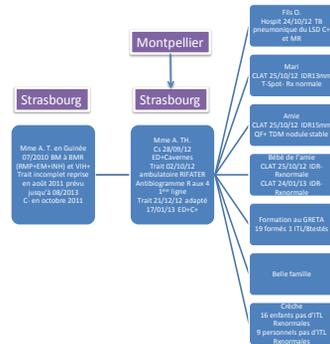


Que faire pour les sujets contact de tuberculoses à bacilles multi-résistants ? Rappel sur les propositions du groupe de travail du réseau des CLAT

P. Fraisse
6 juin 2013
Réunion du réseau national des CLAT, Paris

Le puzzle de la famille

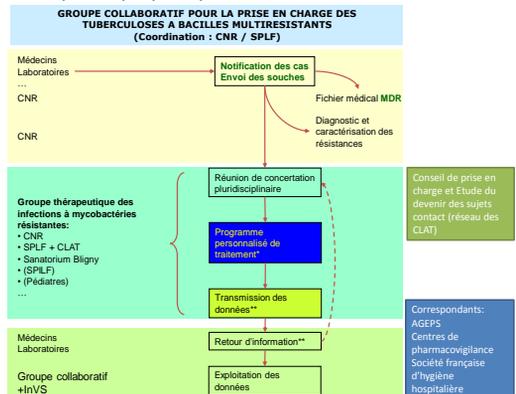


20 mai 2008

Suivi des sujets contact des cas de TB à BMR

P. Fraisse, F. Bonnaud, D Valeyre, Ch Poirier, G Dacremont, J Cadranet, L Lemarié

Le dispositif proposé par le réseau des CLAT en 2008



Déroulement (cf protocole général)

1. Anticipation
 - a. Si probabilité de résistance
 - b. Détermination mutations de résistances si ED+
 - c. Si mutations non faisables prévenir le CI et les SC et génotype sur culture
2. Procédure standard
 - a. Visite d'entourage
 - b. Détermination des sujets à suivre
 - c. Vérification couverture sociale
 - d. Information en collectivité
 - e. Tests immunologiques, Cs et radios
 - f. Demande des résultats de l'antibiogramme

Déroulement spécifique

- Dès connaissance des résistances
 - Demande d'avis auprès de la cellule de conseil thérapeutique du CNR/SPLF
 - Peut-on traiter les ITL ? Hors grossesse
 - Comment traiter les ITL ? (pyrazinamide-éthambutol ou pyrazinamide-quinolone +/- aminoside, pas de monothérapie)
 - Comment traiter les cas secondaires ?
 - Génotypage des bacilles du cas index (comparaison avec des cas secondaires)
- Information des sujets contact (balance bénéfique/risque, effets indésirables)
- Supervision si traitement ?
- Suivi précis médo-social des sujets contact
- Exploitation des données

Problématique

- Le cas index
 - Définitions
 - Pronostic
 - Contraintes du traitement (risque d'extension des résistances)
 - Contagion prolongée
 - Problèmes sociaux, linguistiques
- Les institutions
 - Hygiène
 - Durée d'hospitalisation, coût
 - Dispensation des antibiotiques (chirurgie)
 - Pharmacovigilance
 - Comparaison génotypique des souches
- Les sujets contact
 - Vecteur de transmission universel (air)
 - Traitement des ITL (durée, effets indésirables, inobservance) ?

Quels sujets contact?

- La transmission est la même que pour les bacille sensibles
- Même périmètre d'entourage, suivi plus long?
- Information du sujet contact pour l'après-suivi
- La question des collectivités (d'enfants)
- Les personnes sans domicile

... quel traitement pour les ITL?

- Aucun essai prospectif randomisé
- Les médicaments disponibles
- Leur utilisation et limites dans des cas particuliers (enfants, femme enceinte)

Revue de la littérature

- 907 références potentielles
- 32 article sélectionnés
- Seulement 3 de qualité suffisante, dont 2 portaient sur la même cohorte...

Fraser A et al. Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:19-23

- 6901 références potentielles
- 20 article sélectionnés

Langendam MW, Tiemersma EW, van der Werf MJ, Sandgren A (2013) Adverse Events in Healthy Individuals and MDR-TB Contacts Treated with Anti-Tuberculosis Drugs Potentially Effective for Preventing Development of MDR-TB: A Systematic Review. *PLoS ONE* 8(1): e53599. doi:10.1371/journal.pone.0053599

Quels antibiotiques?

- Les mêmes que pour traiter les tuberculoses à BMR
- Avec des risques
 - Inobservance
 - Intolérance
 - Extension des résistances
- Utilisables : éthambutol, pyrazinamide, fluoroquinolone
- Éducation thérapeutique indispensable, supervision

Etudes de toxicités

	Effets majeurs	% et Raisons de l'arrêt
Pyrazinamide + éthambutol	0	12 arrêts Troubles digestifs Trouble visuel Transaminases
Pyrazinamide + lévofloxacine ou ofloxacine	0	Troubles digestifs Hyperuricémie Troubles nerveux Transaminases Dermato Musculosquelettiques
Levofloxacine	0	Troubles digestifs Céphalées Purpura (1)
Moxifloxacine	1	Troubles digestifs Troubles nerveux Cardiaques Cutanés

Langendam MW, Tiemersma EW, van der Werf MJ, Sandgren A (2013) Adverse Events in Healthy Individuals and MDR-TB Contacts Treated with Anti-Tuberculosis Drugs Potentially Effective for Preventing Development of MDR-TB: A Systematic Review. *PLoS ONE* 8(1): e53599. doi:10.1371/journal.pone.0053599

Chez les enfants...

TABLE 3. Drugs Used to Treat MDR-TB and MDR-LTBI in Pediatric Patients in NYC, 1995–2003

Drugs Used	Active MDR-TB Cases (n = 20)	Latent MDR-TB Infections (n = 51)
Average number	4.4	3
Range ^a	1–9	2–7
	No. patients, n (%)	
Pyrazinamide	17 (85)	27 (53)
Ethambutol	10 (50)	20 (39)
Cycloserine	16 (80)	34 (67)
Ethionamide	13 (65)	25 (49)
Quinolone ^b	14 (60)	35 (69)
Para-aminosalicylic acid	4 (20)	2 (4)
Capreomycin	4 (20)	0 (0)
Amikacin	4 (20)	0 (0)
Streptomycin	3 (15)	0 (0)
Other ^c	2 (10)	0 (0)

^aOne patient was started on only 1 drug before dying; the chart was unavailable.
^bQuinolone agents included ofloxacin, gatifloxacin, and levofloxacin.
^cIncluded linezolid, imipenem and γ -interferon.

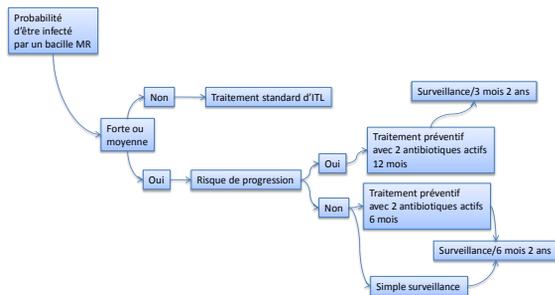
Foia K et al. Management of Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infections in New York City From 1995 to 2003. The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 27, Number 10, October 2008; 907-12

Données de la littérature

Auteur	Définition des cas index	Définition des contacts	Définition des ITL	Définition des tuberculoses secondaires	Traitements d'ITL	Effets indésirables
Noron 2004	Résistances: rifampicine, INH, éthambutol, isoniazide	Sous-traitement (16 sujets traités)	Positivité de l'IDR	Critères et nombre NP	Ofloxacine (400 mg) et pyrazinamide (1500 mg) pour 6 mois	Description: vertiges (1), troubles intestinaux (1), hépatite (1), pneumo (1), arthralgie (1), nez (1), toux (1), vertiges (2) Avail de traitement: 14/24 (forte médiane 3 mois) Délais: 0
Papierstein 2002	Résistances: INH, rifampicine, éthambutol, isoniazide	1200 sujets contact (17 traités)	IDR ≥ 15 mm (sans positivité pré-échantillon*)	Peu de tuberculose secondaire	Isoniazide (300 à 700 mg/j) et pyrazinamide (15 à 17 mg/kg/j)	Description: 1121 cas au moins un effet indésirable. Appareil locomoteur (14), système nerveux central (8), digestifs (1), dermatologique (1), hépatomégalie (8), élévation des transaminases (5). Avail de traitement: 12/12 (forte médiane 12 jours) Délais: 0
Schaaf 2002	Résistances: INH, rifampicine et/autres	Enfant de moins de 5 ans sous le même toit (11 traités)	Traitements pré-échantillon d'ITL ou IDR ≥ 15 mm	15 cas de tuberculose secondaire	Isoniazide forte dose, pyrazinamide, éthambutol, rifampicine	Description: troubles digestifs (7), toux éthionamide
Younissian 2005	-	Sujets en contact étroit (12 personnes traitées)	-	Peu de tuberculose secondaire	Pyrazinamide 20 à 25 mg/kg/j et éthambutol 12 à 10 mg/kg/j pour 6 mois	Description: 0 hépatomégalie (TA > 4x), érythème noueux médiane de 6 mois dont 2 avec érythème digestif, 1 troubles digestif. Avail de traitement: 2/2 personnes Délais: 0
Bertram 2010	BMR (isoniazide et rifampicine + / autres)	Sujets contact enfants et adultes (10 ITL)	?	-	Traitements adaptés aux résistances des cas index	0 tuberculose secondaire

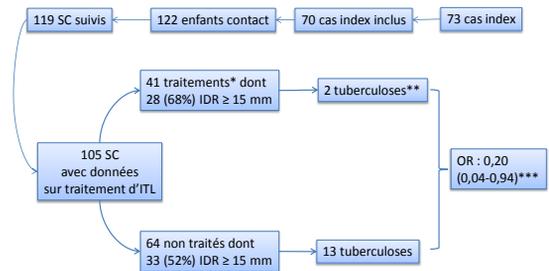
La recommandation des CDC

Villanaro MR et al. Management of Persons Exposed to Multidrug-Resistant Tuberculosis. CDC, MMWR 1992, 41 (RR-11), 59-71



Etude de Schaaf et al

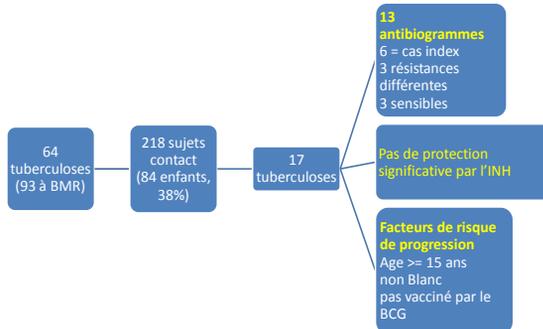
Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesseling PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. Pediatrics 2002; 109: 765-71



* Traitements individualisés selon les antibiogrammes des cas index : INH forte dose (37), pyrazinamide (35), éthambutol (39), éthionamide (32) x 5 jours/7 pendant 6 mois
 ** 0 tuberculose / 29 enfants ayant reçu un traitement d'ITL concordant avec l'antibiogramme des bacilles de leur cas index contre 6 / 28 avec traitement discordant (p<0,01).
 *** suivi 30 mois

Etude rétrospective de Kristski et al

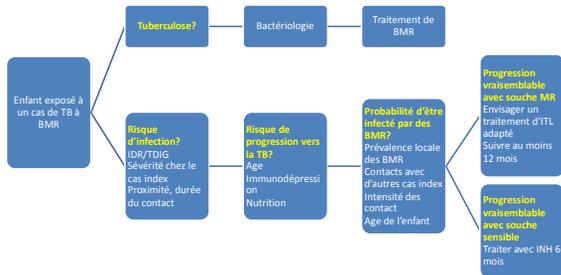
Kristki AL et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:331-5



Les recommandations existantes

	Surveillance simple	Traitement spécifique
Royaume Uni	+	
OMS	+	
Afrique du Sud		+ (INH forte dose)
Groupe de réflexion DELPHI		+ (pyrazinamide-ciprofloxacine)
CDC/ATS/IDSA		+ 2 antibiotiques actifs
USA (pédiatres)		Avis spécialisé

Algorithme proposé pour les enfants



Seddon JA et al. Management of children exposed to multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Lancet Infect Dis 2012;12: 469–79

La ressource

- Groupe multidisciplinaire « thérapeutique des infections à mycobactéries difficiles à traiter» d'aide à la prise en charge thérapeutique des tuberculoses multi-résistantes adossé au CNR - MyRMA (tel : 01 42 16 20 83 - cnrmyctb@psl.aphp.fr)
- Et les interactions dans le réseau des CLAT