

AVIS

relatif aux lignes directrices du diagnostic de la tuberculose à bacilles résistants

16 et 18 décembre 2014

Le HCSP a reçu de la Direction générale de la santé le 21 novembre 2012 une saisine relative aux lignes directrices de la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants et le 24 juin 2013 une saisine relative à la place des tests de diagnostic de biologie moléculaire (notamment le test automatisé Cepheid Xpert® MTB/RIF) dans la stratégie diagnostique de la tuberculose.

Il est demandé au HCSP « de proposer à la lumière des tendances épidémiologiques, des recommandations concernant le diagnostic des tuberculoses à germes résistants ».

L'argumentaire de cet avis est développé dans le rapport joint.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que :

- La tuberculose multirésistante (TB MDR) est définie par la présence d'une souche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* résistante à la rifampicine et à l'isoniazide.
- La tuberculose ultra-résistante (TB XDR pour « Extensively drug resistance ») est définie par la présence d'une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones et à au moins un des trois antituberculeux injectables de deuxième ligne (amikacine, capréomycine, kanamycine).
- Toute prise en charge de tuberculose (confirmée ou suspectée) impose la réalisation d'un interrogatoire recherchant systématiquement des facteurs de risque de TB MDR : origine du patient (Inde, ex-Russie), antécédent personnel de traitement antituberculeux, antécédent de traitement antituberculeux dans l'entourage du patient, contagé avec un patient ayant une tuberculose MDR.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les éléments suivants

- La tuberculose multirésistante (TB MDR) touche environ 450 000 personnes dans le monde par an et représente environ 5 % de l'ensemble des cas [1]. En France, le nombre de souches MDR reçues au CNR-MyRMA était de **83 en 2013** dont **22 XDR** [2].
- Le diagnostic et la prise en charge des TB MDR sont des processus complexes et nécessitent l'organisation d'une filière de soins bien définie et coordonnée au plan régional et national.
- La prévention est un point essentiel pour éviter la genèse de nouveaux cas de tuberculose MDR. Elle passe par la prise en charge optimale des tuberculoses « sensibles » et par le dépistage des personnes contacts de tuberculose MDR par les Centres de lutte antituberculeuse (Clat) pour les sujets susceptibles de bénéficier du système de soins territorial.

En conséquence, le HCSP recommande que

- Tout nouveau patient pour lequel les prélèvements ont un résultat d'examen microscopique positif (M⁺), ou pour lequel l'examen microscopique est négatif mais la culture positive, bénéficie :
 - a) **d'un test moléculaire** confirmant qu'il s'agit bien d'une mycobactérie du complexe tuberculosis (PCR *M. tuberculosis* complex) **et**
 - b) **d'une recherche de mutations du gène *rpoB* conférant la résistance à la rifampicine.** Cette recherche peut être utilement couplée à la recherche de mutations conférant la résistance à l'isoniazide [3-5]. Le résultat de ces tests doit pouvoir être disponible dans un délai maximal de 72 heures.
- Lorsqu'une mutation prédictive de résistance à la rifampicine est détectée, éventuellement associée à une mutation conférant la résistance à l'isoniazide, **cette mutation soit confirmée par une autre technique moléculaire** (si la première technique a été appliquée directement sur un prélèvement, appliquer de préférence la deuxième technique sur un autre prélèvement si celui-ci peut être obtenu).
- Pour les cas détectés MDR, leur sensibilité (génotypique et phénotypique) soit déterminée vis-à-vis de l'ensemble des antituberculeux disponibles afin de choisir sur des bases rationnelles le traitement qui leur sera donné.
- Si le laboratoire d'origine n'a pas la capacité d'effectuer intégralement ces tests génotypiques et phénotypiques, il contacte le laboratoire de bactériologie spécialisé en mycobactériologie du centre hospitalier universitaire le plus proche afin que celui-ci puisse les effectuer dans les délais recommandés ou le cas échéant le CNR-MyRMA.
- En cas de résistance détectée par méthode moléculaire ou phénotypique, **la souche soit adressée sans délai au Centre national de référence (CNR-MyRMA)** chargé de réaliser les tests complémentaires (résistance à l'ensemble des antituberculeux, génotypage...) et de conserver les souches XDR (autorisation spécifique).
- Une évaluation médico-économique plus poussée devrait être effectuée sur cette stratégie de prise en charge diagnostique de la TB MDR.

La CSSP a tenu séance le 16 décembre 2014 : 11 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 18 décembre 2014 : 8 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

[1] Global tuberculosis report 2013. Geneva, WHO, 2013, 289 pages.

Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf (consulté le 24/09/2014).

[2] Bernard C, *et al.* A surge of MDR and XDR tuberculosis in France among patients born in the Former Soviet Union. *Euro Surveill* 2013; 18(33).

Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20555> (consulté le 24/09/2014).

[3] Drobniowski F, *et al.* Rapid diagnostics of tuberculosis and drug resistance in the industrialized world: clinical and public health benefits and barriers to implementation. *BMC Med.* 2013; 11: 190.

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3765611/> (consulté le 24/09/2014).

[4] World Health Organization: WHO Global Tuberculosis Report 2012. WHO document WHO/HTM/TB/2012.6. Geneva, Switzerland: WHO; 2012.

Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf (consulté le 24/09/2014).

[5] World Health Organization: Policy Statement: Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF system. Geneva, Switzerland: WHO; 2011. 2011.

Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78139/1/9789242501544_fre.pdf?ua=1 (consulté le 24/09/2014).

Avis produit par la Commission spécialisée Sécurité des patients et la Commission spécialisée Maladies transmissibles

Les 16 et 18 décembre 2014

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr