



Ministère des affaires sociales et de la santé

Direction Générale de la Santé
Sous-direction de la santé des populations et de la
prévention des maladies chroniques
Bureau des infections par le VIH, les IST, les
Hépatites et la Tuberculose
Personne chargée du dossier :
Thierry Comolet
Tel : 01 40 56 69 29
Mel : thierry.comolet@sante.gouv.fr

Direction Générale de l'Offre de Soins
Sous-direction du pilotage de la
performance des acteurs de l'offre de
soins
Bureau Qualité et sécurité des soins
Personnes chargées du dossier :
Philippe Magne
Sylvie Renard-Dubois
Mel : DGOS-PF2@sante.gouv.fr

La ministre des affaires sociales et de la santé

à

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux
des agences régionales de santé pour attribution
et diffusion

Mesdames et Messieurs les directeurs
d'établissements de santé pour attribution

INSTRUCTION N° DGS/SP2/DGOS/PF2/2017/61 du 22 février 2017 relative aux lignes directrices de la prévention et de la prise en charge de la tuberculose résistante et multi-résistante.

Date d'application : immédiate

NOR : AFSP1705959J

Classement thématique : protection sanitaire

Validée par le CNP, 03 mars 2017 - Visa CNP 2017-25

Catégorie : Mesures d'organisation des services retenues par le ministre pour la mise en œuvre des dispositions dont il s'agit.

Résumé : La présente instruction précise les enjeux et dresse le cadre technique et les conditions nécessaires à la sécurité et à l'efficacité de la prise en charge des patients atteints de tuberculose résistante aux antibiotiques antituberculeux. Elle fait le point des éléments

récents concernant le dépistage rapide, les mesures spécifiques de prévention ainsi que les principes du traitement, de l'accompagnement et du suivi de ces personnes.
Mots-clés : Tuberculose, antibiotique, résistance, isolement, dépistage, diagnostic test génotypique, diagnostic moléculaire, traitement, prévention, prise en charge, suivi thérapeutique, accompagnement à l'observance
Textes de référence : Code de la Santé Publique : Article L3112-1 à L3112-3, Article L3113-1, Article R 3113-2 et R 3113-4, Article D3113-6
Circulaires abrogées : instruction DGS/DU/RI et DGOS/SDPF/PF2 du 7 mai 2013 relative à l'organisation de la prise en charge des patients présentant une tuberculose multi ou ultra résistante en métropole.
Circulaires modifiées :
Annexes : Annexe n°1 Lignes directrices de la prévention de la tuberculose multi-résistante Annexe N°2 Lignes directrices de prise en charge de la tuberculose multi-résistante
Diffusion : Agences régionales de santé pour attribution et diffusion, établissement de santé pour attribution

Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse bien maîtrisée par les dispositifs en place et l'arsenal thérapeutique disponible, avec un nombre de nouveaux cas notifiés qui continue à diminuer légèrement en tendant vers un plateau d'environ cinq mille nouveaux cas de tuberculose déclarés chaque année en France. Cependant l'émergence et l'augmentation des formes résistantes aux antibiotiques posent des défis nouveaux et sérieux en raison des conséquences collectives potentielles de cette maladie : aussi sa prévention, son traitement complet et le suivi adéquat des cas (et de leurs sujets contact) constituent-ils un enjeu collectif important, dépassant les seules questions de soins individuels, et qui doivent à ce titre mobiliser les acteurs de la santé publique.

La présente instruction vise à vous préciser l'état des connaissances ainsi que le cadre de la prise en charge et du suivi des patients atteints de tuberculose résistante aux antibiotiques antituberculeux et les mesures spécifiques de prévention à mettre en œuvre.

1 Définition et importance

La tuberculose à bacilles résistants est une forme de tuberculose grave caractérisée par le fait que les bacilles qui en sont responsables sont devenus insensibles à l'action des médicaments antituberculeux *majeurs* utilisés pour la traiter. La résistance est initialement la conséquence de traitements mal conduits, d'une durée insuffisante ou mal observés¹. Une fois devenus résistants, les bacilles tuberculeux le demeurent et peuvent se transmettre de personne à personne entraînant alors d'emblée une tuberculose résistante chez des personnes n'ayant jamais été traitées auparavant pour cette maladie².

La tuberculose à bacilles multi-résistants (MDR) se caractérise par la présence de souches de bacilles tuberculeux³ résistantes aux deux antibiotiques principaux habituellement utilisés en première intention pour traiter la tuberculose (la rifampicine et l'isoniazide). Une extension

¹ On parle dans cette situation de résistance secondaire : secondaire à une exposition aux médicaments antituberculeux, elle traduit surtout des erreurs dans la prise en charge

² On parle alors de résistance primaire, qui traduit la circulation de la maladie qui s'est transmise à des personnes « naïves » jamais traitées

³ Les bacilles responsables de la tuberculose appartiennent au genre des Mycobactéries ; ce sont les espèces regroupées sous le nom de complexe *Mycobacterium tuberculosis*, qui regroupe principalement *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* et d'autres espèces d'importance moindre

de la résistance impliquant deux autres classes majeures d'antituberculeux de deuxième intention définit un stade plus grave « d'ultra-résistance (XDR) ». Les tuberculoses MDR et XDR entraînent une mortalité beaucoup plus élevée que les formes à bacilles sensibles d'autant que l'étendue de la résistance peut croître par l'acquisition progressive et cumulative de nouvelles résistances, notamment à la suite de traitements mal conduits.

Incidence des tuberculoses multi-résistantes (MDR) en France

Cette forme de tuberculose reste peu fréquente en France – avec environ une centaine de nouveaux cas annuels observés ces dernières années - mais son incidence est en forte augmentation dans le monde. Elle constitue un réel sujet d'inquiétude dans certains pays, principalement en Europe Orientale, en Asie Centrale et en Afrique Australe et il y a vraisemblablement dans le monde plus d'un million de personnes qui sont atteintes.

La très grande majorité des cas actuellement diagnostiqués en France sont des patients nés à l'étranger – beaucoup étant récemment arrivés - ce qui tend à indiquer que sa transmission sur notre territoire demeure limitée. La transmission sur le territoire français doit néanmoins rester un point de vigilance particulier.

2 Recommandations pour la prévention et la prise en charge des tuberculoses MDR

La prise en charge de ces personnes est à la fois spécifique, coûteuse, longue et malaisée, d'autant que ces personnes ont parfois déjà connu un itinéraire de vie et un parcours *thérapeutique* difficile avec des problèmes d'observance. Dans deux avis des 16 et 18 décembre 2014, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a précisé, à la demande de la Direction générale de la santé, les moyens de prévenir ces résistances⁴ et leur transmission et présenté ses recommandations en matière de dépistage et de prise en charge.

Au-delà d'une perspective de soins individuels, les conséquences potentielles des tuberculoses à bacilles multi-résistants constituent une menace collective émergente aussi leur prévention et leur maîtrise concernent-elles particulièrement les ARS qui devront assurer, et suivre attentivement, les conditions locales nécessaires à leur prise en charge adéquate.

2.1 Mesures de prévention primaire.

La prévention de l'apparition des cas de tuberculose multi-résistante dépend principalement de la rapidité du dépistage de toutes les personnes atteintes de tuberculose, de quelque type que ce soit, et surtout de la qualité et de la continuité de leur traitement, qui doit être précoce, adapté et suffisamment prolongé pour être efficace et qu'il faut documenter.

Aussi, par l'action des CLAT (Centres de Lutte Contre la Tuberculose) sous votre responsabilité, vous vous efforcerez d'améliorer l'exhaustivité (i) des notifications des cas de tuberculose notamment en ce qui concerne la notification des antibiogrammes effectués, et surtout (ii) des déclarations des issues de ces traitements, qui restent très insuffisantes. Par le suivi régulier des activités des CLAT, vous resterez attentifs aux cas d'abandons de traitement ainsi qu'aux mesures mises en œuvre pour rechercher ces personnes et pour faciliter l'observance des traitements. Dans cet objectif, certains CLAT peuvent bénéficier d'une autorisation de programme d'éducation thérapeutique pour les patients atteints de tuberculose.

Vous veillerez également à faciliter la mise en œuvre du volet d'accompagnement social qui fait partie intégrante de la prise en charge de nombreux malades tuberculeux afin d'en garantir la continuité et le succès. En effet la tuberculose atteint préférentiellement des

⁴ Haut Conseil de la Santé Publique 2016 «Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge» <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=483>

personnes vulnérables sur le plan social, ayant fréquemment des besoins additionnels importants en termes de logement, de situation familiale, de compréhension du français, de clarification administrative ou des problèmes additionnels de co-morbidité, de nutrition ou de dépendance.

2.2 Mesures de dépistage et de diagnostic de la tuberculose à bacilles multi-résistants:

Un diagnostic plus précoce de la multi-résistance

Pour éviter les diagnostics tardifs de tuberculose –à bacilles sensibles comme à bacilles résistants-, tous les médecins assurant des consultations de premier recours devraient être sensibilisés régulièrement à ce diagnostic ; en particulier à la possibilité de multi-résistance chez les personnes provenant de pays de forte prévalence ou ayant déjà été traitées pour une tuberculose. A cette fin, vous pourrez notamment vous appuyer sur les actions de formation menées dans vos territoires par les principaux acteurs impliqués.

Afin de raccourcir le temps de diagnostic de la multi-résistance, le HCSP a introduit de nouvelles recommandations (cf. Annexe 2) impliquant l'utilisation précoce de tests de biologie moléculaire. Vous veillerez donc à ce que les tests d'amplification génique préconisés soient accessibles dans les principaux centres hospitaliers, ainsi qu'à la diffusion adéquate de l'information concernant ces tests génotypiques et leur disponibilité. Désormais chaque cas de tuberculose identifié par un examen microscopique positif doit pouvoir bénéficier très rapidement d'un test de biologie moléculaire avec au minimum détection d'une mutation de résistance à la rifampicine - puis d'un autre test de confirmation si le premier test est positif - afin de s'assurer qu'il est ou n'est pas multi-résistant. Le premier test génotypique doit être réalisé très rapidement. Il est en effet indispensable de vite savoir, pour chaque cas de tuberculose rencontré, s'il peut bénéficier d'un traitement standard de première ligne, ou s'il relève d'une équipe et d'un environnement hautement spécialisés et d'un traitement individualisé spécifique différent du traitement de première intention.

Des mesures de santé publique à prendre dès le diagnostic

Nous appelons votre vigilance sur les insuffisances observées pour la notification des cas de tuberculose – pourtant obligatoire - qui est loin d'être exhaustive⁵. La notification de toute tuberculose ainsi que son signalement nominatif sans délai à l'ARS (et au CLAT responsable) doivent être assurés conformément aux articles R 3113-2 et R 3113-4, article D3113-6 du Code de la Santé Publique et ce signalement est encore plus impératif en cas de multi-résistance. C'est ce signalement qui permet aux CLAT de déclencher sans retard les mesures de dépistage dans l'entourage du cas lorsqu'elles s'avèrent nécessaires.

Ces enquêtes dans l'entourage des cas sont cruciales en présence d'une tuberculose à bacilles multi-résistants afin d'empêcher la diffusion des souches pathogènes résistantes au sein de la communauté, et doivent être menées par les CLAT malgré les difficultés opérationnelles rencontrées chez les populations précaires et vous vous assurerez de leur effectivité.

Il conviendra également que vous vous assuriez que les CLAT sous votre autorité assurent désormais le suivi prolongé –durant au moins deux ans- des personnes ayant pu être infectées au contact de malades ayant une tuberculose MDR, car il s'agit d'une nouvelle recommandation du HCSP. Les sujets dans l'entourage d'un cas de tuberculose à bacilles multi résistants chez qui il est dépisté une infection latente (ITL) seront informés d'une

⁵ L'exhaustivité de cette notification a été estimée à 73% en 2014 en comparant les données de la déclaration obligatoire avec les informations du PMSI (Girard D, Antoine D, Che D, Epidemiology of pulmonary tuberculosis in France. Can the hospital discharge database be a reliable source of information?, Médecine et maladies infectieuses, Vol 44 - N° 11-12 - décembre 2014, 509-514, Doi : 10.1016/j.medmal.2014.10.002

manière claire, et la pertinence d'un traitement préventif sera systématiquement discutée avec les équipes expertes.

L'identification de cas groupés ou reliés entre eux par une chaîne commune de contamination prend également une importance croissante dans ce contexte de multi-résistance, nécessitant parfois une vision suprarégionale qu'il appartient aux ARS de mettre en place en lien avec les CIRE, en restant vigilantes sur les données épidémiologiques ou de génotypage suggérant des liens ou des filiations entre cas.

2.3 Un parcours de soins à anticiper et à faire respecter

Les malades ayant une tuberculose multi-résistante doivent être pris en charge d'une manière spécifique :

- Ininterrompue et précoce,
- assurée par des équipes multidisciplinaires expertes,
- au sein de filières de soins et d'accompagnement bien définies.

Il vous appartient de structurer ces réseaux de prise en charge et d'en informer les praticiens ainsi que de veiller à la bonne adéquation entre les modes de prise en charge et le stade la maladie.

Cette prise en charge comprend deux phases distinctes successives durant plusieurs mois (jusqu'à 24 mois⁶): (i) une phase initiale, qui correspond souvent à la phase de contagiosité des malades. L'administration d'un traitement adapté à chaque cas et l'application rigoureuse des mesures des précautions complémentaires de type « Air » systématiques individuelles et collectives, doivent alors permettre d'interrompre la transmission, puis (ii) une phase d'entretien et de consolidation du traitement, avec un traitement moins lourd. Cette deuxième phase, d'une durée toujours supérieure à six mois, ne doit habituellement plus se dérouler dans un service aigu/MCO, car la contagiosité est alors contrôlée⁷ et le traitement stabilisé, mais devra toujours permettre, par exemple dans un service de soins de suite, un accompagnement efficace des malades et de garantir l'adhésion au traitement et à sa continuité absolue, tout en réduisant l'impact des effets secondaires des traitements.

Chaque ARS veillera à recenser ou mettre en place des parcours de soins clairement identifiés pour prendre en charge de manière adéquate les malades atteints de tuberculose à bacilles résistants, parcours bien adaptés aux différentes étapes du traitement. Comme précisé par l'instruction DGS/DGOS du 7 mai 2013, chaque ARS doit tenir à jour une liste d'établissements hospitaliers MCO aptes à prendre en charge ces patients, durant la phase initiale de leur traitement, c'est-à-dire permettant l'isolement de tels patients, la réalisation des tests nécessaires à la confirmation du diagnostic et au suivi des patients. Ceci nécessite l'identification préalable et l'analyse de lieux de soins disposant des ressources humaines et des équipements nécessaires⁸. Les ARS devront notamment veiller à ce que les équipes soignantes qui prennent en charge ces malades et initient ou modifient leurs traitements disposent, comme le HCSP le recommande, d'une réelle expertise de ce type de situation dans une approche nécessairement pluridisciplinaire. (cf. annexe 2) Elles veilleront également à ce que ces établissements disposent de protocoles spécifiques d'hygiène respiratoire pour la prise en charge de ces patients dès leur arrivée – avec notamment la mise à disposition de masques de protection individuelle adaptés pour les patients et d'autres pour les personnels- permettant d'assurer un strict isolement notamment vis-à-vis

⁶ Cependant des avancées scientifiques sont encore susceptibles de faire évoluer les standards internationaux de ce traitement. Dans certaines situations de Multi-résistance limitées bien définies par l'Organisation Mondiale de la Santé et l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les maladies respiratoires , un traitement spécifique de neuf mois est efficace http://www.who.int/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf

⁷ Ce qui est attesté par les résultats de deux cultures négatives espacées d'un mois

⁸ Cf avis du HCSP <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=483>

de malades ayant une vulnérabilité accrue à la tuberculose, comme par exemple les immunodéprimés.

En ce qui concerne la phase d'entretien du traitement, plusieurs types d'établissements, d'hébergement et de filières de soins peuvent convenir et être intégrés dans le parcours de soins (cf. Annexe2). Les ARS veilleront à disposer de filières capables au plan technique d'accompagner et de traiter ces patients selon les normes en vigueur, avec une organisation évitant toute interruption de soins et permettant de gérer les flux de ces patients.

Dans la mesure où bon nombre de ces malades n'ont pas la possibilité d'être traités à domicile, ou n'ont pas de domicile propre, des solutions d'hébergement doivent pouvoir être proposées en lien avec les institutions compétentes, en tenant compte des spécificités physiologiques et sociologiques de ces malades et du coût élevé de leurs traitements. Les ARS devront faciliter la fluidité du dispositif et veiller principalement à permettre le maintien d'un continuum de prise en charge : aucune interruption de traitement ne devrait survenir sans l'accord de l'équipe soignante et chaque abandon de traitement devrait être signalé à l'ARS par les équipes responsables de la prise en charge thérapeutique et sociale ou au CLAT afin de tenter de faire adhérer de nouveau chaque patient à son traitement.

Vous veillerez à tenir le ministère informé des éventuelles difficultés rencontrées dans la pratique du terrain pour la mise en œuvre de cette instruction.

Le Directeur général de la Santé

La Directrice générale de l'offre de soins

Signé

Signé

Benoit VALLET

Anne-Marie ARMANTERAS DE SAXCE

Le secrétaire général
des ministères chargés des affaires
sociales

Signé

Pierre RICORDEAU

Annexe 1 La prévention de la tuberculose multi-résistante

1.1 Eviter la survenue de tuberculose multi-résistante due à un non-suivi thérapeutique, grâce à une prise en charge adéquate de chaque cas de tuberculose conforme aux recommandations.

Il est crucial d'empêcher la création de nouveaux cas de tuberculose multi-résistante sur notre territoire par la mise en œuvre de certaines mesures essentielles de bonne pratique. Ces mesures de prévention primaire concernent donc le traitement de toutes les formes de tuberculose, y compris les formes les plus courantes qui sont sensibles aux antituberculeux.

Il est donc essentiel que la prise en charge de première intention de chaque cas de tuberculose de l'adulte à bacilles *sensibles*:

- (i) commence par l'isolement adapté ¹ de toute personne *suspecte* de tuberculose contagieuse jusqu'à ce qu'elle soit jugée non contagieuse par son médecin
- (ii) soit rigoureusement conforme aux recommandations de la HAS ² et notamment débute par la *quadrithérapie* de première intention³,
- (iii) favorise activement l'adhésion du patient au traitement⁴ en recherchant et prenant en compte précocement les obstacles à l'accès aux médicaments⁵ ainsi que les facteurs de risque de non-observance,
- (iv) que son efficacité soit documentée jusqu'à son terme (issue du traitement) et que cette « issue de traitement » soit notifiée avec le concours de l'équipe soignante et du CLAT.

1.2 Limiter au maximum la diffusion des tuberculoses multi-résistantes existantes.

La prévention de la tuberculose dépend principalement du traitement efficace et rapide des cas, surtout des cas contagieux, et c'est le principe de base universel de la maîtrise de cette maladie, multi-résistante ou non. Lorsqu'une personne est atteinte de tuberculose multi ou pauci-résistante, son dépistage le plus précoce possible suivi d'un traitement approprié, adapté et prolongé constituent les interventions principales permettant non seulement de guérir individuellement chaque malade mais aussi de maîtriser collectivement la maladie en jugulant la contagion et en interrompant la chaîne de transmission épidémique interhumaine.⁶

Pour limiter la durée de contagiosité des cas de tuberculose multi-résistante, leur repérage et leur dépistage doivent être aussi précoces que possible. Une vigilance accrue des praticiens doit donc s'exercer envers les personnes les plus à risque, notamment celles en provenance récente de pays où l'incidence de la tuberculose - et de la tuberculose MDR- est très élevée. En effet les délais moyens du diagnostic de la tuberculose sont encore très longs en

¹ Cf recommandation 2013 de précautions complémentaires « Air » de la SF2H ; On veillera à maintenir une cohérence entre les précautions d'isolement prescrites et les démarches d'enquête menées par le CLAT auprès de l'entourage, puisque ces mesures découlent toutes de la contagiosité présumée de la personne malade.

² Guide HAS. Tuberculose active ALD 2007

³ Chez l'adulte « Traitement quotidien de 6 mois en deux phases comprenant : ▶ durant la première phase de 2 mois, l'association de 4 antibiotiques : isoniazide (INH), rifampicine (RMP), pyrazinamide (PZA) et éthambutol (EMB) ; ▶ puis durant la deuxième phase de 4 mois, l'association isoniazide et rifampicine ».

⁴ cf.ch 3.5 du guide Tuberculose active ALD de l'HAS, 2007

⁵ Accès aux médicaments qui peut nécessiter une demande d'ALD, de CMUc, ou d'AME, voire de prise en charge pour soins urgents

⁶ En outre, dans l'entourage d'un cas, le dépistage et le traitement éventuel des infections latentes chez les sujets contact constituent une stratégie complémentaire qui prévient en amont l'apparition de nouveaux cas de même génotype dans une population.

France, preuve que cette maladie est trop souvent ignorée et que certains praticiens ne l'envisagent ou ne la connaissent plus assez. Sa sémiologie mériterait d'être rappelée lors d'actions de formation continue afin de ne pas manquer les occasions de poser un diagnostic précoce et que les dépistages trop tardifs se raréfient.

Une fois le diagnostic de tuberculose maladie posé, il est essentiel que l'équipe soignante puisse définir rapidement si elle est en présence d'une tuberculose MDR ou non, afin de savoir si le traitement de première ligne est approprié, ce qui est le cas dans 97% des tuberculoses qui en France restent sensibles aux antituberculeux. La détermination de la sensibilité aux antibiotiques reposait jusqu'à présent uniquement sur la réalisation d'antibiogrammes après culture du prélèvement, particulièrement longs avec le germe en cause (*Mycobacterium tuberculosis* met plusieurs semaines à se développer sur milieu solide). Cette étape permet de déterminer le choix du traitement le plus approprié.

Pour chaque nouveau cas de tuberculose qui est diagnostiqué par examen bactériologique microscopique ou par culture, une recherche rapide de la résistance aux antituberculeux est désormais disponible et devra systématiquement être mise en œuvre comme le recommande le HCSP par détection sans délai de marqueurs moléculaires de résistance, en sus de la mise en culture qui reste nécessaire.

En l'absence de ce diagnostic précoce de résistance, des personnes ayant une tuberculose à bacilles multi-résistants risqueraient d'être traitées inutilement durant plusieurs semaines avec des médicaments inadaptés et susceptibles de sélectionner des résistances supplémentaires, tout en étant maintenues dans un isolement contraignant et démotivant.

Des mesures de précautions spécifiques contre la transmission aérienne doivent être systématiquement mises en œuvre par les établissements recevant des personnes ayant une tuberculose MDR, notamment pour les lieux de passage et surtout de séjour de ces patients. Il s'agit de mesures de signalisation, d'organisation de la circulation des personnes –circulation qui doivent être aussi limitée que possible- de ventilation des locaux et du port d'équipements de protection individuelle (masques) par les malades contagieux-afin de protéger les personnes vulnérables à leur contact. Il est également indispensable que les personnels de santé et les éventuels visiteurs de tuberculeux contagieux -ou suspects d'être contagieux- portent de manière adéquate des équipements de protection individuelle respiratoire adaptés dans le cadre des précautions « Air ». L'information des patients (et des personnels) sur l'importance et les modalités du port des différents types de masques de même que leur mise à disposition sont impératifs. Ces mesures peuvent également concerner les salles d'attente et salles d'examen en milieu de soins ainsi que les foyers d'hébergement, centres de transit ou d'autres lieux confinés.

Annexe 2 : Les principes de la prise en charge des personnes atteintes de tuberculose à bacilles multi-résistants (MDR)

Une éventualité à évoquer en routine. En cas de suspicion de tuberculose chez une personne, l'attention des équipes soignantes doit systématiquement se porter sur la recherche de facteurs de risque de multi-résistance en analysant :

- (i) les antécédents personnels de tuberculose –surtout si le traitement a été interrompu-
- (ii) les contacts antérieurs avec des personnes atteintes de tuberculose et
- (iii) l'origine géographique du patient et les antécédents d'incarcération à l'étranger. La multi-résistance est présente dans le monde entier mais avec une fréquence élevée ou très élevée dans les pays de l'ex URSS et de l'Afrique Australe

Des mesures systématiques à prendre en termes de précautions d'hygiène respiratoire sans attendre la confirmation du diagnostic. Les précautions d'hygiène standard accompagnées des mesures spécifiques de type « Air », telles que proposées par la SF2H¹, sont à mettre en œuvre immédiatement et rigoureusement vis-à-vis de tout cas suspect de tuberculose -ainsi que tout cas confirmé. Cette mesure ancienne garde toute son actualité. Les protocoles spécifiques de prise en charge des patients tuberculeux et l'agencement des locaux devront autant que possible empêcher les contacts et la proximité entre tout patient suspect de tuberculose et toutes les personnes particulièrement vulnérables à la tuberculose en raison de leur âge ou de leur immunité.

Des tests génotypiques rapides à la recherche de marqueurs de la résistance systématiquement (i) effectués et (ii) confirmés pour permettre un diagnostic précoce.

Chaque fois qu'un diagnostic de tuberculose est posé sur la base d'un examen microscopique ou d'une culture, il devra être procédé sans délai (< ou =72h) à un, ou des tests d'amplification génique sur des prélèvements adéquats permettant de :

- confirmer éventuellement que l'on est en présence d'une mycobactérie à transmission interhumaine, impliquant que soient menées rapidement des investigations dans l'entourage du cas²
- rechercher une mutation prédictive d'une résistance à la rifampicine (au minimum). La présence d'une résistance à la rifampicine doit faire considérer cette souche comme multi-résistante³ jusqu'à preuve du contraire.

Les résultats positifs traduisant une résistance génotypique à la rifampicine seront immédiatement signalés à l'équipe soignante, à l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène à l'ARS, à l'ANSP, au CLAT concerné afin d'adapter le traitement, la prise en charge et le suivi de ces patients ainsi que de leurs contacts.

Chaque fois qu'une mutation prédictive de résistance à la rifampicine⁴ est mise en évidence, elle sera confirmée par la réalisation d'un deuxième test de biologie moléculaire utilisant une technique différente.

Comme le recommande le HCSP, chaque cas de tuberculose MDR⁵ diagnostiquée devra sans tarder faire l'objet de tests de sensibilité à l'ensemble des antituberculeux (tests phénotypique par antibiogramme et test génotypique). Ces tests seront réalisés localement

¹ http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/sfhh/2013_air_gouttelettes.pdf

² C'est à dire un test d'amplification génique montrant que la souche responsable du cas appartient au « complexe *Mycobacterium tuberculosis* » ; en effet les autres mycobactéries –parfois appelées atypiques, ou non-tuberculeuses- n'exposent pas aux mêmes risques de transmission interhumaine

³ La tuberculose multi-résistante (TB MDR) est définie par la présence d'une souche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* résistante à la rifampicine et à l'isoniazide. En pratique la résistance à la rifampicine est le plus souvent associée à une résistance à l'isoniazide

⁴ mutation du gène *rpoB*

⁵ C'est-à-dire résistance, au moins, à l'isoniazide *et* à la rifampicine

selon les possibilités des différents laboratoires de bactériologie et de biologie moléculaire accessibles ; à défaut ils seront assurés par le Centre National de Référence (CNR) des mycobactéries. Chaque souche multi-résistante appartenant au complexe *Mycobacterium tuberculosis* doit être transmise rapidement au CNR des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries⁶ afin que son profil de résistance phénotypique et génotypique soit précisé dans le cadre de la surveillance et/ou d'enquêtes épidémiologiques.

Par ailleurs, en cas de multi-résistance, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande également de réaliser rapidement un test de biologie moléculaire (test de type *Line Probe Assay* (LPA) pour mettre en évidence ou éliminer la présence de marqueurs de résistances préoccupantes supplémentaires impliquant les deux principales classes d'antituberculeux de deuxième ligne, ce qui permettrait d'orienter immédiatement la conduite thérapeutique. Ces tests permettraient de gagner du temps sans toutefois pouvoir remplacer l'étude complète du spectre de sensibilité⁷ par une méthode phénotypique qui doit être assurée dans tous les cas.

Des précautions strictes d'hygiène complémentaires « air » à maintenir durant toute la durée de contagiosité

Les patients chez qui une tuberculose MDR a été diagnostiquée doivent, sauf exception définie par l'équipe soignante, être hospitalisés aussi longtemps qu'il existe un risque qu'ils transmettent leur maladie. Tant qu'ils sont susceptibles d'être contagieux, il convient de les isoler en mettant en œuvre –outre les précautions standard- les précautions d'hygiène complémentaires « air » habituelles⁸ de manière très stricte. Ces patients doivent en particulier être séparés à tout moment des autres personnes ayant des facteurs de vulnérabilité à la tuberculose. En outre des mesures d'isolement concernent également une phase « pré-thérapeutique » rendue souvent nécessaire par le délai requis pour déterminer le spectre complet de résistance. Sauf cas particulier, ces précautions sont à maintenir jusqu'à la négativation des cultures successives de deux séries d'examen d'expectoration (les résultats d'examens directs ou génotypiques ne présageant pas de la viabilité des bacilles).

L'hospitalisation des patients porteurs de TB MDR susceptibles d'être contagieux doit être uniquement effectuée dans les services spécifiquement identifiés par les ARS pour cette mission. Les établissements qui hospitalisent ces patients devront être conformes aux recommandations du HCSP⁹, en ce qui concerne l'adéquation des locaux, l'expertise des personnels et l'existence de protocoles de gestion de ces cas (ventilation des locaux, procédures de transport, séparation des patients vulnérables, signalétique, maîtrise des déplacements et circulations internes pour examen complémentaires et radiologie, coordination avec l'EOH locale, formations au port des protections respiratoires individuelles et expérience du personnel). Lorsqu'un diagnostic de tuberculose MDR est porté dans un établissement qui ne remplit pas les conditions nécessaires à l'hospitalisation d'un tel patient, il est préférable que celui-ci soit transféré dans un établissement adapté, en s'assurant du respect et de la continuité des mesures d'hygiène respiratoire « Air » pendant le transport.

Les implications à terme du diagnostic ainsi que la nécessité des mesures d'hygiène devront sans tarder être expliquées de manière positive à chaque malade, en s'assurant de sa parfaite compréhension, et en apportant des réponses à ses interrogations, le cas échéant en recourant à des interprètes professionnels ou/et des médiateurs.

⁶ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de-referance/Liens-vers-les-sites-des-CNR>

⁷ http://www.cochrane.org/CD010705/INFECTN_rapid-test-genotyper-mtbdrl-testing-resistance-second-line-tb-drugs

⁸ Société Française d'Hygiène Hospitalière : recommandations nationales pour la prévention de la transmission croisée par voie respiratoire Air et Gouttelettes http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/sfh/2013_air_gouttelettes.pdf

⁹ Lignes directrices accessibles à : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=483>

Dans certaines situations de refus irréductible de l'hospitalisation échappant à la négociation, et sous réserve que la situation des sujets contacts au domicile du malade soit rigoureusement prise en compte et que les risques inhérents à leur exposition soient maîtrisés, il pourra être envisagé avec l'équipe soignante de maintenir ces patients à leur domicile tout au long du traitement. Cependant cette décision devrait rester très exceptionnelle en raison des risques d'exposition communautaire qu'elle comporte.

Un traitement complexe et spécialisé qui relève d'un cadre normé et d'équipes spécialisées

Le traitement des tuberculoses MDR doit nécessairement obéir aux principes énoncés par le HCSP¹⁰ pour un bénéfice individuel et collectif ; il n'est pas opportun de s'en éloigner. Il est donc important que les équipes pluridisciplinaires disposant de l'expertise spécifique nécessaire dans ce domaine soient identifiées et coordonnées localement par leur ARS afin de pouvoir orienter précocement les malades vers les lieux les plus adaptés à leur prise en charge. Les possibilités thérapeutiques pour cette maladie sont limitées aussi « faut-il limiter l'usage des antituberculeux récents*¹¹ 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 ». Lorsqu'elle existe, une RCP « mycobactéries » dans le principal établissement compétent localement peut servir de relais pour l'ARS, le CLAT, l'établissement hospitalier et le SSR afin d'optimiser le parcours de soins.

Le traitement médicamenteux doit être autant que possible adapté précisément au spectre de sensibilité des souches en cause et ceci implique une collaboration étroite entre cliniciens et biologistes, y compris ceux du CNR. Les décisions concernant ce traitement devront autant que possible être prises de manière collégiale. Il existe en France, ainsi qu'au niveau européen, un dispositif de conseil thérapeutique spécifique aux TB-MDR, susceptible d'appuyer tout clinicien dans la prise en charge de tels patients et il est fortement recommandé de le consulter pour initier ou modifier un traitement de TB MDR. Ce *Consilium*, ou groupe thérapeutique multidisciplinaire, tient des réunions systématiques régulières à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (avec le CNR), et les praticiens éloignés peuvent y participer par téléphone [01 42 16 20 83] pour discuter collégalement des meilleures options thérapeutiques individualisées en confrontant les aspects cliniques et microbiologiques.

Une exigence particulière de continuité du traitement

Les équipes soignantes devront veiller à maintenir la continuité du traitement tout au long du parcours de soins. L'adhésion d'un patient à son traitement dépend grandement de la qualité de l'accompagnement et de la préparation à l'observance. Elle est très liée à la prise en compte des autres demandes et besoins éventuels des patients : pathologie somatique ou psychiatrique associée, problème de dépendance, précarité sociale etc. Cette continuité absolue nécessite :

- (i) de rechercher l'adhésion de chaque patient aux principes et aux modalités de son traitement, adhésion qui découle d'une bonne compréhension des enjeux et des

¹⁰ Récemment l'OMS a mis à jour ses lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants ; ces dernières recommandations modifient quelque peu la classification des médicaments antituberculeux et reconnaissent l'utilité d'un traitement raccourci (7 antituberculeux, 9-12 mois) pour les tuberculoses pulmonaires MDR dans certaines conditions définies avec précision (absence de résistance aux quinolones et aux injectables/aminosides). <https://www.google.fr/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=TB+MDR+latest+guidelines+short+course>

¹¹ C'est le cas en particulier du delamanide et de la bedaquiline qui sont à réserver aux formes les plus fortement résistantes cf *note d'information DGS/PP2/2016/76 du 15 mars 2016 relative au traitement de la tuberculose multirésistante par les antituberculeux Sirturo® 100mg comprimé, Granupas® 4g granulés gastro-résistants, Delyba® 50 mg comprimé pelliculé associés à d'autres médicaments*

échéances par le patient et est très liée à la qualité de la communication avec l'équipe soignante. Beaucoup de malades ne maîtrisant pas bien la langue française, les explications simples patientes et répétées, ainsi que le recours à des traducteurs-interprètes professionnels sont souvent nécessaires à la qualité de cette communication.

- (ii) de réaliser un suivi très rigoureux de l'observance du traitement, au besoin en mettant en place un traitement directement, ou indirectement supervisé (DOT, ou *Directly Observed Therapy*) avec un suivi individualisé des patients ; un bilan est à assurer au minimum mensuellement et un suivi semestriel après guérison est recommandé. Cette supervision du traitement doit s'appliquer également durant toutes les phases d'hospitalisation.
- (iii) une anticipation, une information et un dépistage proactif et précoce des éventuels effets indésirables du traitement. A cette fin l'utilisation de documents multilingues imagés ou d'autres médias (audiovisuels, applications pour téléphone portable) est à développer
- (iv) une approche pluridisciplinaire de la prise en charge avec une forte coordination entre les différents acteurs impliqués (personnel administratif, équipes soignantes spécialistes de la prise en charge de la tuberculose, microbiologistes, éventuellement chirurgiens, équipe opérationnelle d'hygiène, pharmaciens, psychiatres, médecins des centres de lutte antituberculeuse, équipes mobiles de soins, équipes de transport, travailleurs sociaux, ONG, traducteurs formés ...)
- (v) l'identification précoce de filières complètes de traitement couvrant les différentes phases du traitement : phase initiale (adaptation thérapeutique, contagiosité, injections) et d'entretien (entretien de la motivation du patient, solutions de logement et de prise en charge sociale éventuelle)

Une gestion spécifique des sujets ayant été au contact proche de tuberculeux MDR

La tuberculose MDR étant transmissible par voie aérienne dans les mêmes conditions qu'une tuberculose à bacille sensible, une attention particulière doit être portée aux contacts¹² des sujets malades susceptibles d'avoir été infectés durablement par ces pathogènes résistants. A l'issue de l'enquête d'entourage menée par le CLAT dans l'entourage d'un tuberculeux MDR, les personnes ayant contracté une Infection tuberculeuse (latente) présumée secondaire à ce cas index MDR feront l'objet d'un enregistrement spécifique et d'un suivi clinique longitudinal prolongé documenté durant au moins deux années, coordonnés par le CLAT du lieu de domicile du patient index. Ces données seront transmises à l'ARS/ANSP. Ces personnes devront être clairement informées de leur situation et du risque potentiel de déclencher secondairement une tuberculose elle-même multi-résistante y compris au-delà des deux années de suivi. Une décision éventuelle de traiter préventivement ces infections latentes à bacilles résistants, notamment chez le jeune enfant, ne sera prise qu'en liaison avec un service expérimenté dans la prise en charge des tuberculoses résistantes et un groupe d'experts après évaluation du rapport bénéfice/risque.

L'orientation des patients dans les structures de soins

La prise en charge de cette maladie passe par des phases successives qu'il convient de planifier et d'enchaîner sans interruption afin d'optimiser les moyens mis en œuvre et de faciliter le succès du traitement.

Après la phase initiale du traitement- souvent plus prolongée que pour une tuberculose sensible- les malades présentant une tuberculose multi-résistante ne sont plus susceptibles de transmettre la maladie tant qu'ils poursuivent leur traitement. Il n'y a donc plus de contrainte d'isolement concernant leur hébergement. Cet hébergement doit rendre possible l'accès à l'équipe soignante –en particulier lorsque des produits injectables sont administrés- et ne doit pas favoriser les contacts avec des personnes immunodéprimées. Il reste essentiel

¹² « contact » au sens de la transmission par voie aérienne c'est-à-dire les personnes qui ont partagé un espace fermé durant un temps cumulé suffisant avec le cas lorsque/si ce dernier était contagieux

que ces malades disposent d'un hébergement convenable, afin de ne pas majorer leur risque d'abandon de traitement.

Pour les patients sans domicile fixe, éventualité très fréquente, il conviendra d'exploiter les opportunités d'hébergement localement identifiées au préalable par l'ARS. Quelques établissements de SSR de pneumologie, dont les locaux sont adaptés et le personnel formé à recevoir ces malades, peuvent constituer une alternative pour ces patients traités durant plusieurs mois, en veillant précocement avec l'ARS à la prise charge financière des molécules onéreuses qui font toujours partie du traitement médicamenteux

En cas de refus de soins ou de refus des mesures d'hygiène respiratoire et d'isolement, c'est le plus souvent la répétition, de manière patiente et convaincante, des explications sur le bien-fondé de ces mesures auprès du malade réticent qui constitue la mesure la plus efficace, même si elle nécessite beaucoup de temps et d'empathie de la part des équipes soignantes. En cas de blocage complet de l'attitude d'un patient, l'ARS pourra envisager, en lien avec l'équipe soignante et la préfecture, de mettre en route des mesures destinées à conforter l'autorité des recommandations médicales, voire de mettre en œuvre une procédure d'injonction d'isolement, toujours proportionnée aux risques¹³, en cas de réel danger de contamination menaçante, en lien avec le ministère chargé de la santé et les autorités judiciaires. En aucun cas cependant un traitement ne peut être imposé à une malade tuberculeux contre son gré, en dehors d'un contexte psychiatrique bien défini.

¹³ En s'appuyant par exemple sur le Code Général des Collectivités Territoriales, notamment les articles L.2212-2 et 2215-1 relatifs aux pouvoirs de police municipale applicables aux accidents naturels et leurs conséquences (dont les maladies épidémiques ou contagieuses). Le Préfet peut également fonder son action dans ce domaine en s'appuyant sur la législation relative aux menaces sanitaires graves (Code de la Santé Publique L 3131-1) avec une procédure plus lourde adaptée à des risques sévères avérés.