mordant P, et al. Chirurgie et tuberculose multi/ultrarésistante : une revue de la littérature réhabilite une intervention adjuvante à l'antibiothérapie chez des patients sélectionnés. *Revue des Maladies Respiratoires* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.01.014>.

# Méta-analyse (2013)

## 24 études comparatives (1975-2012) :

- association significative entre chirurgie et succès du traitement
- OR 2.24, IC95% 1.68-2.97
- Meilleure efficacité si plus de résistances

## 23 études non comparatives :

- taux de succès d'un traitement multimodal avec chirurgie  
= 92% (IC95% 88.1-95%) à court terme  
= 87% (IC95% 83-91%) à long terme

*Marrone MT, et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17:6-16.*

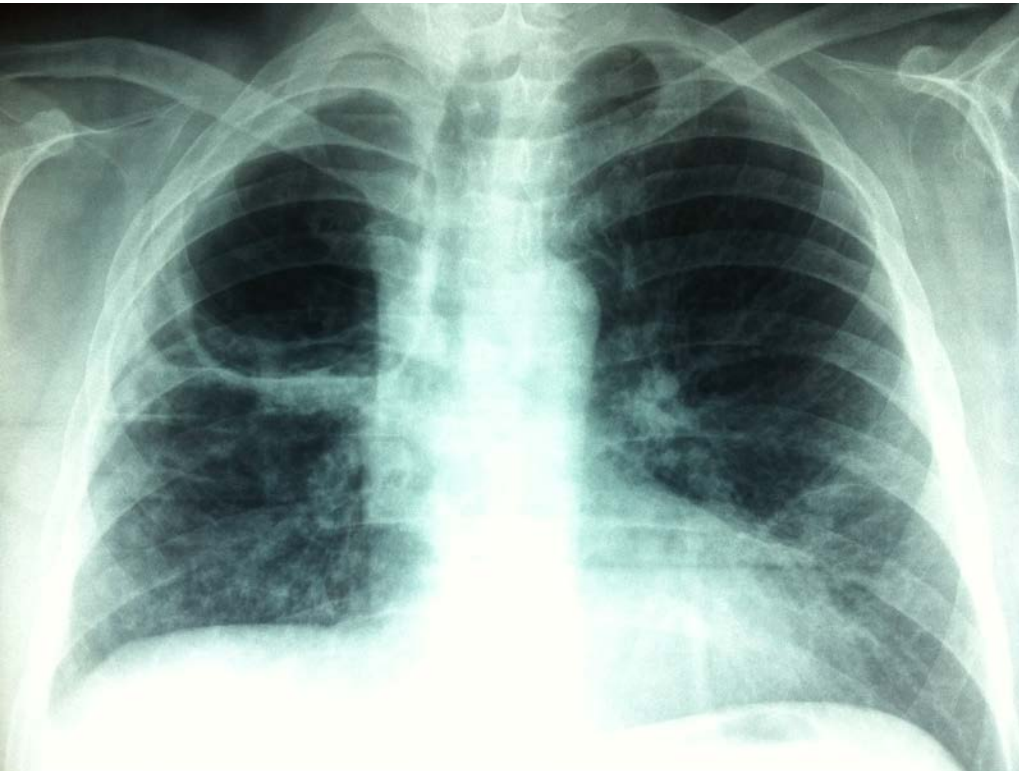
# Place de la chirurgie ?

- Questions posées :

- Bénéfice / risque de la chirurgie => amélioration pronostic ?
- Quand opérer ?

	Chirurgie précoce	Chirurgie retardée
Avantages	Diminuer rapidement l'inoculum  ⇒Diminuer la contagiosité ⇒Diminuer risque de sélection nouvelles résistance Anapath : diagnostic associé ?	Amélioration de l'état nutritionnel et septique Décision fonction de la réponse clinique / microbiologique / radiologique Moindre contagiosité au bloc opératoire Culture sur prélèvements
Inconvénients	Forte contagiosité au bloc opératoire Dénutrition Etat septique	Risque de sélection de résistance Contagiosité prolongée

# Candidat idéal pour une chirurgie



Je vous prie de trouver ci-après le résultat de la lecture au 42ème jour d'incubation de l'antibiogramme effectué sur milieu de Löwenstein-Jensen sur la souche de *Mycobacterium tuberculosis* isolée du prélèvement respiratoire du 1/09/2012 de votre patient ~~XXXXXXXXXX~~ né le ~~XXXX/XXXX/XXXX~~.

Antibiotique (mg/l)	Pourcentage de mutants résistants	Génotype	Interprétation
Isoniazide (0,2) (1)	100 100	<i>katG</i> : S315T <i>inhA</i> : S	R haut niveau
Rifampicine (40)	100	<i>rpoB</i> : S531L	R
Ethambutol (2)	100	<i>embB</i> : M306V	R
Pyrazinamide	1%	<i>pncA</i> : L116R	R
Streptomycine (4)	100		R
Amikacine (40)	100	<i>rrs</i> : A1401G	R
Kanamycine (40)	100	<i>rrs</i> : A1401G	R
Capréomycine (40)	100	<i>rrs</i> : A1401G	R
Ofloxacine (2)	100	<i>gyrA</i> : A90V <i>gyrB</i> : S	R
Moxifloxacine (2)	10	<i>gyrA</i> : A90V <i>gyrB</i> : S	R
Ethionamide (40)	100	<i>ethA</i> : G385D <i>ethR</i> : S <i>inhA</i> : S	R
Linezolid (1)	<10 <sup>-3</sup>		S
P.A.S.(0,5)	100		R
Cyclosérine (30)	100		R

Au total la souche est XDR. Elle apparaît uniquement sensible au linezolid.

# Conclusion

- Chirurgie = Traitement adjuvant utile dans la prise en charge des souches les plus résistantes, surtout si les excavations sont localisées.
- Permet de diminuer fortement la charge bactérienne, et donc la contagiosité et le risque de sélection de mutants résistants.
- Les complications peuvent être sévères. **L'indication chirurgicale doit donc faire l'objet d'une décision personnalisée par groupe d'experts pluridisciplinaire (RCP) pour évaluer le rapport bénéfice-risque.**
- Améliorations possibles de la prise en charge :
  - Analyses per-opératoires
  - Sevrage du tabagisme en pré-opératoire
- Recommandations nationales
- Intérêt d'un registre national de suivi des MDR-TB



# Merci de votre attention !



- **Remerciements :**

- Équipe médicale (A Tournier, B Lemaire, D Szmigiel) et paramédicale du sanatorium.
- Groupe thérapeutique du CNR Mycobactéries, Pitié Salpêtrière (C Bernard, E Cambeau, K Chadelat, B Dautzenberg, V Jarlier, L Raskine, B Rivoire, G Thouvenin, N Veziris).

