

# Impact épidémiologique de la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG et mesure de la couverture vaccinale

Jean-Paul Guthmann (jp.guthmann@invs.sante.fr), Delphine Antoine, Laure Fonteneau, Daniel Lévy-Bruhl, Didier Che

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

## Résumé / Abstract

**Introduction** – Le vaccin BCG par multipuncture a été retiré du commerce en 2006 et l'obligation vaccinale a été remplacée, en 2007, par une recommandation forte de vaccination des enfants à risque. L'Institut de veille sanitaire est chargé de suivre l'impact de cette décision sur l'épidémiologie de la tuberculose et sur les niveaux de couverture vaccinale (CV) des enfants à risque.

**Méthode** – Les données de la déclaration obligatoire de la maladie en 2010 concernaient les enfants nés depuis 2006. Nous avons analysé les données de vente de vaccins, celles issues des certificats de santé de l'enfant et les données issues d'enquêtes de CV par sondage.

**Résultats** – Le nombre de cas de tuberculose chez les enfants de moins de 5 ans, en 2010, est stable par rapport à la période 2000-2005. Le nombre de cas a augmenté hors Île-de-France (IdF), où la part des sujets vaccinés parmi les cas diminue. Le nombre de formes graves reste très faible. Les ventes de vaccins sont très inférieures à celles observées en 2005, stables depuis 2007 en dehors de l'IdF, alors qu'elles sont en lente progression en IdF depuis 2008. Les données provisoires des certificats de santé montrent que 79% des enfants âgés de 9 mois d'IdF nés en 2010 avaient été vaccinés par le BCG. Hors IdF, les études montrent des niveaux de CV parmi les enfants à risque très insuffisants (32% parmi les enfants vus en médecine générale ; 62% en PMI).

**Conclusion** – Les données ne montrent pas d'impact des nouvelles modalités de vaccination au-delà de ce qui était attendu. Cependant, les niveaux de CV des enfants à risque sont insuffisants et impliquent de renforcer l'information sur les nouvelles modalités vaccinales.

## Epidemiological impact after mandatory BCG vaccination removal in France and measurement of immunization coverage

**Introduction** – The BCG vaccination by multipuncture method was removed from the French market in 2006. In 2007, the mandatory BCG vaccination for all children was replaced by a strong recommendation to vaccinate only children considered at high risk of tuberculosis. The French Institute for Public Health Surveillance (InVS) is in charge of following the impact of this policy change on the epidemiology of tuberculosis and vaccination coverage levels in children at risk.

**Methods** – Data on tuberculosis cases, a mandatorily notifiable disease in France, which concerns children born since 2006, were analysed in 2010. We analysed vaccine sales data, vaccine data from health certificates, and data collected through vaccination coverage random surveys.

**Results** – The number of tuberculosis cases in children under five years of age remained stable compared to 2000-2005. Cases increased outside the Île-de-France region, where the proportion of vaccinated individuals among cases decreased. The number of severe cases remains very low. Vaccine sales were far below the levels observed in 2005, stable since 2007 outside the Île-de-France region, while in slight progress in the Île-de-France since 2008. Provisional health certificates data show that 79% of children from the Île-de-France region born in 2010 and aged 9 months old, were vaccinated with BCG. Outside Île-de-France, survey data show low levels of vaccination coverage among children at risk (32% for children followed by a GP; 62% for those followed at a maternal and child health clinic).

**Conclusions** – The impact of the new vaccination policy is not beyond what was expected. However, vaccination coverage levels in high risk children are insufficient, which underlines the need for strengthening the information on new vaccination guidelines.

## Mots-clés / Key words

Tuberculose, BCG intradermique, enfants, couverture vaccinale, France / Tuberculosis, intradermal BCG, children, immunization coverage, France

## Introduction

En France, la vaccination BCG du nourrisson a été obligatoire et effectuée très majoritairement par voie percutanée jusqu'en 2005. Cette politique était justifiée par le constat aujourd'hui largement partagé de l'induction par le BCG d'une protection d'environ 85% contre les formes extrapulmonaires de tuberculose et vraisemblablement d'environ 50% contre les formes pulmonaires [1]. Deux modifications importantes de la politique vaccinale BCG sont intervenues récemment. En janvier 2006, le vaccin par multipuncture (Monovax®) a été retiré du marché et remplacé par le vaccin BCG SSI administrable par voie intradermique, ce qui a conduit à une baisse immédiate de la couverture vaccinale [2]. En juillet 2007, faisant suite à une expertise française qui estimait que la vaccination des seuls enfants à risque (<15% des enfants) pouvait éviter les trois quarts des cas de tuberculose jusque-là évités par le BCG [3], l'obligation de vaccination des enfants par le BCG a été remplacée par une recommandation de vaccination des enfants les plus exposés à la tuberculose [4], notamment les enfants nés, ou dont au moins l'un des parents était né, en

zone de forte endémie tuberculeuse, et tous les enfants résidant en Île-de-France (IdF) ou en Guyane. Les premiers bilans des données épidémiologiques ne montraient pas d'impact de ces nouvelles modalités de vaccination sur l'épidémiologie de la tuberculose, mais le recul était cependant limité [5]. Cet article fait le point sur la couverture vaccinale des enfants nés après 2006 et sur l'épidémiologie de la tuberculose en 2010 parmi ces enfants, afin de juger de l'impact des modifications des modalités vaccinales et de l'application des nouvelles recommandations.

## Matériel et méthodes

### Épidémiologie de la tuberculose

Les données sur les cas de tuberculose sont issues de la déclaration obligatoire (DO) dont les modalités sont décrites dans ce même numéro [6]. Compte tenu du fait que les estimations de l'impact des différents scénarii de vaccination (arrêt total, ciblage ou maintien de l'obligation vaccinale) établies avant le changement de politique vaccinale en 2007 portaient sur des nombres de cas de tuberculose additionnels [3], les données présentées dans cet article reposent sur des nombres de cas et non sur des taux.

L'analyse a porté sur les cas de tuberculose maladie déclarés en France en 2010 parmi les enfants de moins de 5 ans, seule classe d'âge susceptible d'avoir été touchée par la baisse de couverture vaccinale observée dès 2006 suite au retrait du Monovax®. Les données 2010 ont été comparées à celles obtenues avant 2006, lorsque l'ensemble des enfants étaient encore soumis à l'obligation de vaccination et que le Monovax® était disponible. Pour les comparaisons selon les caractéristiques des cas (région de domicile, statut vaccinal), l'année 2005 a servi de référence ; pour les comparaisons portant sur le nombre de cas, la période 2000-2005 a été utilisée. Nous n'avons pas utilisé les données portant sur les cas survenus au cours de la période intermédiaire 2006-2009 chez des enfants de moins de 5 ans car tous n'étaient pas soumis aux mêmes recommandations vaccinales.

### Couverture vaccinale BCG

#### Ventes de vaccins BCG

Nous avons analysé les données de vente de BCG aux pharmacies d'officine par les grossistes-répartiteurs, données fournies mensuellement à l'Institut de veille sanitaire (InVS) par le

Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (GERS-officine). Les données de vente au secteur public (services départementaux de PMI) nous ont été fournies par la société Sanofi Pasteur MSD, seul laboratoire commercialisant le vaccin BCG en France. Nous avons comparé les tendances annuelles avec les données de 2005, année utilisée comme référence puisque l'obligation vaccinale était limitée à un BCG par enfant.

#### Analyse des certificats de santé de l'enfant

Nous avons également analysé les dernières données disponibles issues de certificats de santé de l'enfant du 9<sup>ème</sup> mois. Ces certificats sont remplis par les praticiens, puis saisis et analysés localement par les services départementaux de protection maternelle et infantile (PMI). Les données de ces certificats ne peuvent être interprétées qu'en IdF, seule région de France métropolitaine où la recommandation vaccinale s'applique à tous les enfants de la région. En dehors de cette région, l'analyse ne pourra se faire que lorsque les nouveaux certificats de santé ayant intégré l'appartenance d'un enfant à un groupe à risque auront été mis en circulation dans tous les départements, ce qui n'est pas encore le cas. L'analyse des données vaccinales des certificats de santé est effectuée par l'InVS après un processus d'apurement et redressement sur le fichier national constitué par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) à partir des fichiers départementaux. Les données définitives n'étant pas encore disponibles pour les enfants nés en 2009 et 2010, nous avons sollicité directement les services départementaux de PMI de chaque département d'IdF afin de disposer des données brutes avant redressement, habituellement proches des données définitives. Une comparaison a été faite par secteur de remplissage du certificat (PMI, libéral). Les résultats chez les enfants nés en 2009 ont été obtenus à partir de l'ensemble des certificats saisis et sont donc des estimations brutes définitives, alors que les estimations chez les enfants nés en 2010 sont provisoires, la saisie étant encore en cours.

Pour calculer des couvertures régionales, nous avons pondéré les données départementales en tenant compte de la population du département (données Insee, 2008). Les estimations pour 2010 ont été produites à partir des données de 7 départements seulement, le département de Seine-et-Marne n'ayant pas fourni de données (absence de saisie).

#### Enquêtes par sondage

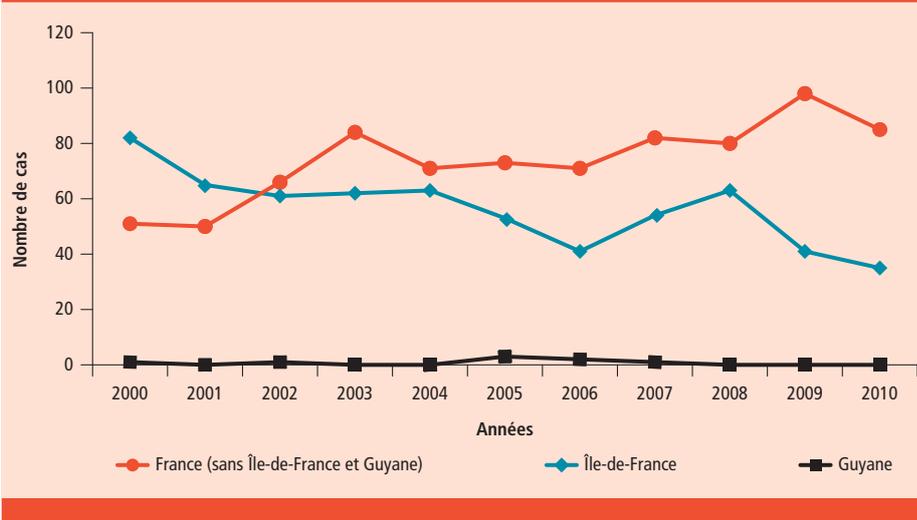
En dehors de l'IdF, face à l'absence de données issues de certificats de santé chez les enfants à risque et à la difficulté à interpréter les tendances de ventes de vaccin en termes de couverture vaccinale en l'absence de données sur l'effectif des enfants à risque, nous présentons brièvement les résultats de trois enquêtes nationales par sondage réalisées en 2008 et 2009 [7-9].

## Résultats

### Épidémiologie de la tuberculose

En 2010, 120 cas de tuberculose maladie ont été déclarés chez des enfants âgés de moins de 5 ans

Figure 1 Évolution du nombre de cas de tuberculose maladie déclarés chez les enfants âgés de moins de 5 ans selon la région, France entière, 2000-2010 / Figure 1 Trends in the number of reported cases of tuberculosis disease in children under 5 years by region, France, 2000-2010



(129 par an en moyenne sur la période 2000-2005) (figure 1). La part des cas déclarés chez les moins de 5 ans était de 2,3% en 2010 contre 2,2% sur la période 2000-2005.

En 2010, 35 cas ont été déclarés en IdF (29%), aucun cas en Guyane et 85 cas en France métropolitaine hors IdF (71%). En 2005, 44 cas étaient déclarés en IdF (39%), 2 en Guyane (2%) et 67 en France métropolitaine hors IdF (59%). Tous les cas de tuberculose déclarés en 2010 parmi les moins de 5 ans en IdF étaient éligibles à la vaccination par le BCG du fait de leur lieu de résidence, contre 68% (58/85) des cas déclarés hors IdF. Parmi les 35 cas déclarés en IdF en 2010, 24 (69%) présentaient un critère d'éligibilité autre que la résidence en IdF. La répartition des cas selon leur région de domicile, leur éligibilité vaccinale et leur statut vaccinal est présentée dans le tableau 1.

Il existe, entre 2005 et 2010 en France métropolitaine (hors IdF), une diminution de la part des sujets vaccinés parmi les cas de tuberculose maladie âgés de moins de 5 ans : en 2005, 57% (33/58) des cas dont le statut vaccinal était connu étaient vaccinés, contre 46% (23/50) des cas éligibles à la vaccination en 2010 (tableau 1). En 2010 en France, parmi les enfants de moins de

5 ans, aucun cas de méningite tuberculeuse n'a été déclaré et seul un cas de tuberculose miliaire a été déclaré. Le recueil d'information concernant les miliaires tuberculeuses a été mis en place en juillet 2007, suite à la modification de la fiche de déclaration obligatoire, et les comparaisons avec les années antérieures ne sont donc pas possibles. Sur la période 2000-2005, 16 cas de méningite ont été notifiés chez des enfants de moins de 5 ans (8 vaccinés, 4 non vaccinés et 4 au statut vaccinal inconnu) soit 2,6 cas par an en moyenne.

### Couverture vaccinale BCG

#### Ventes de vaccins BCG

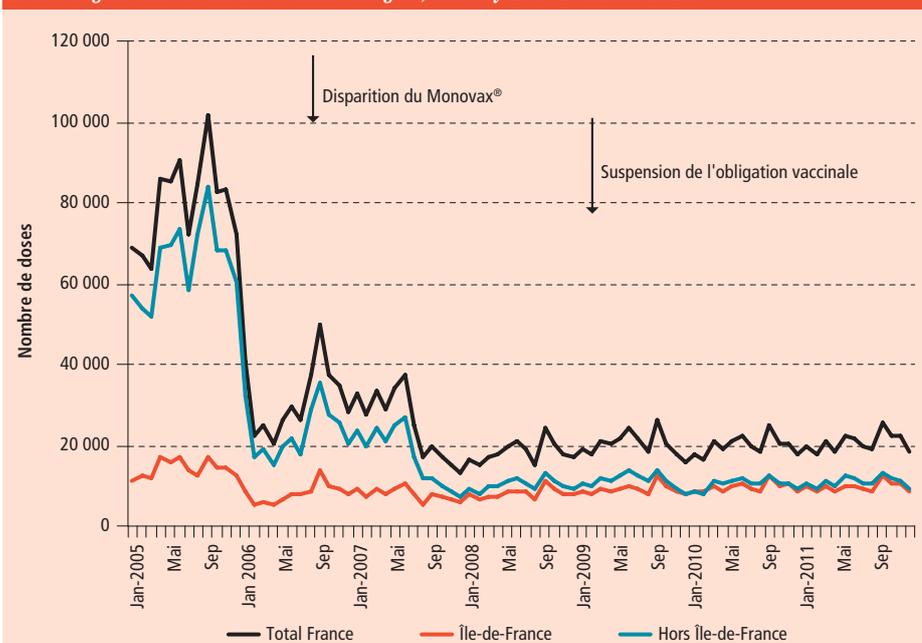
L'évolution mensuelle des vaccins vendus aux officines depuis janvier 2005 (figure 2) montre que globalement, les achats de BCG ont baissé brutalement en France lors de la disparition de la multipuncture en janvier 2006 (et son remplacement par le BCG intradermique). Après une augmentation au 1<sup>er</sup> semestre 2007 qui n'a pas compensé la baisse de 2006, une nouvelle baisse a été observée après la suspension de l'obligation vaccinale à partir de juillet 2007. En dehors d'IdF, les ventes restent stables autour de 10 000 doses de BCG par mois (soit environ 15% de celles de 2005). En IdF, une lente amélioration est observée en

Tableau 1 Répartition des cas de tuberculose maladie déclarés en France en 2005 et 2010 parmi les enfants âgés de moins de 5 ans, selon la région de domicile, l'éligibilité et le statut vaccinal / Table 1 Distribution of cases of tuberculosis disease reported in France in 2005 and 2010 among children aged under 5 years by region of residence, eligibility and vaccination status

Région de domicile	Statut vaccinal	2005 (N=113) n (%)	2010 (N=120) n (%)	
Île-de-France	Vaccinés	35 (80%)	20 (57%)	
	Non vaccinés	7 (16%)	4 (11%)	
	Statut vaccinal inconnu	2 (4%)	11 (31%)	
Guyane	Vaccinés	1 (50%)	-	
	Non vaccinés	-	-	
	Statut vaccinal inconnu	1 (50%)	-	
France métropolitaine (hors Île-de-France)	Vaccinés	33 (49%)	25 (29%)	
	Non vaccinés	25 (37%)	45 (53%)	
	Statut vaccinal inconnu	9 (13%)	15 (18%)	
	Dont éligibles*	Vaccinés	23 (40%)	27 (47%)
		Non vaccinés	27 (47%)	27 (47%)
		Statut vaccinal inconnu	8 (13%)	8 (13%)

\* Les critères d'éligibilité ont été ajoutés à la fiche de déclaration obligatoire en juillet 2007.

Figure 2 Ventes de vaccin BCG aux officines, France métropolitaine, Île-de-France et hors Île-de-France, janvier 2005-décembre 2011 / Figure 2 BCG vaccine sales to pharmacies, mainland France, Ile-de-France region and outside Ile-de-France region, January 2005-December 2011



Source : Gers

2008 (+3,3% par rapport à l'année précédente) et en 2009 (+11% par rapport à 2008), mais cette hausse fléchit en 2010 (+5% comparé à 2009) et en 2011 où les ventes n'étaient supérieures que de 2,2% à celles de 2010. Le tableau 2 montre que l'activité vaccinale BCG en IdF a baissé de 32% en milieu libéral et de 18% dans le secteur public entre 2005 et 2010, soit une diminution globale de l'activité vaccinale de 28%.

#### Données des certificats de santé du 9<sup>ème</sup> mois d'Île-de-France

Le tableau 3 montre que 79% des enfants de 9 mois d'IdF nés en 2010 avaient été vaccinés par le BCG, en légère progression par rapport à 2009 ( $p < 0,01$ ). L'écart de 21% entre les secteurs PMI (88%) et libéral (67%) suggère une couverture très supérieure chez les enfants vaccinés en PMI, bien que dans le secteur libéral on observe une progression en 2010 ( $p < 0,01$ ). L'absence de données en 2010 pour le département de Seine-et-Marne ne devrait pas impacter significativement l'estimation régionale en 2010 au vu des analyses réalisées en 2009 qui montrent des couvertures régionales très proches, que ce département soit ou non inclus dans l'analyse.

#### Enquêtes par sondage

Les résultats pour la zone géographique « hors IdF » des enquêtes réalisées en 2008 et 2009 étaient en faveur d'une couverture vaccinale insuffisante des enfants à risque de tuberculose. Dans le secteur privé, l'enquête réalisée en février 2008 chez les médecins abonnés au Réseau Infovac-France avait montré que 40% des enfants à risque suivis par des médecins exerçant exclusivement en secteur libéral étaient vaccinés par le BCG [7], et celle réalisée en juin 2009 chez les médecins généralistes du Réseau Sentinelles® a montré que 32% d'enfants à risque suivis étaient vaccinés [9]. L'enquête réalisée la même année chez les enfants suivis en secteur PMI indiquait que 62% des enfants à risque étaient vaccinés par le BCG [8].

#### Discussion-conclusion

On note une stabilité globale du nombre de cas de tuberculose parmi les enfants de moins de 5 ans en France en 2010 par rapport à la période 2000-2005. Cette stabilité résulte de la diminution du nombre de cas en IdF (39% en 2010 versus 29% en 2005) et de l'augmentation du nombre de cas hors IdF (59% en 2010 versus

71% en 2005). La diminution du nombre de cas de tuberculose parmi les enfants de moins de 5 ans observée en IdF s'inscrit dans un contexte global de réduction importante de l'incidence (tous âges) dans cette région (28,6/10<sup>5</sup> en 2000, 18,8/10<sup>5</sup> en 2005 et 16,3/10<sup>5</sup> en 2010).

Hors IdF, où la baisse de l'incidence entre 2000 et 2010 n'est que de 7% pour l'ensemble de la population, l'augmentation du nombre de cas parmi les moins de 5 ans est associée à une diminution de la part des sujets vaccinés par le BCG parmi les sujets éligibles à la vaccination, comme déjà observé les années précédentes [5]. Ces données sont compatibles avec un impact de la restriction des indications de la vaccination BCG aux enfants à risque. Cependant, les données actuelles ne sont pas en faveur d'un impact au-delà de ce qui était attendu [3]. On note de plus que, hors IdF, 46% des cas de tuberculose éligibles à la vaccination BCG (pour lesquels l'information sur le statut vaccinal était connue) n'étaient pas vaccinés. Une partie de ces cas aurait donc pu être évitée si l'application des recommandations de vaccination et les niveaux de couverture vaccinale avaient été meilleurs.

Globalement, la part des cas de tuberculose survenant chez les moins de 5 ans est stable et le nombre de formes graves de l'enfant reste très faible en France, ce qui constitue un élément rassurant.

Concernant la couverture vaccinale BCG, les données les plus récentes sont en faveur d'une bonne couverture vaccinale en IdF (proche de 80% à l'âge de 9 mois), bien qu'insuffisante. Dans cette région, la situation est en légère progression par rapport à l'année précédente chez les enfants âgés de 9 mois. La tendance de ventes de vaccins BCG va dans le même sens : alors qu'en 2007, les données de vente indiquaient une diminution globale de l'activité vaccinale de 37% par rapport à 2005 [7], le même indicateur montre aujourd'hui une baisse de 28%. Comme le montrent les données des certificats de santé du 9<sup>ème</sup> mois mais aussi les résultats de l'enquête en PMI [8], ce sont les enfants suivis en milieu libéral qui sont les moins bien vaccinés, secteur dans lequel les efforts de renforcement de la politique vaccinale devront être particulièrement importants.

En dehors d'IdF, les données des enquêtes ainsi que celles de ventes de vaccin BCG en 2011 (bien que plus difficiles à interpréter) sont en faveur d'une couverture nettement insuffisante, en particulier chez les enfants suivis en médecine libérale. Ces résultats indiquent un suivi insuffisant des nouvelles recommandations vaccinales dans les groupes à risque résidant en dehors d'IdF. Pour les enfants de cette zone géographique, l'exploitation des nouveaux certificats intégrant l'information sur l'appartenance à un groupe à risque, qui devrait débiter en 2013, permettra de mieux estimer la couverture vaccinale et d'actualiser les données.

Compte tenu des résultats de l'enquête chez les médecins du Réseau Sentinelles® [9] suggérant que les groupes cibles ne sont pas toujours bien identifiés, les indications de la vaccination pas toujours comprises par les praticiens et la technique intradermique pas toujours maîtrisée, des efforts devraient être faits pour améliorer les connaissances et la pratique de ces

Tableau 2 Estimation du nombre d'enfants vaccinés par le BCG en Île-de-France (France), 2005-2010 / Table 2 Estimated number of children vaccinated by BCG in the Ile-de-France region (France), 2005-2010

Secteur d'exercice		Enfants vaccinés						Variation 2010/2005
		2005	2006	2007	2008	2009	2010	
Privé	Monovax®	158 108	0	0	0	0	0	
	BCG-SSI	11 796	97 623	94 611	97 772	108 905	114 284	
	Total	169 904	97 623	94 611	97 772	108 905	114 284	- 32%
Public (PMI)	Monovax®	47 733	0	0	0	0	0	
	BCG-SSI*	16 959	63 705	53 548	53 739	58 822	53 100	
	Total	64 692	63 705	53 548	53 739	58 822	53 100	- 18%
<b>Total</b>		<b>234 596</b>	<b>161 328</b>	<b>148 159</b>	<b>151 511</b>	<b>167 727</b>	<b>167 384</b>	<b>- 28%</b>

\* Extrapolations en nombre d'enfants vaccinés sur la base de 1,5 enfant en moyenne vacciné par flacon de vaccin multidoses en secteur public. Source : Gers et Sanofi-Pasteur MSD

**Tableau 3 Couverture vaccinale BCG à 9 mois, région Île-de-France (France), 2009 et 2010 (données brutes avant redressement) / Table 3 BCG vaccine coverage at 9 months, Ile-de-France (France), 2009 and 2010 (raw data before adjustment)**

Certificat rempli dans le secteur	Couverture vaccinale BCG à 9 mois, Île-de-France (IdF)*			
	Enfants nés en 2009		Enfants nés en 2010	
	Nombre de certificats	Couverture vaccinale	Nombre de certificats	Couverture vaccinale
Tous secteurs				
Région Île-de-France (IdF)	53 567	76%	24 755	79%
Région IdF sauf Seine-et-Marne (77)	47 102	77%		
PMI				
Région IdF	25 313	88%	11 944	88%
Région IdF sauf 77	23 712	88%		
Libéral				
Région IdF	26 655	64%	11 923	67%
Région IdF sauf 77	21 124	64%		

\* Absence de données pour la Seine-et-Marne (département 77) en 2010. À noter que 914 (2009) et 330 (2010) certificats ont été remplis dans d'autres secteurs que la PMI et le libéral.  
Source : Certificats de santé du 9<sup>ème</sup> mois, services départementaux de PMI

professionnels. La communication relative à la nouvelle politique française de vaccination par le BCG et les actions en cours pour former les vaccinateurs à la vaccination BCG par voie intradermique devraient être poursuivies.

#### Remerciements

Aux responsables du traitement des données vaccinales des Conseils généraux d'Île-de-France pour nous avoir fourni les données issues des certificats de santé du 9<sup>ème</sup> mois ; à Sanofi-Pasteur MSD pour nous

avoir fourni les données de ventes de BCG au secteur public ; ainsi qu'au Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (Gers) pour nous avoir fourni les données de vente BCG au secteur privé.

#### Références

- [1] Inserm. Expertise collective. Tuberculose. Place de la vaccination dans l'expertise de la maladie. Paris: Les Éditions Inserm (coll. Expertises Collectives); 2004.
- [2] Guthmann JP, Fonteneau L, Antoine D, Cohen R, Lévy-Bruhl D, Che D. Couverture vaccinale BCG et

épidémiologie de la tuberculose chez l'enfant : où en est-on un an après la levée de l'obligation vaccinale en France ? Bull Epidemiol Hebd. 2009;(12-13):113-6.

[3] Lévy-Bruhl D. Estimation de l'impact épidémiologique de différentes options de vaccination BCG en France. Rev Epidemiol Sante Publique. 2005;53(5):501-8.

[4] Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. Circulaire n°DGS/R1/2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et adolescents. 2007.

[5] Figoni J, Antoine D, Guthmann JP, Lévy-Bruhl D, Che D. Impact des modifications des modalités de vaccination par le BCG sur l'épidémiologie de la tuberculose en France en 2009. Bull Epidemiol Hebd. 2011;(22):255-7.

[6] Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose en France en 2010. Bull Epidemiol Hebd. 2012;(24-25):285-7.

[7] Guthmann JP, de La Rocque F, Bouché M, Van Cauteren D, Fonteneau L, Lécuyer A, et al. Couverture vaccinale BCG en médecine libérale: premières données chez le nourrisson, sept mois après la levée de l'obligation vaccinale en France. Arch Pediatr. 2009;16(5):489-95.

[8] Guthmann JP, Fonteneau L, Desplanques L, Lévy-Bruhl D. Couverture vaccinale BCG chez les enfants nés après la suspension de l'obligation vaccinale et suivis dans les PMI de France: enquête nationale 2009. Arch Pediatr. 2010;17(9):1281-7.

[9] Rossignol L, Guthmann JP, Kernéis S, Aubin-Augier I, Lasserre A, Chauvin P, et al. Barriers to implementation of the new targeted BCG vaccination in France: a cross sectional study. Vaccine. 2011;29(32):5232-7.

## La résistance aux antituberculeux en France en 2009-2010

Nicolas Veziris (nicolas.veziris@upmc.fr)<sup>1,2</sup>, Vincent Jarlier<sup>1,2</sup>, Jérôme Robert<sup>1,2</sup>

1/ UPMC Université Paris 06, EA 1541, ER 5, Laboratoire de bactériologie-hygiène, Paris, France

2/ AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, Laboratoire de bactériologie-hygiène, Paris, France

### Résumé / Abstract

La résistance aux antituberculeux est apparue dès les débuts de leur utilisation. Actuellement, en France, le principal facteur de risque de résistance reste le fait d'avoir déjà reçu des antituberculeux. La résistance à l'isoniazide est de 18% dans la population déjà traitée contre 5% dans la population n'ayant jamais reçu d'antituberculeux. La fréquence de la multirésistance passe de 9 à 1% selon qu'elle elle mesurée dans une population ayant ou pas reçu des antituberculeux. Les patients qui posent des problèmes de prise en charge et dont le pronostic est aggravé sont principalement les patients multirésistants, qui ne représentent heureusement qu'une cinquantaine de cas par an en France. Cette résistance peut être évitée en respectant des principes simples de prise en charge, rappelés dans cet article. Si elle n'a pu être évitée, il faut savoir la diagnostiquer précocement en ayant recours à des outils moléculaires. La prise en charge de ces cas bénéficie de l'expertise d'équipes spécialisées tant sur le plan diagnostique, bactériologique, que sur le plan thérapeutique.

### Resistance to anti-tuberculosis drugs in France, 2009-2010

Drug resistance emerged very quickly after the early use of antituberculous drug. Currently, in France, the main risk factor for resistance remains the fact of having previously been treated for tuberculosis. Resistance to isoniazid reaches 18% among previously treated cases as compared to 5% among cases that have never received anti-TB drugs. The frequency of multidrug resistance (MDR) increases from 1 to 9% depending on whether the cases have received previous antituberculous treatment. These MDR cases that represent 50 cases each year in France are difficult to treat and have the worse prognosis. Drug resistance can be avoided by adhering to basic management principles, which are recalled in this manuscript. If drug resistance can not be avoided, early diagnosis as well as the use of molecular tools, are therefore of paramount importance. The management of MDR cases benefits from the expertise of expert teams in diagnostics, bacteriology and therapeutics.

### Mots-clés / Keywords

Tuberculose, médicaments antituberculeux, résistance / Tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, resistance

### Introduction

En l'absence de traitement antibiotique, la mortalité de la tuberculose pulmonaire est de 50%. Ce pronostic a radicalement changé avec l'utilisation des antituberculeux. Toutefois, lorsque le traitement antituberculeux est mal prescrit ou mal suivi par le malade, il peut entraîner la sélection de mutants résistants (résistance secondaire ou

acquise), cause majeure d'échec thérapeutique. Un patient tuberculeux porteur d'une souche devenue résistante peut contaminer son entourage, qui peut alors développer une tuberculose à bacilles d'emblée résistants (résistance primaire). Des mutations peuvent s'accumuler dans une même souche au cours de plusieurs traitements successifs. Les souches ayant acquis une résistance aux

antituberculeux de 1<sup>ère</sup> ligne les plus efficaces<sup>1</sup> sont dites multirésistantes (MDR - *multidrug-resistant tuberculosis*). Les souches MDR ayant acquis en plus des mutations entraînant la résistance aux antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne les plus efficaces<sup>2</sup> sont

<sup>1</sup> Isoniazide et rifampicine.

<sup>2</sup> Fluoroquinolones et antibiotiques injectables : amikacine, kanamycine, capréomycine.