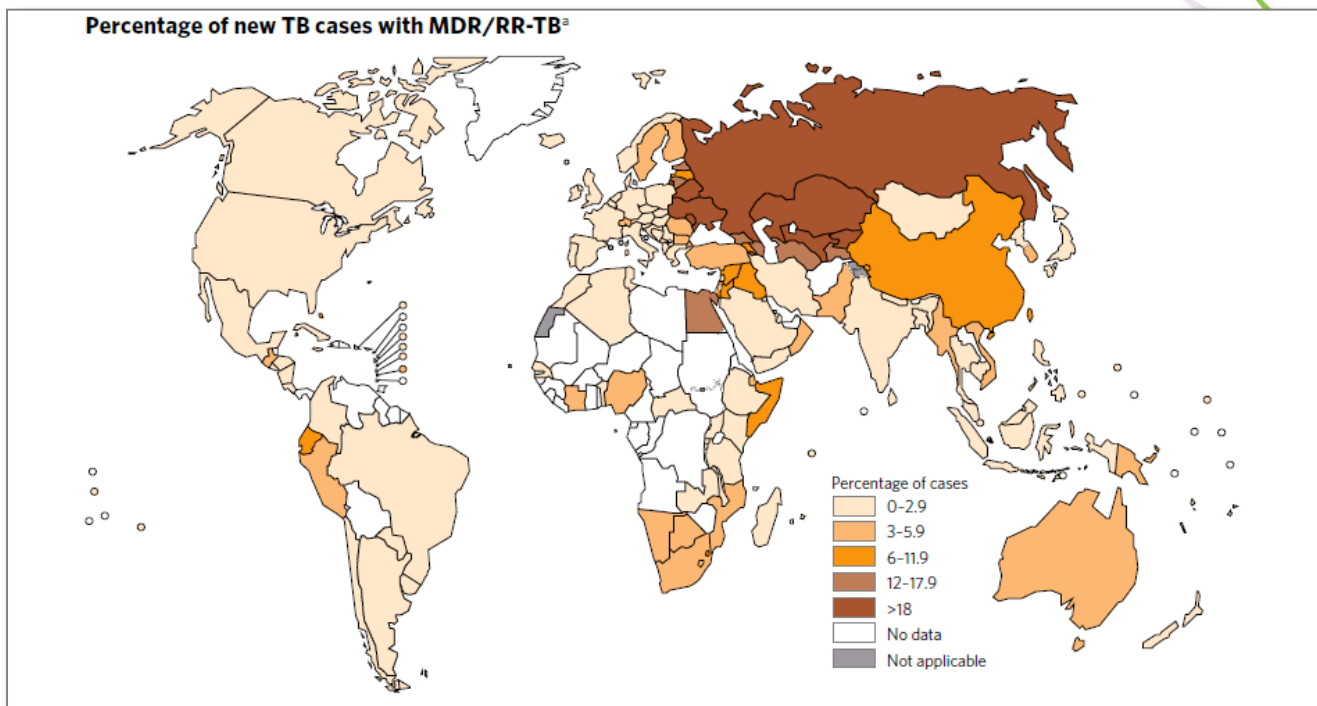


Lettre d'Information

sur l'infectiologie, l'organisation du bon usage des anti-infectieux et l'hygiène



Pourcentage de nouveaux cas de MDR-TB dans le monde en 2015. WHO, Global Tuberculosis Report 2016

SOMMAIRE

Heuristique du Bon Usage des Antibiotiques. P Etienne, PM Roger

2

Evolution de la conformité de l'antibiothérapie des infections urinaires communautaires à *Escherichia coli* multi-sensible en ville : place de l'antibiogramme ciblé ? N Weiss, H Amrane, A François, PM Roger, E Denis, S Liguori, B Comte, M Vassallo, P Hoffmann, V Blanc and the Réso Infectio PACA-Est

5

Epidémiologie des candidémies de 2014 à 2015 au CHU de Nice. Qu'en est-il des résistances aux antifongiques ? L Hasseine, S Segard, M Gari-Toussaint

7

La tuberculose multirésistante : actualités en 2017. F Vandenbos, M Vassallo

8

Heuristique du Bon Usage des Antibiotiques

¹Patricia Etienne, ²Pierre-Marie Roger

¹CLAT, CHU de Nice, ²Infectiologie, CHU de Nice

Les plans antibiotiques successifs visent à réduire les prescriptions de ces molécules [1], mais leur efficacité est limitée : après une baisse initiale, la consommation d'antibiotiques a augmenté de 5,6% de 2010 à 2015 [2]. Et l'augmentation de l'incidence des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques, notamment au sein des entérobactéries [3], continue d'être observée.


Les référents antibiotiques, promus par décret en 2013, sont chargés de déployer les recommandations émises par les tutelles [4]. Des canevas d'audits et de référentiels sont mis à disposition par les sociétés savantes, puis sont requis pour la valorisation de l'Indice Composite du Bon Usage des Antibiotiques, élément de la certification des établissements de santé [5].

Utilisant une méthodologie éprouvée d'« audit de réévaluation antibiotique » au sein d'un établissement [6], nous avons été confrontés à un motif de prescription assumé : « toux ». L'audit avait en effet été préparé avec les prescripteurs, les modalités de justification et de réévaluation précisées, et les dates d'audit annoncées [7]. Cette prescription d'amoxicilline pour toux n'a pas fait l'objet de modification lors de la réévaluation à 48 heures, et encore moins à un arrêt puisque le patient toussait toujours. Ce qui doit nous interpeller dans cet exemple, c'est que la ré-évaluation ne peut être menée puisqu'elle intervient *a posteriori* de la négociation conflictuelle intime du prescripteur. Cette négociation terminée, il devient très difficile de « détricoter » le motif de prescription. C'est sans doute le même mécanisme en cause lors des antibiothérapies

probabilistes sans hypothèse diagnostique, comme le suggèrent les comptes rendus hospitaliers ainsi libellés : « Devant la découverte d'une CRP augmentée, la patiente a été traitée par Augmentin, ce qui a permis une normalisation du syndrome infectieux... ». Dans ces exemples, le prescripteur a « perdu la liberté de s'abstenir » [8], rapprochant le mésusage antibiotique des modèles de conduites addictives. Le philosophe Jon Elster s'est consacré à la formalisation de comportements irrationnels observables empiriquement et a proposé une explication par un « renversement des préférences » : les individus n'agissent pas contre ce qu'ils estiment préférable, mais ils changent d'avis parfois quelques millisecondes avant le déclenchement de l'action. Ce renversement des préférences peut être dû au fait que des biens éloignés dans le temps (ici, la résistance aux antibiotiques) pèsent moins que ceux proches dans le temps (là, le risque-supposé- pour le patient) [9].

Il est nécessaire de considérer ces mécanismes intimes, autant que les références à un processus schématisé « idéal-typique » [10] qui anticipe une logique linéaire allant de l'hypothèse diagnostique à la prescription. Cette logique correspond à une forme de rétrécissement, et au sein de laquelle seule la « réévaluation antibiotique » fait sens. On s'exonère des conditions de réalisation.

Dans l'analyse actuelle de la problématique du mésusage antibiotique, tout se passe comme si, au sein du colloque singulier médecin-patient, le prescripteur, de sa plume dés-abusée et dés-informée,



bascule du côté obscur du mésusage. Ce même prescripteur qui resterait imperméable à la menace de l'antibiorésistance. Un cercle vicieux se met alors en place face à la persistance du mésusage antibiotique, restant incompréhensible aux experts, qui en conséquence multiplient les outils didactiques et les contrôles [11]. L'inflation des règles est fondée sur l'idée que le bon usage antibiotique est prévisible et linéaire et qu'on peut l'encadrer par des règles et des indicateurs [12]. C'est le « bon usage » qui sert de mesure à toute chose.

Ces manifestations d'insuffisance amènent à repenser les termes du débat. Il s'agit de rechercher une autre méthode : nous proposons de partir de l'objet et non pas de l'objectif. Définir l'objet est la première étape : non pas l'antibiotique (objet inerte), non pas le bon usage antibiotique (discours idéalisé), non pas le mésusage antibiotique (discours négativiste). L'objet est l'usage antibiotique, c'est-à-dire l'interaction singulière entre le patient et le prescripteur dans un environnement (matériel, technique, humain) marqué par sa variabilité. Cette interaction patient – prescripteur est d'une complexité supérieure à la seule prescription antibiotique, évoluant par ailleurs dans un parcours réel, *i.e.* un chemin clinique aléatoire [13]. Dans les orientations ministérielles, prescripteurs et patients sont abordés séparément [11] alors qu'il s'agit de considérer les enjeux de leur relation.

Il ne s'agit pas de savoir quel est le « bon » ou le « mauvais » usage, mais de comprendre comment il se réalise, les dysfonctionnements étant souvent invisibles aux acteurs. Il faut aussi insister sur les difficultés « périphériques » du complexe patient – prescripteur que sont les contraintes économiques, politiques et sociales (dont les risques médico-légaux et le

lobbying pharmaceutique). De fait, s'interroger sur la résultante de l'usage antibiotique ne peut se faire sans une mise en cause au moins partielle du système social et médico-économique. En creux de ces éléments extérieurs au complexe patient – prescripteur poussant à l'usage antibiotique, la formation médicale insuffisante ne peut le réduire. Dans la formation médicale continue, les recommandations émises verticalement apparaissent comme une fin en soi, enlevant la liberté de jugement nécessaire à la meilleure gestion d'un chemin clinique incertain. Ainsi, les règles de prescriptions devraient être vécues comme des ressources (et non pas comme une fin), mais leur manque de relief et de densité en font des outils inopérants.

L'approche heuristique (méthode de résolution des problèmes), ici proposée est une ethnographie, *i.e.* une méthode d'enquête de l'anthropologie dont l'objet est l'étude descriptive et analytique sur le terrain de l'usage antibiotique. Le travail du référent antibiotique ne peut s'entendre sans une immersion complète dans le terrain accompagné d'un regard anthropologique, respectant les principes et valeurs des acteurs, qu'ils soient populaires ou scientifiques, individuels ou collectifs. Sa mission ne peut pas se réduire au confort d'une activité de conseil agissant ponctuellement sur la prise en charge du patient. Le référent antibiotique doit aussi (et surtout !) penser son mode d'exercice en mettant en œuvre la transversalité, agissant sur le couple patient – prescripteur autant que sur son environnement, aux frontières de la microbiologie, de la pharmacologie, de la prévention et de l'hygiène. Nous avons observé 2 exemples concrets de modifications de comportement issues de cette immersion dans la transversalité : (i) l'adoption rapide et définitive de la daptomycine en lieu

et place de la vancomycine, malgré 30 ans d'utilisation assidue, par des orthopédistes car cela leur permettait de s'affranchir de demander une voie veineuse centrale aux anesthésistes, et (ii) la simplification de l'antibioprophylaxie avant chirurgie urologique au contact de l'urine colonisée, du fait de l'opportunité de ne pas déprogrammer un acte opératoire. Bien plus, seule l'immersion sur le terrain de l'usage antibiotique permet d'observer, à l'heure de la chirurgie ambulatoire, que bien des prescriptions sont faites avant la sortie du patient, et les ordonnances données à celui-ci par les secrétaires, de manière invisible aux acteurs médicaux eux-mêmes. De même, la nécessité d'immersion dans le terrain pour les référents les rend inopérants en médecine de ville, où se prescrivent 90% des antibiotiques, puisqu'ils œuvrent à partir des établissements de santé.

Enfin l'absence d'investissement citoyen de cette problématique est remarquable. Aucune manifestation au son de « Touche pas à mon rhume ! » ne vient battre le plancher. Or, c'est lorsque la conscience collective s'empare d'un problème que celui-ci se traduit par des conséquences sociales d'abord, économiques, politiques et juridiques ensuite. « Il ne suffit pas de savoir, il faut savoir collectivement » [14]. En l'état, la science médicale constate l'existence de la multirésistance des bactéries aux antibiotiques, mais elle est impuissante à l'enrayer.

Nous proposons une journée multidisciplinaire visant à utiliser les outils conceptuels des sciences sociales pour une problématique médicale.

Bibliographie

1. Ministère des affaires sociales et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Disponible sur : <http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/>. (Consulté le 15/10/2017)

2. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015, Janvier 2017. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/188a6b5cf9cde90848ae9e3419bc3d3f.pdf (consulté le 03/10/2017)
3. INVS. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin - Résultats 2013. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire ; 2015.
4. Décret n° 2013-841 du 20 septembre 2013 modifiant les dispositions relatives à la commission médicale d'établissement et aux transformations des établissements publics de santé et à la politique du médicament dans les établissements de santé
5. HAS. Indicateurs de qualité et de sécurité des soins. Thème infection associée aux soins (IAS). Mars 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_grille_de_recueil_icatb_2.pdf (consulté le 05/10/2017)
6. EPP Réévaluation de l'antibiothérapie à 48h-72h Méthodologie régionale Pays de la Loire Disponible sur https://library.uniosante.fr/00/00/23/000023982959dde4a9aba7d85d051a2d3aa0bc8c/epp_48h_methodo_regio_nv4.pdf (consulté la 15/09/2017)
7. Etienne P, Bardagi L, Lebrun C. Audit de réévaluation antibiotique en SSR. INFOH. Juil 2015 N°3: 7-8. Disponible sur <http://www.chu-nice.fr/infroh/infroh3.pdf> (consulté le 10/09/2017)
8. Fouquet P., Réflexions cliniques et thérapeutiques sur l'alcoolisme. *Évolution psychiatrique*. 1951; 11:231-51.
9. Elster J., Agir contre soi: la faiblesse de volonté. Paris: Odile Jacob, 2011
10. Weber M., Essai sur l'objectivité scientifique dans les sciences et la politique sociales, *Essais sur la théorie de la science*. Paris, Librairie Plon, 1965
11. Comité Interministériel pour la Santé. 1ère réunion du comité interministériel pour la santé : maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. 13 grandes mesures interministérielles, 40 actions. 17 novembre 2016. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/img/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf (consulté le 05/11/2017)
12. Morel C. Les dérives de l'intelligence collective. *Les grands dossiers des Sciences Humaines*. 2017;36:30-33
13. Etienne P, Roger PM, Brofferio P, Labate C, Blanc V, Tiger F, Négrin N, Léotard S Antimicrobial stewardship program and quality of antibiotics prescriptions. *Med Mal Infect*. 2011;41:608-12
14. Ulrich Beck., *La société du risque, Sur la voie d'une autre modernité*, Paris, Flammarion coll Champs Essais, 2008

Evolution de la conformité de l'antibiothérapie des infections urinaires communautaires à *Escherichia coli* multi-sensible en ville : place de l'antibiogramme ciblé ?

N.Weiss¹, H. Amrane², A. François², P.M. Roger³, E. Denis⁴, S. Liguori⁵, B. Comte², M. Vassallo¹, P. Hoffmann⁶, V. Blanc⁵ et le Réso Infectio PACA-Est

¹Service de Médecine interne et Maladies Infectieuses, CH Cannes, ²Laboratoire Bioestérel, Mandelieu la Napoule, ³Service de Maladies Infectieuses, CHU Nice, ⁴Service de Médecine Interne, CH d'Antibes, ⁵Service de Biologie, CH d'Antibes, ⁶Service d'Urologie, Clinique du Vert Galant, Tremblay-en-France

Nous avons évalué l'impact d'un antibiogramme (ATBg) ciblé avec prestation de conseil sur la conformité de l'antibiothérapie des infections urinaires communautaires de l'adulte (IUC) à *Escherichia coli* multi-sensible (*E. coli* multi-S) en ville.

Matériels et Méthodes

Nous avons mené une étude de type avant-après. L'étude pré-interventionnelle (EP), menée sur une semaine en 2015 avec un réseau de laboratoires de ville, a évalué la conformité de l'antibiothérapie des IUC à *E. coli* multi-S par rapport aux recommandations nationales (RN). L'étude interventionnelle (EI) menée sur une semaine en 2016, consistait à rendre un ATBg ciblé assorti d'une prestation de conseil basée sur les RN et figurant sur le Compte Rendu de laboratoire, en place de l'ATBg standard, sur les ECBU positifs à *E. coli* multi-S. Cet ATBg ciblé proposait 5 antibiotiques pour les femmes (amoxicilline, cotrimoxazole, fosfomycine, pivmecillinam, nitrofurantoïne) et 2 pour les hommes (cotrimoxazole, ofloxacine) avec un

tableau d'aide à la prescription reprenant les RN. Nous avons évalué la conformité (indication, molécule, dose, durée) des prescriptions des médecins traitants (MT) avant et après la mise en place de l'ATBg ciblé, par rapport aux RN.

Résultats

Au cours de l'EI, 101 patients ont été inclus (âge moyen 62 ans, 81% de femmes) contre 85 (âge moyen 54 ans, 81% de femmes) lors de l'EP. Les 100 MT participants de l'EI (84 lors de l'EP) ont diagnostiqué 48% de cystites simples (60% dans l'EP), 17% de cystites à risques de complications (7% dans l'EP), 3% de cystites récidivantes (5% dans l'EP), 14% de pyélonéphrites aiguës simples (6% dans l'EP), 15% d'infections urinaires masculines (IUM) (18% dans l'EP) et 4% de colonisation (4% dans l'EP). Les prescriptions n'étaient pas conformes dans 57/101 cas (56%) lors de l'EI et 40/85 cas (47%) lors de l'EP : la conformité de l'antibiothérapie avant et après la mise en place de l'ATBg ciblé n'était pas significativement différente ($p=0,202$). Dans l'EI, une antibiothérapie était

prescrite dans 88 cas (85 dans l'EP), probabiliste à 98% (60% dans l'EP), réévaluée dans 25% des cas (40% dans l'EP) ; il n'existait pas de lien entre réévaluation et conformité du traitement (p=0,376).

Dans l'EI, pour le sous-groupe « Cystites à risque, Pyélonéphrites et IUM » le traitement n'était pas conforme dans 71%, 79% et 93% respectivement, la durée n'était pas adaptée dans 46% des cas et la réévaluation à J7 était faite dans 35%, 36% et 53% des cas respectivement.

Discussion et Conclusion

Dans notre étude, l'ATBg ciblé avec prestation de conseil n'a pas amélioré l'antibiothérapie des IUC en ville. Les traitements étaient majoritairement probabilistes et les réévaluations, peu nombreuses, ne respectaient pas les RN malgré leur mise à disposition avec l'ATBg. Une implémentation sur une période plus longue pourrait permettre aux MT de s'approprier les outils proposés.

Tableau 1 : Comparaison des groupes de patients de l'EP, en fonction de la conformité du traitement de l'infection urinaire

EP	Conforme, n (%)	Non conforme, n (%)	Total, n (%)	p, analyse univariée
Caractéristiques de la population	n=45 (53)	n=40 (47)	85	
Age (moyenne+/- DS)	55 +/-18	53 +/- 18	54+/- 18	0,669
Sexe ratio (Homme/Femme)	0,1	0,43	0,23	0,024
Grossesse	0	2	2 (2,4)	0,22
Insuffisance rénale	1	0	1 (1,2)	>0,999
Immunodépression	0	0	0	-
Anomalie fonctionnelle urinaire	1	0	1 (1,2)	>0,999
Classification clinique	n=45 (53)	n=40 (47)	85	
Bactériurie asymptomatique	0	4	4 (4,7)	0,045
Cystites simples	33	22	55 (64,7)	0,112
Cystites à risque de complication	5	1	6 (7,0)	0,207
Pyélonéphrites aiguës simples	3	2	5 (5,9)	>0,999
Infections urinaires masculines	4	11	15 (17,6)	0,044
Conduite du traitement	n=45 (53)	n=40 (47)	85	
Traitement probabiliste	27	24	51 (60)	>0,999
Traitement non probabilistes	18	16	34 (40)	>0,999
Durée de traitement (Jours)	4,6 +/-5,5	7,6 +/- 4,2	6 +/-5	<0,001
Usage du céfixime	1	14	15 (17,6)	<0,001
Usage de la fosfomycine	25	2	27 (31,8)	<0,001
Usage des fluoroquinolones	9	9	18 (21,2)	>0,999

Tableau 2 : Comparaison des groupes de patients de l'EI, en fonction de la conformité du traitement de l'infection urinaire.

EI	Conforme n (%)	Non conforme n (%)	Total n (%)	p
Caractéristiques de la population	n= 44 (44)	n=57 (56)	101	
Age (moyenne+/- DS)	61+/-20	63+/-20	62+/- 20	
Sexe féminin	42	40	82 (81)	<0.001
Sexe masculin	2	17	19 (19)	
Immunodépression	2	0	2 (2)	0.187
Anomalie organique ou fonctionnelle urinaire	0	2	2 (2)	0.503
Insuffisance rénale sévère	0	0	0	-
Classification clinique	n=44 (44)	n=57 (56)	101	
Bactériurie asymptomatique	4	0	4 (4)	0.033
Cystites simples	30	18	48 (48)	<0.001
Cystites à risque de complication	5	12	17 (17)	0.197
Cystite récidivante	1	2	3 (3)	>0.999
Pyélonéphrites aiguës simples	3	11	14 (14)	0.087
IUM avec troubles vésico-prostatiques	1	14	15 (15)	0.002
Conduite du traitement	n=40 (45.5)	n=48 (54.5)	88	
Traitement probabiliste	39	47	86 (98)	>0.999
Céfixime	1	8	9 (10)	0.035
Fosfomycine	30	7	37 (42)	>0.999
Fluoroquinolones	4	18	22 (25)	0.003

Epidémiologie des candidémies de 2014 à 2015 au CHU de Nice. Qu'en est-il des résistances aux antifongiques ?

Lilia Hasseine, Stéphane Segard, Martine Gari-Toussaint

Service de Parasitologie-Mycologie, Hôpital de l'Archet, CHU de Nice

Les candidoses invasives sont à l'origine d'une mortalité qui varie de 30 à 40% [1-3]. Un retard à l'instauration du traitement supérieur à 48 h entraîne une augmentation du risque de décès de 30% [4]. La durée moyenne de séjour d'un patient avec une candidémie est augmentée de 10 jours [5] et *Candida albicans* reste l'espèce la plus souvent isolée, dans 50 à 70% des cas selon les études [6].

Matériel et Méthodes

102 patients inclus présentant au moins une hémoculture positive en mycologie du 1er Janvier 2014 au 31 Décembre 2015 avec les CMI (E-test®) associées (amphotéricine B, caspofungine, voriconazole, fluconazole)

- 39 patients en 2014
- 63 patients en 2015

Résultats

On note une prédominance de *Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Candida parapsilosis*, avec respectivement 39 cas (38%), 23 cas (22%) et 21 cas (20%).

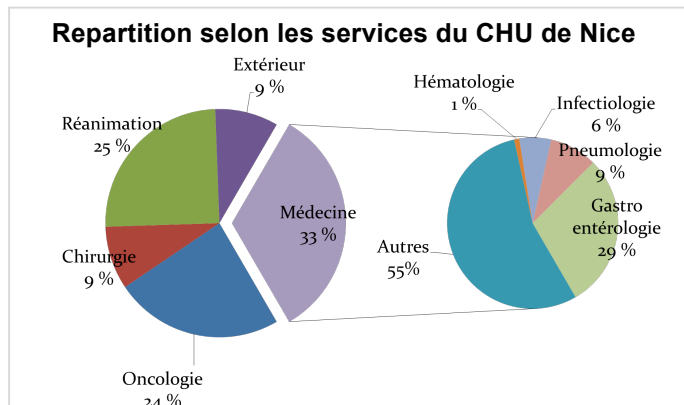
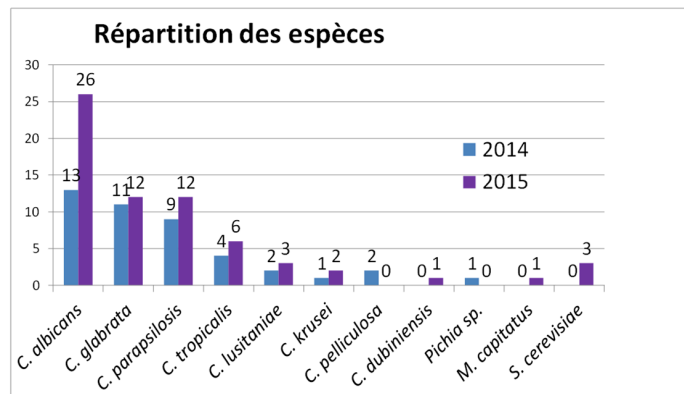
Aucune résistance aux quatre antifongiques n'est observée pour *C. albicans*. Pour *C. parapsilosis*, on constate uniquement 9% des cas (2/21) ayant une sensibilité dose-dépendante au fluconazole et aucune résistance pour les autres antifongiques.

Cependant, des résistances in vitro ont été constatées pour *C. glabrata* dans 22% des cas (5/22) pour l'amphotéricine B, 26% des cas (6/23) pour le voriconazole, 4% des cas (1/22) pour le fluconazole ; dans 43 % de cas (10/23) il y a une sensibilité intermédiaire à la caspofungine.

Discussion

Aucune résistance in vitro aux antifongiques n'est constatée pour les espèces *C. albicans* et *C. parapsilosis*. Pour *C. glabrata* il est intéressant de

constater une moindre sensibilité microbiologique à la caspofungine dans 43% des cas. Il serait intéressant de savoir si cette résistance a pu causer des échecs cliniques. Ces résultats préliminaires peuvent suggérer un changement dans la prise en charge



thérapeutique. Il est nécessaire d'évaluer ce travail sur une plus grande période par une étude multicentrique incluant plusieurs centres hospitaliers.

Bibliographie

1. Abi-Said D, et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin Infect Dis. 1997;24(6):1122-8
2. Wey SB, et al. Hospital-acquired candidemia the attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med 1988;148:2642-2645.
3. Pfaller MA, et al. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007;20(1):133-63
4. Morrell M, et al. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:3640-3645.
5. Rentz AM, et al. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. Clin Infect Dis. 1998;27(4):781-8.
6. Mora Carpio AL, Climaco A. Candidiasis, Fungemia. StatPearls. Treasure Island (FL): 2017 May 25.

La tuberculose multiresistante : actualités en 2017

Frederic Vandebos¹, Matteo Vassallo²

¹Clinique « La Maison du Mineur » Vence, ²Service de Médecine Interne, CH Cannes

La multirésistance dans le domaine de la tuberculose (TB) représente actuellement un réel défi du fait de sa progression constante depuis une trentaine d'années et des difficultés thérapeutiques engendrées. Elle était initialement rencontrée dans les pays en développement et dans les pays de l'ex URSS mais touche aujourd'hui le monde entier (photo 1).

La tuberculose multirésistante (MDR-TB) est définie comme une tuberculose résistante à l'isoniazide (H) et à la rifampicine (R). La tuberculose ultrarésistante (XDR-TB) est définie

brutalement doublé en 2012 et reste stable depuis à environ 100 cas par an. L'ensemble du territoire français est touché. La grande majorité des cas (90%) survient chez des patients nés à l'étranger et en particulier dans les pays de l'ex URSS (60%). Nous disposons depuis 1995 d'un « centre national de référence pour les mycobactéries et de résistances des médicaments anti-tuberculeux » (CNR-MyRMA) qui a pour vocation de centraliser tous les cas, de vérifier la résistance à l'ensemble des anti-tuberculeux par génotypage et par détermination des concentrations

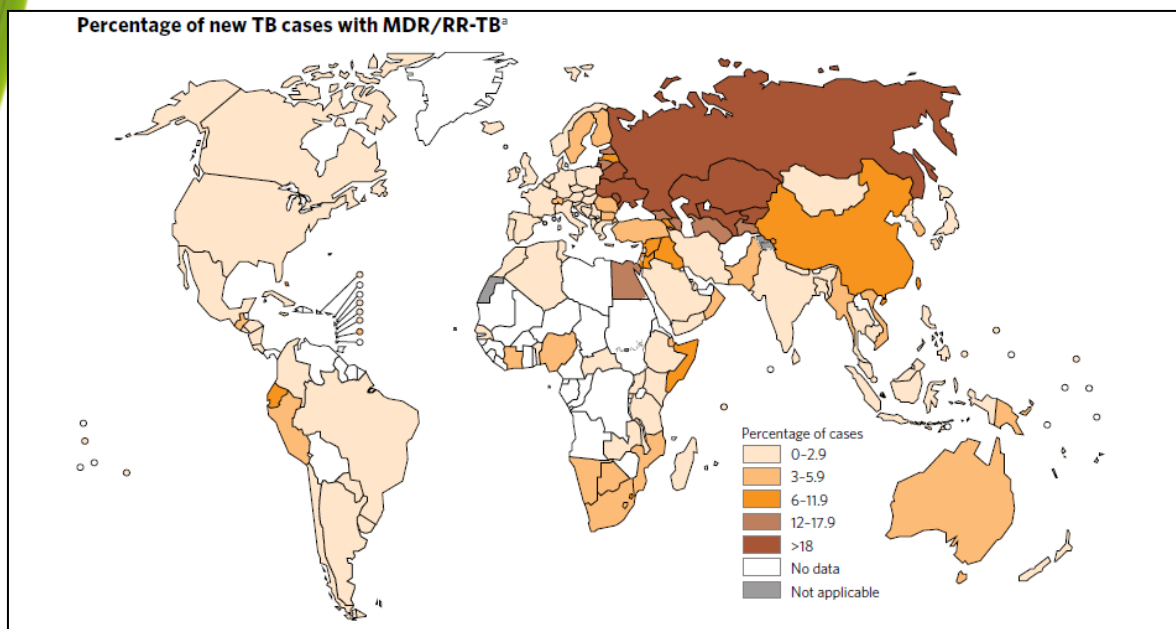


Figure 1 : Pourcentage de nouveaux cas de MDR-TB dans le monde en 2015. WHO, Global Tuberculosis Report 2016

comme une tuberculose MDR résistante aux fluoroquinolones et à l'un des trois antituberculeux injectables utilisés en 2ème ligne (aminosides, capréomycine, kanamycine).

Selon les estimations de l'OMS, il y a eu en 2015, 10.6 millions de nouveaux cas de TB dans le monde dont 480 000 nouveaux cas de MDR-TB et parmi celles-ci 10% de XDR-TB. Or seuls 22% de ces cas de MDR-TB ont eu accès à un traitement adapté ! [1]

En France, l'incidence de la TB ne cesse de diminuer (7,1 cas/100 000 habitants/an en 2015) mais le nombre de nouveaux cas de MDR-TB a

critiques (phénotypage) ainsi que de proposer un traitement et d'assurer le suivi à distance des patients [2].

La MDR-TB n'est pas moins contagieuse ni moins sévère que la TB sauvage. De plus, l'inefficacité du traitement anti-tuberculeux « classique » est à l'origine d'un nombre très important de contamination nosocomiale par des souches MDR-TB.

La circulaire de la DGS de mars 2017 [3] relative à la prévention et la prise en charge de la MDR-TB souligne la nécessité de réaliser devant tout diagnostic de tuberculose (examen direct ou culture), dans un délai de

moins de 72h et de manière systématique, un test d'amplification génique recherchant au moins une résistance à la rifampicine. Une mutation du gène RPOB ainsi détectée par technique de biologie moléculaire, atteste d'une résistance à la rifampicine, qui dans 90% est associée à une résistance à l'H, définissant une MDR-TB. Chaque test positif devra être confirmé par un deuxième test utilisant une technique de biologie moléculaire différente. Chaque suspicion de MDR-TB devra être immédiatement signalée à l'équipe soignante, l'équipe opérationnelle d'hygiène, à l'ARS, l'ANSP et au CLAT concerné [4]. En France, 90% des cas détectés par le Kit commercial Xpert MTB/RF® correspondent à une MDR-TB.

Les traitements utilisables en deuxième ligne ont été regroupés par l'OMS dans le tableau ci-dessous. Ce tableau est régulièrement actualisé, sa dernière mise à jour date de 2016 [5]. Dans ce tableau plus le groupe est haut situé et

constitué de 4 molécules actives : 1 du groupe A (fluoroquinolones), 1 du groupe B (injectables) et 2 du groupe C (en utilisant par ordre de priorité les molécules du haut de la colonne) associées systématiquement soit à une molécule du groupe D1 (le pyrazinamide) pour le schéma long, soit les 3 (schéma court envisageable sous certaines conditions). En cas de XDR-TB on puisera le plus de molécules encore actives dans le groupe C puis dans le groupe D2 puis si nécessaire dans le groupe D3. Les molécules de ce groupe sont considérées comme les moins efficaces [5].

La durée du traitement est de 20 mois pour le schéma long (dont 4 à 6 mois avec l'aminoside). Le schéma court ne s'applique qu'aux souches résistantes uniquement à la R et à l'H, sans notion d'antériorité de tuberculose, ni d'exposition antérieure aux antituberculeux, et dure 9 à 12 mois [5].

Enfin, il est indispensable de suivre étroitement ces patients car ces traitements sont aussi toxiques qu'une polychimiothérapie anticancéreuse !

La durée de contagiosité sous traitement est plus longue du fait d'une moindre bactéricidie de la plupart des traitements de deuxième ligne. La levée d'isolement ne se fera qu'après résultat de 2 cultures négatives sur 2 séries de prélèvements

réalisées à 1 mois d'intervalle [3]. Le recours à la chirurgie pour réduire l'inoculum bactérien n'est pas une mesure anecdotique du fait de la moindre efficacité des antibiotiques de 2ème recours et des problèmes de tolérance pouvant mettre en échec le

Table 6. Medicines recommended for the treatment of RR-TB and MDR-TB^a

Group A. Fluoroquinolones^b	Levofloxacin	Lfx	
	Moxifloxacin	Mfx	
	Gatifloxacin	Gfx	
Group B. Second-line injectable agents	Amikacin	Am	
	Capreomycin	Cm	
	Kanamycin	Km	
	(Streptomycin) ^c	(S)	
Group C. Other core second-line agents^b	Ethionamide / prothionamide	Eto / Pto	
	Cycloserine / terizidone	Cs / Trd	
	Linezolid	Lzd	
	Clofazimine	Cfz	
Group D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1 Pyrazinamide	Z	
		Ethambutol	E
		High-dose isoniazid	H ^h
	D2 Bedaquiline	Bdq	
		Delamanid	Dlm
	D3 p-aminosalicylic acid	PAS	
		Imipenem-cilastatin ^d	lpm
		Meropenem ^d	Mpm
		Amoxicillin-clavulanate ^d	Amx-Clv
		(Thioacetazone) ^e	(T)

Tableau 1 : Molécules recommandées pour le traitement des MDR-TB en 2016. WHO, Treatment Guidelines update 2016

plus ce groupe de molécules est important.

Schématiquement, toute tuberculose rifampicine R doit être traitée comme une MDR-TB. Le traitement doit être discuté avec le CNR-MyRMA. Il sera

traitement. [3].

Depuis quelques années, de nouvelles molécules sont venues enrichir l'arsenal thérapeutique. Les deux molécules les plus récentes sont la bedaquiline et le delamanid. La bedaquiline (Sirturo) est une dyariquinoline. Dotée d'une excellente activité bactéricide, elle agit sur les compartiments intra- et extracellulaire. Elle présente un synergisme d'action avec la pyrazinamide et permet une négativation rapide des cultures. D'habitude son schéma d'administration est de 400 mg/j pendant 14 jours, suivi par 200 mg 3 fois par semaine pendant 22 semaines. La toxicité principale de la molécule est cardiaque, avec des risques d'allongement du QT, nécessitant une surveillance ECG régulière [6].

L'autre molécule récente est le delamanid (Delyba). Il s'agit d'un dérivé des nitroimidazoles, doté également d'une capacité de négativation rapide des cultures [7]. Il a fait preuve d'une réduction de la mortalité dans les principales études cliniques publiées [8] et des rares données existent sur la possibilité de l'associer à la bedaquiline dans les cas les plus difficiles [9]. Cette molécule présente également des risques d'allongement du QT nécessitant une surveillance cardiaque étroite. D'habitude elle est administrée à la dose de 100 mg 2 fois par jour pendant 24 semaines. Quelques données anecdotiques existent aussi sur la possibilité de prolonger cette durée de 6 mois pour le delamanid comme pour la bedaquiline [10].

Parmi les molécules récentes, il faut citer aussi le linezolid, antibiotique connu pour son action anti-Staphylococcique à la dose de 1200 mg/j. Cette molécule est utilisable avec moins d'effets secondaires à la dose de 600 mg/j pour le traitement de la tuberculose sous couvert d'une surveillance stricte de la toxicité médullaire et neurologique qui peut être gravissime et irréversible. Son utilisation dans l'arsenal thérapeutique des tuberculoses MDR et XDR, sera, ensemble à bedaquiline et delalmanid,

probablement de plus en plus fréquente, compte-tenu aussi de la réduction des couts grâce à sa récente générication.

La priorité dans l'organisation de la lutte contre la multirésistance en France est ainsi donnée à sa prévention primaire d'une part, c'est-à-dire à l'amélioration du réseau de prise en charge médico-psycho-sociale des patients atteints de tuberculoses multi-sensibles afin d'assurer le succès thérapeutique et ainsi prévenir l'émergence de la résistance secondaire, et d'autre part, l'optimisation du diagnostic précoce et de la prise en charge adaptée au long termes des tuberculose-multirésistantes, grâce notamment au financement de filières de soin dédiées alliant prise en charge sociale (hébergement, apprentissage professionnel et de la langue), psychologique et médicale dans la durée et en concertation [3]. Les centres de lutte contre la tuberculose (CLAT) jouent un rôle clef dans cette stratégie.

Bibliographie

1. WHO. Global tuberculosis report 2016.
2. Maitre T et coll. Tuberculoses à bacilles multi et ultrarésistants. *Med Mal Infect* 2017 ; 47 : 3-10
3. 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 multirésistante
4. Haut Conseil de la Santé Publique. Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge. Rapport décembre 2014
5. WHO. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update
6. Shah S et coll. Transmission of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in South Africa. *NEJM* 2017; 376: 243-253
7. Gler MT et coll. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *NEJM* 2012; 366: 2151-60
8. Wells CD et coll. Long-term mortality assessment of multidrug-resistant tuberculosis patients treated with Delamanid. *Eur Respir J* 2015; 45:1498-501
9. Migliori GB et coll. Combined Use of Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2017; 18
10. Tadolini M et coll. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Respir J* 2016; 48: 938-43

Etablissements de santé participant au journal INFOH

Aix CH pays d'Aix
Ajaccio CH
Antibes Juan-les-Pins CH
ARS PACA
Cagnes sur mer Polyclinique St Jean
Cannes CH
Cannes IPOCA
Cannes Polyclinique Oxford, Almaviva
Cannes la Bocca, Clinique le Méridien, Almaviva
Draguignan CH Dracénie
Fréjus St Raphael CH
Grasse CH
Grasse Clinique du Palais, Almaviva
Hyères CH
Hyères SSR Pierre Chevalier, MGEN
Laboratoires BARLA
Laboratoires BIOESTEREL
Laboratoires CERBALLIANCE
Laboratoires LABAZUR
Laboratoire SYNERGIE
Menton CH La Palmosa
Monaco CH Princesse GRACE
Monaco Clinique Médico-Chirurgicale Orthopédique de Monaco IM2S
Mouins Clinique Arnault Tzanck (Plein Ciel, Espérance et Saint Basile)
Nice Centre Antoine Lacassagne CRLCC
Nice CHU
Nice CHU Fondation Lenal
Nice Clinique du parc Impérial, Almaviva
Nice Clinique Les Sources
Nice Clinique St George
Ollioules Polyclinique Les Fleurs
La Roque d'Antheron, Clinique La Méditerranée
Saint Laurent du Var Institut Arnault Tzanck
Saint Tropez CH
Salon de Provence CH
Seyne sur Mer Clinique du Cap d'Or
Seyne sur Mer Institut Médicalisé de Mar Vivo
Toulon Clinique Saint Michel
Toulon - La Seyne sur Mer CH Intercommunal
Toulon HIA Sainte Anne
Vallauris Centre Hélios Marin
Vallauris USLD EHPAD Centre de Long Séjour
Vence Maison du Mineur

L'Ours. INFOH est un journal semestriel régional pluridisciplinaire d'informations sur l'INfectiologie, l'Organisation du bon usage des antibiotiques et l'Hygiène, piloté par le réseau d'Infectiologie ResoInfectio PACA Est. Le réseau d'Hygiène AZUR CLIN est partenaire privilégié. **Rédactrice en chef** : F. Lieutier-Colas. **Comité de rédaction** : Hygiène : T Fosse, O. Keita-Perse, N Negrin ; Infectiologie: E Demonchy, L Gastaud, V Mondain, K Risso, PM. Roger, M Vassalo ; Microbiologie : V Blanc ; S Leotard, D Neri, L Prots, R Ruimy, A Smets, E Ughetto; Pharmacie : B Bertrand, C Boronad, F Lieutier-Colas, D Viard; Pharmacologie : R. Garraffo; Pédiatrie : H Haas et Parasito-Mycologie : L Hasseine. **Comité de lecture** : B Bertrand, E Demonchy, T. Fosse, O Keita-Perse, V Mondain, L Prots, PM Roger, R Ruimy, D Viard. **Equipe de rédaction** : B Bertrand, F Lieutier-Colas. **Illustration** page de couverture : B Bertrand. **Support Communication et outils informatiques** : P Fontana, M Rajzman, Direction de la communication du CHU de Nice ; DSI, CH de Grasse. **Contact** : lieutier.f@chu-nice.fr

