

Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1998

J. Robert, D. Trystram, C. Truffot-Pernot, V. Jarlier,

Centre national de référence pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, et les chefs de laboratoires de bactériologie correspondants

INTRODUCTION

Depuis 1992, le Centre national de référence pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux (CNR-SIM) conduit en France une surveillance continue de la tuberculose à bacilles résistants à la fois à l'isoniazide (INH) et à la rifampicine (RMP), appelés bacilles multirésistants (MDR). Cette surveillance est basée sur un réseau de laboratoires qui assurent la recherche de mycobactéries. Elle a pour objet de déterminer la prévalence de la tuberculose MDR en France, d'en suivre l'évolution annuelle, de préciser les caractéristiques des malades qui en sont atteints dans le but d'aider à définir les actions à entreprendre pour en réduire la prévalence et améliorer la prise en charge des malades porteurs. Le présent article expose les résultats de la surveillance pour l'année 1998.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La surveillance a été conduite par questionnaire postal adressé aux microbiologistes des 338 laboratoires du réseau du CNR-SIM. Ces laboratoires, répartis sur tout le territoire français (y compris les DOM), assurent la recherche des mycobactéries pour les Centres hospitaliers régionaux et universitaires (CHR-CHU), les Centres hospitaliers généraux (CHG), les Hôpitaux du Service de santé des armées et les Instituts Pasteur de Lille, de Paris, de Guyane et de Guadeloupe. Ce réseau regroupe aussi de grands laboratoires privés travaillant pour les laboratoires d'analyses médicales qui ne pratiquent pas eux-mêmes la recherche des mycobactéries.

Le but de la surveillance est d'identifier le nombre de malades pour lesquels au moins une souche de bacille tuberculeux a été isolée d'un prélèvement effectué en 1998 et, parmi ces malades, ceux qui étaient porteurs d'une souche MDR. Pour chaque malade atteint de tuberculose MDR, des informations bactériologiques et cliniques ont été recueillies par questionnaire postal et par contact téléphonique auprès des microbiologistes et des médecins prenant en charge les malades. Il a aussi été proposé aux microbiologistes du réseau d'adresser les souches MDR au CNR-SIM pour la réalisation d'un antibiogramme complémentaire.

Les signalements multiples d'un même cas par différents laboratoires au cours de la même année ou plusieurs années de suite ont été détectés par croisement des initiales des malades, de leur date de naissance ainsi que des informations recueillies auprès du médecin prenant en charge les malades.

Après exclusion des signalements redondants, les malades ont été classés en deux groupes selon leurs antécédents de traitement avant le premier isolement de bacilles multirésistants : a) les malades n'ayant jamais été traités ou ayant été traités moins d'un mois par des antibiotiques antituberculeux et b) les malades ayant été traités pendant un mois ou plus.

RÉSULTATS

Le taux de réponse au questionnaire a été de 99 %. Le nombre de laboratoires correspondants du réseau est passé de 350 en 1997 à 338 en 1998 en raison de la fermeture de 12 laboratoires ou du transfert dans un autre laboratoire de leur activité concernant les mycobactéries. En raison de problèmes d'accès à sa base de données, un laboratoire n'a pu signaler que les souches isolées au cours des huit derniers mois de l'année.

Prévalence de la multirésistance

Les laboratoires du réseau ont signalé de 0 à 160 (médiane : 9) malades avec au moins un prélèvement à culture positive à mycobactérie du complexe *tuberculosis*. Le nombre total de malades signalés a été de 5 742. Parmi ces malades, 39 avaient une souche MDR, soit un taux de prévalence de multirésistance de 0,7% (tableau 1). Ces 39 malades ont été signalés par 30 laboratoires.

Tableau 1

Nombre de cas de tuberculose à bacilles multirésistants et nombre de cas de tuberculose à culture positive signalés de 1992 à 1998

Cas	Nombre de cas déclarés en						
	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Multirésistant	48	40	58	40	29	26	39
Total culture positive	8 441	8 539	7 751	7 119	6 441	5 917	5 742
Prévalence, % [IC95]*	0,6 [0,4-0,7]	0,5 [0,3-0,6]	0,7 [0,5-0,9]	0,6 [0,4-0,8]	0,5 [0,3-0,6]	0,4 [0,3-0,6]	0,7 [0,5-0,9]

* IC95 : intervalle de confiance à 95 %

La répartition régionale de la multirésistance était la suivante : Aquitaine, 1 pour 217 (0,5 %) cas de tuberculose à culture positive ; Centre, 1 pour 135 (0,7 %) ; DOM, 2 pour 160 (1,3 %) ; Ile-de-France, 26 pour 2 228 (1,2 %) ; Midi-Pyrénées, 2 pour 170 (1,2 %) ; Nord-Pas-de-Calais, 3 pour 308 (1,0 %) ; PACA, 1 pour 315 (0,3 %) ; Rhône-Alpes, 3 pour 505 (0,6 %).

Caractéristiques des cas de tuberculose MDR

Parmi les 39 cas de tuberculose MDR signalés au CNR-SIM en 1998, 8 (21 %) avaient déjà fait l'objet d'un signalement au cours des années précédentes, tandis que 31 (79 %) étaient signalés pour la première fois en 1998 (tableau 2).

Tableau 2

Année de première déclaration des cas de tuberculose à bacilles multirésistants de 1992 à 1998

Année de signalement	Nbre total de cas	Nombre de cas signalés pour la première fois en						
		1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
1992	48	48						
1993	40	7	33					
1994	58	8	6	44				
1995	40	3	7	4	26			
1996	29	1	0	3	3	22		
1997	26	2	1	1	0	4	18	
1998	39	1	0	2	1	1	3	31

Caractéristiques des malades signalés pour la première fois en 1998

Parmi les 31 malades signalés pour la première fois en 1998, 19 (61 %) avaient déjà reçu un traitement antituberculeux et 12 (39 %) n'avaient jamais été traités auparavant (tableau 3). L'âge médian des 31 malades était de 39 ans et 20 (65 %) d'entre eux étaient des hommes.

La quasi totalité des malades (29 sur 31, soit 94 %) avaient une tuberculose pulmonaire, dont quatre avaient aussi une localisation extra-pulmonaire (trois ganglionnaire et une osseuse). Seuls deux malades avaient une localisation extra-pulmonaire isolée (un ganglionnaire et un cutané).

La sérologie VIH était positive chez neuf (29 %) malades, négative chez 19 (61 %) et inconnue pour les trois derniers malades. Parmi les neuf malades séropositifs pour le VIH, dont quatre avaient déjà été traités auparavant, sept avaient une localisation pulmonaire isolée et deux une tuberculose mixte pulmonaire et ganglionnaire.

Deux tiers (21 sur 31) des malades étaient nés à l'étranger dont 12 en Afrique sub-saharienne, deux dans le Maghreb, deux en Asie, deux en Europe de l'est, un en Europe du sud et un en Amérique du sud. Parmi ces 21 malades nés à l'étranger, 8 (38 %) étaient séropositifs pour le VIH alors qu'un seul (10 %) des 10 malades nés en France l'était ($P=0,21$). Les malades nés à l'étranger n'avaient pas été plus souvent traités auparavant (13 sur 21, soit 62 %) que ceux nés en France (6 sur 10, soit 60 % ; $P=1,0$).

Tableau 3

Caractéristiques des 39 cas de tuberculose à bacilles multirésistants aux antibiotiques signalés en 1998

Caractéristiques	Cas signalés pour la première fois en 1998						Cas déjà signalés en 1992/1997		Total des cas signalés en 1998	
	Total		Déjà traités		Jamais traités					
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Total	31	100	19	100	12	100	8	100	39	100
Age										
15 - 24 ans	3	10	1	5	2	17	0	0	3	7
25 - 34 ans	8	26	5	26	3	25	2	25	10	26
35 - 44 ans	9	29	5	26	4	33	3	38	12	31
45 - 64 ans	5	16	5	26	0	0	2	25	7	18
= 65 ans	6	19	3	17	3	25	1	12	7	18
Sexe										
Homme	20	65	15	79	5	42	4	50	24	62
Femme	11	35	4	21	7	58	4	50	15	38
Pays de naissance										
France	10	32	6	32	4	33	2	25	12	31
Autre pays	21	68	13	68	8	67	6	75	27	69
Sérologie VIH										
Positive	9	29	4	21	5	42	1	12	10	26
Négative	19	61	14	74	5	42	7	88	26	67
Inconnue	3	10	1	5	2	16	0	0	3	7
Localisation tuberculeuse										
Pulmonaire seule	25	81	17	90	8	67	7	87	32	82
Extra-pulmonaire	2	6	1	5	1	8	0	0	2	5
Mixte	4	13	1	5	3	25	1	13	5	13
Examen microscopique										
Positif	18	58	13	68	5	42	6	75	24	62
Négatif	13	42	6	32	7	58	2	25	15	38
Résistance associée										
Aucune	9	29	7	37	2	17	3	37	12	31
À SM seule	11	36	5	26	6	50	4	50	15	38
À EMB seul	1	3	0	0	1	8	0	0	1	3
À SM et EMB	10	32	7	37	3	25	1	13	11	28

Caractéristiques des malades signalés à plusieurs reprises

Parmi les huit malades déjà signalés au cours des années précédentes, quatre avaient été signalés la première fois entre 1992 et 1995 (tableau 2). Parmi ces huit malades, cinq (63 %) avaient déjà reçu un traitement antituberculeux avant le premier diagnostic de tuberculose MDR et leur multirésistance était donc probablement acquise. Les trois autres malades n'avaient jamais reçu de traitement antituberculeux avant le diagnostic de tuberculose MDR et avaient donc une tuberculose MDR primaire. L'âge médian des huit malades était de 40 ans, la moitié étaient des hommes et les trois quarts étaient nés à l'étranger (Afrique subsaharienne, 3 ; Asie, 1 ; Europe de l'est, 1 ; Europe du sud, 1). Sept des huit malades (88 %) avaient une localisation pulmonaire isolée et un seul (12 %) une localisation extra-pulmonaire (atteinte osseuse) associée à une tuberculose pulmonaire. L'atteinte pulmonaire à bacilles MDR diagnostiquée l'année précédente chez ce dernier malade était considérée comme guérie bien que la maladie ait été traitée par quadrithérapie standard. Le seul malade séropositif pour le VIH était originaire des DOM, avait une localisation pulmonaire isolée et n'avait jamais été traité auparavant. Ce malade avait été signalé pour la première fois au CNR-SIM en 1997 mais n'avait pas suivi son traitement de manière régulière. Parmi les six malades restants, trois n'avaient jamais reçu de traitement comprenant au moins trois antibiotiques actifs, un ne prenait pas régulièrement son traitement, un avait une probable rechute après avoir été considéré comme guéri et le dernier avait soit une rechute, soit avait été contaminé à nouveau par un membre de sa famille.

Sensibilité des bacilles aux antituberculeux

Par définition, toutes les souches isolées étaient résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine. La multirésistance était associée à une résistance à la streptomycine, à l'éthambutol ou à ces deux antibiotiques dans 27 cas sur 39 (9 %). Cette proportion n'était pas significativement plus élevée chez les malades signalés à plusieurs reprises (5 sur 8, soit 62 %) que chez ceux signalés pour la première fois en 1998 (22 sur 31, soit 71 % ; $P=0,68$). Chez les malades signalés pour la première fois, une résistance associée à la streptomycine ou à l'éthambutol était moins fréquente chez les malades nés en France (5 sur 10, soit 50 %) que chez ceux nés à l'étranger (17 sur 21, soit 81 %) mais cette différence n'est pas significative ($P=0,10$).

DISCUSSION

Le nombre total de cas de tuberculose MDR en France signalés en 1998 est un peu supérieur au nombre de cas signalés en 1996 ($n=31$) et 1997

($n=26$) [1]. Toutefois, le taux de prévalence de la tuberculose MDR en 1998 (0,7 %) n'est pas significativement différent des taux observés depuis 1992. Ce taux est du même ordre que celui observé dans la majorité des pays d'Europe de l'ouest (moins de 1%) à l'exception de l'Allemagne (1,4 %), de la Grèce (5,1 %) et de l'Italie (6,3 %) [2]. La situation épidémiologique de la multirésistance du bacille tuberculeux en France reste donc stable et rassurante bien que, comme les années précédentes, plus de 20 % des malades signalés en 1998 l'avaient déjà été durant les années précédentes et ont donc constitué des sources persistantes de bacilles multirésistants [1]. Les caractéristiques démographiques, cliniques et microbiologiques de ces derniers étant similaires à celles des malades signalés pour la première fois en 1998, il est difficile de définir, à partir de ces données, un profil de malades ayant une tuberculose MDR à risque de chronicité ou de rechute. Des informations complémentaires sur les données socio-économiques, la sensibilité aux antituberculeux de seconde ligne ainsi que sur les traitements reçus seront probablement plus pertinentes pour apprécier le risque d'échec thérapeutique. Elles sont néanmoins difficiles à recueillir étant donné (a) les délais prolongés entre le signalement d'un cas et la fin du traitement et (b) la multiplicité des intervenants. Actuellement, en France, seules des enquêtes spécifiques comme celles menées par le CNR-SIM [3] et 1999-2001 (CNR-SIM en cours de publication) permettent d'évaluer la qualité de la prise en charge des tuberculose MDR. Les résultats présentés ici permettent toutefois de confirmer la difficulté d'obtenir une guérison chez les malades atteints de tuberculose MDR. L'OMS conseille de créer une ou plusieurs structures multidisciplinaires spécialisées dans la prise en charge de ces malades [4], ce qui permettrait aussi de recueillir des données continues sur le devenir des malades.

L'exhaustivité du réseau semble bonne car (a) celui-ci a été établi sur la base d'une liste très complète des laboratoires de biologie, et (b) il comprend tous les laboratoires hospitaliers et (c) même de nombreux laboratoires d'activité modeste en terme de mycobactériologie (médiane : 9 cas en 1998). Ce réseau étant stable, il permet d'apprécier l'évolution temporelle de l'incidence de la tuberculose MDR ainsi que des caractéristiques des malades atteints de tuberculose MDR.

Cependant, la surveillance effectuée par le réseau des laboratoires correspondant du CNR-SIM a certaines limites. Tout d'abord, la surveillance repose sur un questionnaire postal. En revanche, la quasi totalité (37 sur 39) des souches multirésistantes de bacille tuberculeux a été adressée au CNR-SIM ou au CNR des mycobactéries pour antibiogramme complémentaire. A cette occasion, la multirésistance a été confirmée pour toutes les souches ce qui est en faveur d'une bonne qualité des données microbiologiques concernant les souches MDR. Deuxièmement, les informations recueillies ne concernent que les malades atteints de tuberculose MDR. La comparaison directe des caractéristiques des malades atteints de tuberculose à bacilles MDR et à bacilles sensibles n'est donc pas possible. Ceci n'est d'ailleurs pas le but de la surveillance effectuée par le CNR-SIM qui cherche avant tout à surveiller quantitativement la multirésistance. Une telle comparaison a été réalisée au cours d'une enquête spécifique pour les cas signalés en 1994 [3]. L'analyse comparative des caractéristiques des malades atteints de tuberculose MDR et de celles des malades signalés aux autorités sanitaires dans le cadre de la déclaration obligatoire [5] pourrait également être envisagée.

REMERCIEMENTS

Nous remercions tous nos collègues microbiologistes du réseau grâce auxquels les informations présentées dans ce rapport ont pu être réunies.

RÉFÉRENCES

- [1] Robert J., Trystram D., Truffot-Pernot C., Grosset J., Jarlier V.. Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1996 et 1997. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. 2000 (40):175-177.
- [2] EuroTB (InVS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis case notified in 1998. February 2001. <http://www.euroTB.org>
- [3] Flament-Saillour M., Robert J., Jarlier V., Grosset J.. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France : a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:587-593.
- [4] Crofton J., Chaulet P., Maher D.. In « Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis ». World Health Organization ed. Geneva 1996; WHO/TB/96.210.
- [5] Decludt B., Campese C.. Les cas de tuberculose déclarés en France en 1998 et 1999 *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2001 (10) : 41-43.