

Surveillance de la résistance aux antituberculeux en France : données récentes

Jérôme Robert (jrobert@chups.jussieu.fr), Nicolas Veziris, Chantal Truffot-Pernot, Cristina Grigorescu, Vincent Jarlier

Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, Paris, France

Résumé / Abstract

Depuis 2002, le réseau du Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux a observé une augmentation de la prévalence de la multirésistance du bacille tuberculeux, en partie liée à l'arrivée de malades de pays à forte endémie tuberculeuse. La multirésistance est passée de moins de 1 % avant 2002 à 1,3 % en 2004. Les taux de résistance primaire et secondaire à au moins un antituberculeux de première ligne rapportés par le réseau AZAY-mycobactéries étaient de 5,8 % et 15,2 % en 2005. Ces taux sont comparables à la plupart des autres pays d'Europe de l'Ouest.

Surveillance of antituberculosis drug resistance in France: recent data

The network of the Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux noticed an increase in the prevalence of multidrug resistance tuberculosis in France after 2002. Indeed, the prevalence rose from less than 1% before 2002 to 1.3% in 2004. This increase is, at least in part, due to immigration from high prevalence countries. The primary and secondary resistance rates to at least one first line drug recorded by the AZAY-Mycobacteria network in 2005 were 5.5% and 15.2%, respectively. These rates are similar to those observed in most of the western European countries.

Mots clés / Key words

Tuberculose, résistance, multirésistance, rifampicine, isoniazide / Tuberculosis, resistance, multidrug resistance, rifampicin, isoniazid

Le Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA) contribue, avec les autres structures nationales comme le système de déclaration obligatoire, à la surveillance de la résistance des mycobactéries aux antibiotiques. À l'échelon national, le relevé annuel des caractéristiques des cas de tuberculose à bacilles résistants à l'isoniazide et à la rifampicine, dits multirésistants (MDR), est effectué depuis 1992 par un réseau de laboratoires de microbiologie qui prennent en charge la culture des mycobactéries en France [1]. Depuis 1995, la mise en place d'un réseau de laboratoires universitaires de microbiologie (Groupe AZAY-Mycobactéries) permet aussi de surveiller, chaque année, la résistance aux antituberculeux de première ligne chez les nouveaux cas de tuberculose (patients jamais traités ou « résistance primaire ») et les cas déjà traités (« résistance secondaire » ou « acquise ») [2]. Les deux types de surveillance concernent les cas de tuberculose prouvés bactériologiquement (culture positive). L'objectif de la surveillance de la tuberculose MDR est d'être exhaustif afin de décrire les caractéristiques de l'ensemble des cas, d'aider à la prise en charge thérapeutique et d'alerter les autorités sanitaires en cas de modifications de ces caractéristiques [3]. L'objectif de la surveillance « sentinelle » du réseau AZAY est d'obtenir, sur une proportion importante (>25 %) des cas diagnostiqués en France, les informations nécessaires à une analyse stratifiée des données sur les facteurs de risque de résistance comme cela est recommandé par l'OMS.

Les résultats de la surveillance sont adressés à la Direction générale de la santé et à l'Institut de veille sanitaire ainsi qu'à EuroTB [4] et l'OMS [5].

Surveillance de la tuberculose multirésistante

Méthode

La surveillance de la tuberculose MDR en France est réalisée grâce au réseau de plus de 310 labora-

toires qui est coordonné par le CNR-MyRMA. Ce réseau représente la quasi totalité des laboratoires effectuant des cultures de bacille tuberculeux en France. Chaque année, les laboratoires colligent le nombre de malades pour lesquels une souche de bacille tuberculeux (*Mycobacterium tuberculosis* complexe) a été isolée (dénominateur) et, parmi ces malades, ceux qui sont porteurs d'une souche résistante simultanément à l'isoniazide (INH) et à la rifampicine (RMP) (numérateur). Pour chaque malade porteur d'une souche MDR, des informations complémentaires sont recueillies auprès des microbiologistes et des cliniciens.

Résultats

En 2004, le nombre de malades pour lesquels les laboratoires du réseau du CNR-MyRMA ont isolé au moins une souche de *M. tuberculosis* a été de 5 381. Pendant la même année, le nombre de cas de tuberculose MDR a été de 68, soit une proportion de 1,3 %. Parmi ces 68 cas, 8 (12 %) étaient déjà connus du CNR et ont été considérés comme des cas chroniques ou des échecs de traitement. L'incidence globale des nouveaux cas de tuberculose MDR était donc de 1,1 %. Parmi les 60 cas recensés pour la première fois, 11 (18 %) étaient nés en France, et 49 (82 %) à l'étranger (22 en Afrique subsaharienne ou Afrique de l'Est, 13 dans le Maghreb et 8 en Europe de l'Est). Au total, 39 (65 %) malades étaient des hommes et 11 (18 %) avait une sérologie VIH positive. Trente-huit (63 %) cas étaient des multirésistances « primaires » (8 nés en France et 30 à l'étranger) et 21 (35 %) des multirésistances « secondaires » (3 nés en France et 19 à l'étranger). L'atteinte était pulmonaire chez 56 (93 %) malades et l'examen microscopique positif chez 31 (52 %) cas.

Résistance primaire et secondaire aux antituberculeux de première ligne

Méthode

À la différence du réseau du CNR qui recueille des

informations uniquement sur les cas MDR, les laboratoires du réseau « sentinelle » AZAY-mycobactéries recueillent, de manière systématique, en complément des informations microbiologiques et conformément aux recommandations de l'OMS, les informations suivantes pour chaque cas de tuberculose bactériologiquement prouvé : âge, pays de naissance, co-infection par le VIH, localisation de l'infection et traitement antituberculeux antérieur. Les informations sont ensuite adressées au CNR-MyRMA, où elles sont agrégées puis analysées.

Résultats

Le nombre de laboratoires participant au réseau AZAY était de 17 en 1995, de 20 en 1999 et de 30 en 2005. Le nombre de régions françaises de métropole incluses est passé de 9 en 1995 à 20 en 2005. En 2005, 1 501 cas de tuberculose pour lesquels des tests de sensibilité aux antituberculeux ont été effectués ont été colligés par le réseau, dont :

- 61 % étaient des hommes ;
- 2,5 % avaient moins de 14 ans, 11,6 % entre 15 et 24 ans, 50,6 % entre 25 et 54 ans, 10,5 % entre 55 et 64 ans et 24,6 % 65 ans et plus ;
- 44 % étaient nés en France, 53 % à l'étranger et 3 % étaient de pays de naissance inconnu ;
- 8 % étaient co-infectés par le VIH ;
- 86 % avaient une résistance primaire, 7 % une résistance secondaire et pour 7 % les antécédents de traitement étaient inconnus ou douteux.

Chez les 1 291 malades sans antécédent de traitement, le taux de résistance à au moins un des trois antituberculeux de première ligne (isoniazid, rifampicine et éthambutol) était de 5,8 % (tableau 1) et de 4,6 % à la streptomycine. Ce taux de résistance était beaucoup plus élevé pour l'isoniazide (5,5 %) que pour la rifampicine (1,2 %), la multirésistance isoniazide + rifampicine (1,1 %) et la streptomycine (0,7 %).

Chez les 112 malades ayant déjà reçu un traitement antituberculeux (cas déjà traités), le taux de

Tableau 1 Résistance aux antituberculeux de première ligne chez les nouveaux cas de tuberculose (résistance « primaire ») et les malades déjà traités (résistance « secondaire »). Réseau du Groupe AZAY-Mycobactéries, 2005 / Table 1 Resistance to first line antituberculosis drugs for new patients (« primary » resistance) and previously treated patients (« secondary » resistance). Azay-Mycobacteria Network, 2005

Caractéristique	Antécédent de traitement					
	Nouveaux cas		Déjà traité		Inconnu	
	N	%	N	%	N	%
Nombre total de malades	1 291	100 %	112	100 %	98	100 %
Sensible à H+R+E	1 216	94,2 %	95	84,8 %	91	92,9 %
Résistance à au moins :						
isoniazide (H)	71	5,5 %	16	14,3 %	7	7,1 %
rifampicine (R)	15	1,2 %	9	8,0 %	2	2,0 %
éthambutol (E)	9	0,7 %	3	2,7 %	1	1,0 %
streptomycine (S)	60	4,6 %	16	14,3 %	4	4,1 %
Multirésistant (H+R)	14	1,1 %	8	7,1 %	2	2,0 %

résistance à au moins un des trois antituberculeux de première ligne était de 15,2 %, soit près du triple de celui pour les nouveaux cas (tableau 1) et était beaucoup plus élevé pour l'isoniazide (14,3 %) que pour le rifampicine (8,0 %), la multirésistance isoniazide + rifampicine (7,1 %) et la streptomycine (2,7 %). Le taux de résistance « secondaire » à la streptomycine était de 14,3 %, bien que cet antibiotique ne soit plus utilisé dans le traitement de première ligne.

Discussion

La proportion de tuberculoses multirésistantes recensées par le CNR-MyRMA avait augmenté brusquement en 2002, passant de 20-50 cas par an, soit 0,5 à 0,7 % des cas de tuberculose, à 79 cas (1,4 % des cas) [6]. Depuis 2002, ce chiffre est resté sensiblement proche de 70 cas. Les trois dernières années de la surveillance, la proportion de cas né en France a fortement diminué (18 % en 2004 contre 44 % de 1992 à 1999) ainsi que la proportion de cas déjà traités (35 % en 2004 contre 70 %) [1]. La France fait donc face à une arrivée plus importante

de malades ayant une tuberculose MDR primaire et provenant de pays à haute incidence de tuberculose. Globalement, le taux de multirésistance observé depuis 2002 est proche des taux observés en 2004 dans des pays comme la Hongrie (1,6 %), la Pologne (1,6 %) ou la Suède (1,6 %). L'Espagne (3,8 %) et l'Italie (3,1 %) conservent des taux plus élevés [4]. La France se situe donc dans les pays d'Europe à faible incidence de tuberculose MDR.

Les données sur la résistance primaire et secondaire collectées par le groupe AZAY-Mycobactéries permettent une analyse des tendances qu'il n'est pas possible de détailler dans ce court article. Pour l'essentiel, les taux de résistance primaire et secondaire sont stables depuis une dizaine d'années. Les statistiques de 2005 restent très satisfaisantes avec des taux de résistance proches de ceux observés dans d'autres pays d'Europe de l'Ouest [4]. Ces taux suggèrent indirectement une bonne prise en charge des nouveaux cas de tuberculose et un faible taux de rechute. Toutefois, il serait utile de mettre en place des indicateurs de succès thérapeutique pour les nouveaux cas et les cas déjà

traités comme le recommande l'OMS. Ce type de surveillance a été mis en place par le CNR-MyRMA pour les cas de tuberculose MDR.

Remerciements

Nous remercions tous nos collègues microbiologistes du réseau du CNR-MyRMA grâce auxquels les informations présentées dans cette synthèse ont pu être réunies, ainsi que tous nos collègues cliniciens qui partagent les informations cliniques sur les patients.

Membres du réseau AZAY-Mycobactéries participant à la surveillance pour l'année 2005 :

G. Laurans (Amiens), M. Chetaou (Angers), G. Couetdic (Besançon), F. Jaureguy (Bobigny), J. Texier-Maugein (Bordeaux), M-L. Abalain (Brest), B. Malbrun (Caen), L. Lebrun (Clamart), L. Deforges, (Créteil), J-M. Duez (Dijon), N. Lemaître (Lille), C. Martin (Limoges), M. Chomarat, M. de Montclos (Lyon-Sud), D. Terru (Montpellier), M. Dailloux (Nancy), P. Berner (Nantes), D. Sicard (Nice), C. Pierre, R. Ruimy (Paris-Bichat), S. Coignard (Paris-Hôtel-Dieu), J. Robert, C. Truffot-Pernot (Paris-Pitié), V. Lalande (Paris-St-Antoine), A. Rossier (Paris-Tenon), H. Vu Thien (Paris-Trousseau), G. Agius, A. Bourgoin (Poitiers), L. Brasme (Reims), M. Pestel-Caron (Rouen), A. Carricajo (Saint-Etienne), C. Le Brun (Strasbourg), R. Bauriaud (Toulouse), P. Lanotte (Tours).

Références

- [1] Robert J, Trystam D, Truffot-Pernot C, Jarlier V. Multidrug-resistant tuberculosis: eight years of surveillance in France. *Eur Respir J* 2003; 22(5): 833-37.
- [2] Robert J, Trystam D, Truffot-Pernot C, Carbonnelle B, Grosset J, AZAY Mycobacteria Study Group. Surveillance of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in France, 1995-1997. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(7): 665-72.
- [3] Uffredi M-L, Truffot-Pernot C, Dautzenberg B, Renard M, Jarlier V, Robert J. An intervention programme for the management of multidrug-resistant tuberculosis in France. *Int J Antimicrob Agents* (sous presse).
- [4] 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 2004. Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, 2006.
- [5] Aziz MA, Wright A, Laszlo A, De Muynck A, Portaels F, Van Deun A, Wells C, Nunn P, Blanc L, Raviglione M. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006; 368(9553): 2142-54.
- [6] Robert J, Veziris N, Truffot-Pernot C, Grigorescu C, Jarlier V. La tuberculose multirésistante en France : prévalence et prise en charge. *Bull Epidemiol Hebd* 2005; 17-18: 78-80.

La tuberculose dans la région OMS-Europe : situation et tendances en 2004

Fatima Aït-Belghiti (f.belghiti@invs.sante.fr), Dennis Falzon

EuroTB, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

En 2004, 414 163 cas de tuberculose étaient déclarés en Europe (51 pays) dont 70 % provenant des pays de l'Est (ex-URSS). Le poids important de la tuberculose et les taux de résistance élevés à l'Est sont une préoccupation majeure en Europe. En revanche, dans la majorité des pays de l'Ouest, la tendance est à la baisse, les cas d'origine étrangère augmentant sensiblement. Le contrôle de la tuberculose en Europe doit être renforcé et adapté aux différents profils épidémiologiques définis par la surveillance.

The tuberculosis situation in the WHO European Region in 2004 and key trends in recent years

In 2004, 414,163 tuberculosis cases were notified in Europe (51 countries), 70% of which from Eastern countries of the ex-USSR. The large burden of tuberculosis and high levels of drug-resistance make the East a major concern in the Region. Conversely, in most Western countries of late, tuberculosis has been on the decline but increasingly aggregating in cases of foreign origin and other sub-populations. Tuberculosis control in Europe should be reinforced and adapted to the different epidemiological patterns defined by surveillance.

Mots clés / Key words

Tuberculose, Europe, surveillance, multirésistance, issue de traitement, contrôle / Tuberculosis, Europe, surveillance, multi-drug resistance, outcome, control