

La tuberculose multirésistante en France : surveillance et prise en charge, 1992-2002

Jérôme Robert, Nicolas Veziris, Chantal Truffot-Pernot,
Cristina Grigorescu, Vincent Jarlier

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

INTRODUCTION

Le Centre national de référence de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-RMA) contribue, avec les autres structures nationales, à la surveillance de la résistance des mycobactéries aux antibiotiques. A l'échelon national, le relevé annuel des caractéristiques des cas de tuberculose à bacilles résistants à l'isoniazide et à la rifampicine, dits multirésistants, est effectué depuis 1992 par un réseau de laboratoires de microbiologie qui prennent en charge la culture des mycobactéries en France [1,2]. Depuis 1995, la mise en place d'un réseau de laboratoires universitaires de microbiologie permet aussi de surveiller chaque année la résistance aux antituberculeux de première ligne chez les nouveaux cas de tuberculose (« résistance primaire ») et les cas déjà traités (« résistance secondaire » ou « acquise ») [3].

Les deux types de surveillance concernent les cas de tuberculose prouvés bactériologiquement (culture positive). L'objectif de la surveillance de la tuberculose multirésistante (MDR) est l'exhaustivité et l'aide à la prise en charge thérapeutique alors que l'objectif de la deuxième surveillance est d'obtenir, sur une proportion importante (25 %) des cas diagnostiqués en France, les informations nécessaires à une analyse stratifiée des données comme cela est recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (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 [5,6].

Nous rapportons ici les résultats de la surveillance de la tuberculose multirésistante ainsi que les mesures mises en place afin d'améliorer sa prise en charge.

SURVEILLANCE DE LA TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE

Méthode

La surveillance de la tuberculose multirésistante en France est réalisée grâce au réseau de plus de 320 laboratoires organisé par le CNR-RMA. Chaque année, ces laboratoires colligent le nombre de malades pour lesquels une souche de bacille tuberculeux (*Mycobacterium tuberculosis complex*) 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).

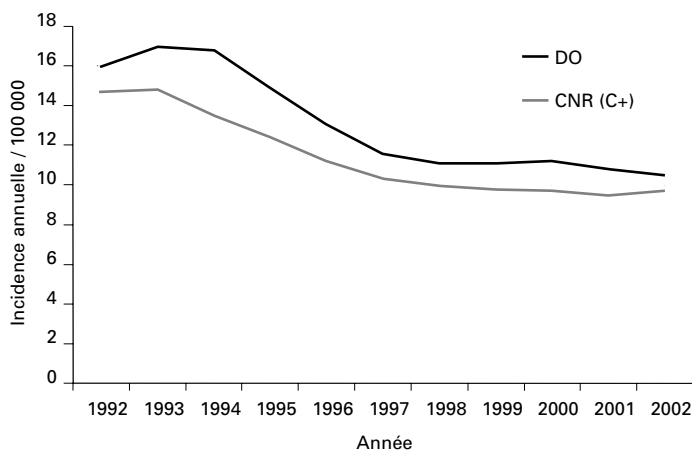
Pour chaque malade porteur d'une souche multirésistante, des informations complémentaires sont recueillies auprès des microbiologistes et des cliniciens à l'aide d'un questionnaire standardisé. Aucune information complémentaire n'est recueillie pour les malades ayant une tuberculose à bacilles sensibles (non multirésistants).

Résultats

Le nombre total de cas de tuberculose bactériologiquement documentée recensés à travers le réseau national de microbiologistes a diminué au cours du temps. La comparaison avec les autres données disponibles, en l'occurrence la déclaration obligatoire (DO) de la tuberculose montre que l'évolution est globalement parallèle dans les deux systèmes (figure 1).

Figure 1

Evolution de l'incidence pour 100 000 habitants de la tuberculose selon le système de surveillance DO ; CNR-MDR : réseau des microbiologistes correspondants du CNR-RMA, 1992-2002



De 1992 à 2001, de 26 à 58 cas de tuberculose à bacilles multirésistants ont été signalés chaque année au CNR-RMA ce qui représente 0,5 % à 0,9 % du nombre total de cas de tuberculose bactériologiquement confirmée (tableau 1). En revanche, en 2002 le nombre de cas signalés au CNR-RMA (n = 79) est beaucoup plus élevé, donnant pour la première fois depuis 10 ans un taux de prévalence bien supérieur à 1 % (1,4 %). Cette augmentation semble être confirmée par les premiers résultats de la surveillance des cas de 2003 (77 cas colligés à ce jour pour 5 381 cas de tuberculose à culture positive, soit 1,4 %).

Comme chaque année, une proportion notable des cas étaient déjà connus depuis une ou plusieurs années (tableau 2), ce qui signifie que ces patients sont restés pendant plusieurs années des sources actives de contamination à bacilles multirésistants. Ce fait, très important sur le plan médical et épidémiologique, montre bien que les malades atteints de tuberculose MDR sont difficiles à traiter en raison de la moindre efficacité des antibiotiques disponibles et de la difficulté de prise en charge. La proportion de cas déjà connus est toutefois plus faible depuis 1999 (12 % de 1999 à 2002) que durant les années 1995-1998 (28 %) suggérant un progrès de la prise en charge.

Les caractéristiques des 72 cas de tuberculose à bacilles multirésistants colligés pour la première fois en 2002 sont données dans le tableau 3 et comparées à celles des 347 malades notifiés au moins une fois entre 1992 à 2001. Plus de la moitié des malades de 2002 étaient des hommes (51,4 %), la grande majorité (81,9 %) étaient nés à l'étranger, l'âge médian était de 30,5 ans et 55,5 % étaient âgés de 25 à 44 ans et 15,3 % étaient séropositifs pour le VIH. La grande majorité des malades (90,3 %) avaient une localisation tuberculeuse pulmonaire et 6,9 % une localisation extra-pulmonaire isolée. L'examen

Tableau 1

Nombre de cas de tuberculose à bacilles multirésistants et nombre de cas de tuberculose à culture positive, 1992-2003

Cas	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Multirésistants	48	40	58	40	29	26	39	48	51	48	79	77*
Total culture +	8 441	8 539	7 751	7 119	6 441	5 917	5 766	5 597	5 569	5 445	5 609	5 381*
Prévalence %	0,6	0,5	0,7	0,6	0,5	0,4	0,7	0,9	0,9	0,9	1,4	1,4*
[IC95] #	[0,4-0,7]	[0,3-0,6]	[0,5-0,9]	[0,4-0,8]	[0,3-0,6]	[0,3-0,6]	[0,5-0,9]	[0,6-1,1]	[0,7-1,2]	[0,7-1,2]	[1,1-1,7]	[1,1-1,8]

* : Chiffre temporaire, enquête non achevée

: IC95 : Intervalle de Confiance à 95 %

Tableau 2

Année de première notification des cas de tuberculose à bacilles multirésistants, 1992-2002

Année de notification	Nombre de cas notifiés	Cas notifiés pour la première fois en										
		1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
1992	48	48										
1993	40	7	33									
1994	58	8	6	44								
1995	40	3	7	4	26							
1996	29	1	0	3	4	21						
1997	26	3	1	1	1	3	17					
1998	39	1	0	2	1	1	3	31				
1999	48	1	0	0	1	0	0	2	44			
2000	51	2	0	0	2	0	0	3	2	42		
2001	48	0	0	0	0	0	0	0	1	6	41	
2002	79	0	1	0	0	0	1	0	0	2	3	72

Tableau 3

Caractéristiques de l'ensemble des 419 cas de tuberculose à bacilles multirésistants aux antibiotiques signalés de 1992 à 2002

	Total des malades		Malades notifiés en 1992-2001			
	n	%	n	%	n	%
Total	419	100	72	100	347	100
Âge						
0-14 ans	1	0,2	0	0,0	1	0,3
15-24 ans	47	11,2	16	22,2	31	8,9
25-34 ans	135	32,3	28	38,8	107	30,8
35-44 ans	93	22,2	12	16,7	81	23,3
45-64 ans	91	21,7	12	16,7	79	22,8
65 et plus	49	11,7	4	5,6	45	13,0
Inconnu	3	0,7	0	0,0	3	0,9
Sexe						
Masculin	278	66,3	37	51,4	241	69,5
Féminin	141	33,7	35	48,6	106	30,5
Pays de naissance						
France	148	35,3	12	16,7	136	39,2
Autres pays	269	64,2	59	81,9	210	60,5
Inconnu	2	0,5	1	1,4	1	0,3
Sérologie VIH						
Positive	77	18,4	11	15,3	66	19,0
Négative	279	66,6	50	69,4	229	66,0
Inconnue	63	15,0	11	15,3	52	15,0
Localisation de la tuberculose						
Pulmonaire	337	80,4	62	86,1	275	79,3
Extra-pulmonaire	32	7,6	5	6,9	27	7,8
Mixte	46	11,0	3	4,2	43	12,4
Inconnue	4	1,0	2	2,8	2	0,6
Examen microscopique						
Positif	256	61,1	52	72,2	204	58,8
Négatif	140	33,4	20	27,8	120	34,6
Inconnu	23	5,5	0	0,0	23	6,6
Antécédent de traitement						
Non (nouveau cas)	170	40,6	38	52,7	132	38,0
Oui (déjà traités)	235	56,1	31	43,1	204	58,8
Inconnu	14	3,3	3	4,2	11	3,2
Résistance associée*						
ni SM ni EMB	156	37,3	22	30,5	134	38,7
SM seule	130	31,1	26	36,1	104	30,1
EMB seul	29	6,9	4	5,6	25	7,2
SM+EMB	103	24,7	20	27,8	83	24,0

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; SM : streptomycine ; EMB : éthambutol.

* Données manquantes pour 1 malade

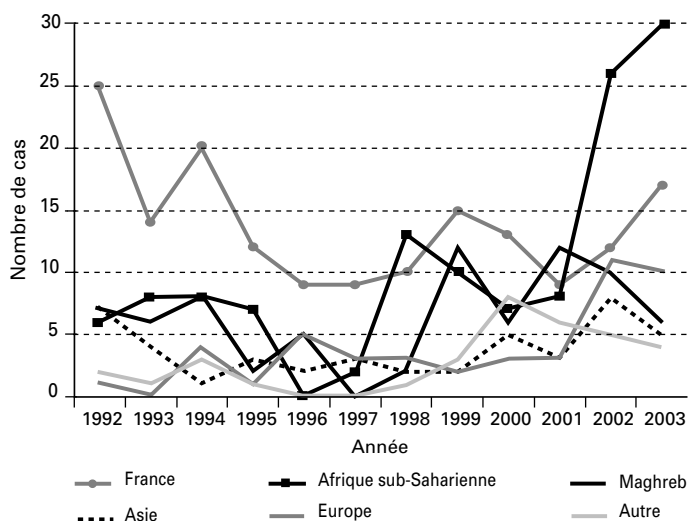
microscopique était positif dans 72,2 % des cas. La résistance à INH et RMP était associée à la résistance à la streptomycine dans 36,1 % des cas, à l'éthambutol dans 5,6 % des cas, et à ces deux antibiotiques dans 27,8 % des cas. Sur les 72 malades, 31 (43,1 %) avaient déjà reçu un traitement antituberculeux (« résistance acquise »), 38 (52,7 %) n'avaient jamais été traités (« résistance primaire ») et les antécédents de traitement étaient inconnus pour les 3 derniers malades. En comparaison avec les malades signalés pour la première fois entre 1992 et 2001, les malades de 2002 sont plus jeunes (âge médian : 30,5 vs 37,0 ans ; $p < 0,01$), plus souvent de sexe féminin (48,6 % vs

30,5 % ; $p < 0,01$), plus fréquemment nés à l'étranger (81,9 % vs 60,5 % ; $p < 0,01$), ont plus souvent une localisation pulmonaire isolée (86,1 % vs 79,3 % ; $p = 0,07$), ont un examen microscopique plus souvent positif (72,2 % vs 58,8 % ; $p = 0,03$), ont moins souvent des antécédents de traitement (43,1 % vs 58,8 % ; $p = 0,05$). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de malades pour le résultat de la sérologie VIH. Les différences entre les deux groupes sont cohérentes et en relation avec l'arrivée en plus grand nombre de malades sans antécédent de traitement (résistance primaire) et nés à l'étranger.

L'analyse de l'évolution temporelle de l'origine géographique des malades depuis le début de la surveillance (figure 2) montre une augmentation nette du nombre de cas originaires d'Afrique subsaharienne et d'Europe de l'Est. Alors que le nombre de malades nés en France avait diminué depuis le milieu des années 1990, ce nombre a un peu ré-augmenté en 2002 et 2003.

Figure 2

Évolution de la région de naissance des cas de tuberculose à bacilles multirésistants, 1992-2003



PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE

Méthodes

Comme nous l'avons vu, une proportion non négligeable (bien qu'en diminution ces dernières années) des cas MDR notifiés au CNR-RMA chaque année, l'avait déjà été une ou plusieurs années auparavant. Ceci suggère qu'une partie d'entre eux n'est pas traitée efficacement et constitue une source permanente d'infection. C'est pourquoi, afin d'identifier les facteurs à l'origine de cette situation, le CNR-RMA a mené en 1997-1998 une étude rétrospective cas-témoin comparant les caractéristiques générales, les modalités de prise en charge ainsi que le devenir (a) des malades ayant une tuberculose à bacilles multirésistants diagnostiquée en 1994 et (b) de malades avec une tuberculose à bacilles sensibles pris en charge dans les mêmes centres que les cas de tuberculose MDR [2]. La base de données du réseau de surveillance du CNR-RMA a servi à mettre en place cette étude.

Suite aux résultats de l'étude rétrospective, le CNR-RMA a mis en place une enquête prospective d'intervention en 1998 et 1999 en collaboration avec les microbiologistes correspondants du CNR-RMA et les cliniciens prenant en charge les malades atteints de tuberculose MDR [7]. Dans un premier temps, le CNR-RMA a annoncé la mise en place de l'étude aux microbiologistes et aux pneumologues afin d'obtenir une notification des cas le plus tôt possible après le diagnostic de multirésistance. Puis, pour chaque nouveau malade notifié pour tuberculose multirésistante, un contact direct ou téléphonique a été établi avec le microbiologiste et le clinicien afin d'analyser ensemble le dossier, d'envisager les tests complémentaires de sensibilité aux antituberculeux, y compris en utilisant des méthodes de biologie moléculaire, puis de participer à la discussion sur le choix du traitement antibiotique. Des informations concernant l'évolution clinique des malades ont été recueillies pendant au moins deux ans après le début du traitement. A la fin de cette enquête prospective, ce travail a été intégré à l'activité régulière du CNR-RMA.

Résultats

Le premier fait marquant de l'enquête rétrospective cas-témoins sur les malades notifiés en 1994 était que les 51 malades MDR inclus dans l'étude avaient été pris en charge par 42 équipes médicales différentes, ce qui voulait dire que peu de ces centres avaient pris en charge plus d'un malade par an et étaient en mesure d'acquiescer une expérience solide de la prise en charge de ces malades difficiles à traiter. Un deuxième fait marquant était que la sensibilité aux antituberculeux de deuxième ligne n'avait pas été éprouvée pour une proportion importante des souches, ce qui *ipso facto* rendait très difficile le choix raisonné du traitement (par exemple, la kanamycine et l'éthionamide, deux des trois premiers antibiotiques de la liste hiérarchisée de l'OMS n'avaient pas été éprouvés pour respectivement 20 et 50 % des souches). Le troisième fait marquant était que la moitié des malades avaient reçu moins de trois antibiotiques actifs et que la durée moyenne de traitement avait été de dix mois seulement alors que la durée recommandée par l'OMS est d'au moins 18 mois. Finalement, la proportion de malades perdus de vue était élevée et le taux de succès du traitement (41 %) était plus faible que ceux généralement rapportés dans la littérature [8,9].

Ces résultats peu satisfaisants étaient probablement, au moins en partie, liés au trop grand nombre de centres prenant en charge ces malades. La création d'une ou quelques équipes de référence multidisciplinaire, comme cela est recommandé par l'OMS, pourrait améliorer la situation. La mise en place d'un traitement complètement supervisé (programme *Directly Observed Therapy* de l'OMS) pour ces malades est également conseillée par l'OMS et certains experts [10,11].

Le travail prospectif mené en 1998 et 1999 était la suite logique de ce travail rétrospectif. Il a porté sur 45 malades qui ont été suivis pendant au moins deux ans après le diagnostic, soit jusqu'en 2001. Comme dans l'étude rétrospective cas-témoins, le nombre de centres prenant en charge les malades était très élevé (35 centres pour 45 malades). L'étude ne prévoyait pas le transfert des malades vers un centre spécialisé puisqu'il n'y a pas à ce jour d'équipe de référence dans ce domaine. Après intervention et comparativement à l'étude rétrospective précédente, le nombre d'antituberculeux de deuxième ligne dont la sensibilité a été *in fine* éprouvée (8 versus 5), la proportion de malades traités par au moins trois antituberculeux actifs (84 % versus 47 %) ainsi que la proportion de succès thérapeutique (67 % versus 41 %) étaient significativement augmentés. Toutefois certains points restaient encore non satisfaisants : le nombre de perdus de vue à deux ans était assez élevé (12 %) et la durée de traitement était restée significativement plus courte que les 18 mois recommandés par l'OMS. En conclusion, les résultats de cette étude d'intervention étaient encourageants, le devenir des malades ayant été amélioré par rapport à celui de la cohorte de 1994. Il semble toutefois difficile de convaincre les médecins et les malades de continuer un traitement pendant 18 mois.

Le travail a été poursuivi en 2000 et 2001 dans le cadre de l'activité régulière du CNR-RMA mais les données sur le suivi sont plus parcellaires. Le recrutement d'un pneumologue au sein du CNR-RMA a permis de renforcer l'activité de conseil thérapeutique pour la prise en charge des tuberculoses multirésistantes en 2002 et 2003. Pendant cette dernière période, un clinicien en charge d'un patient atteint de tuberculose multirésistante a été contacté directement dans 86 cas et un test de sensibilité aux antibiotiques de deuxième ligne a été réalisé pour toutes les souches disponibles. Une modification thérapeutique a été proposée dans 75 de ces 86 cas (87 %). Le nombre d'antibiotiques proposés en début de traitement était de quatre en moyenne (médiane cinq). Dans 18 cas, une durée de traitement a été proposée dès le premier contact : 12 mois ou plus dans 3 cas et 18 mois ou plus dans 15 cas. La polychimiothérapie proposée reposait sur l'association amikacine et moxifloxacine à laquelle étaient ajoutés éthionamide, pyrazinamide et éthambutol lorsque la souche était sensible à ces antibiotiques. Le PAS et la cyclosérine n'étaient proposés qu'en cas de résistance au pyrazinamide ou à l'éthambutol.

Lorsqu'un régime thérapeutique était déjà en place, les propositions les plus fréquentes ont été a) de remplacer la fluoroquinolone prescrite (en majorité l'ofloxacine) par la moxifloxacine, b) de prolonger la durée du traitement par aminoside pour une durée minimale de trois mois, et c) de poursuivre l'antibiothérapie pour une durée totale de 18 à 24 mois. Le recueil des renseignements concernant l'évolution à deux ans de ces patients est en cours.

Le CNR-RMA a contribué aux discussions concernant la prise en charge de 7 cas d'infection chez des enfants âgés de six mois à cinq ans qui avaient été au contact de certains patients contagieux (examen microscopique positif) notifiés au CNR-RMA en 2002-2003. Ces enfants qui avaient une IDR positive avec un examen clinique et une radiographie thoracique normale ont eu systématiquement des tubages gastriques et un scanner thoracique. Une tuberculose maladie a ainsi été diagnostiquée chez deux enfants (l'un avec culture positive des tubages, l'autre sur un aspect de miliaire au scanner) qui ont été traités. Cinq autres ont été traités pour primo-infection. Tous ces enfants sauf un, ont reçu un traitement à base de fluoroquinolone et d'éthionamide associés à d'autres antituberculeux selon le profil de sensibilité de la souche isolée dans l'entourage familial. Les durées de traitement proposées ont été de six mois à un an. La tolérance du traitement a été bonne et l'évolution à ce jour favorable pour l'ensemble des enfants.

CONCLUSION

La fréquence de la multirésistance du bacille tuberculeux en France a augmenté ces dernières années (proportion > 1 %). Les taux de multirésistance observés en France de 1992 à 2001 étaient du même ordre que celui observé dans la majorité des pays d'Europe de l'Ouest (moins de 1 %). En revanche l'augmentation de 2002 rapproche la France des taux observés en 2001 dans des pays comme la République Tchèque (1,3 %), la Suisse (1,4 %) ou l'Allemagne (2,7 %). L'Espagne (3,0 %) et l'Italie (4,2 %) conservent des taux plus élevés [4]. Ce fait, ainsi que la modification des caractéristiques des malades doit nous inciter à poursuivre une surveillance continue et réactive dans le temps. La notification des cas aux systèmes de surveillance existants dès la mise en évidence de la multirésistance semble désormais indispensable afin d'optimiser la prise en charge et de répondre aux objectifs d'alerte.

REMERCIEMENTS

Nous remercions tous nos collègues microbiologistes du réseau du CNR-RMA grâce auxquels les informations présentées dans cette synthèse ont été réunies ainsi que nos collègues cliniciens acceptant de partager les informations cliniques sur les patients.

RÉFÉRENCES

- [1] Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Jarlier V. Multidrug-resistant tuberculosis: eight years of surveillance in France (1992-1999). *Eur Resp J* 2003; 22:833-7.
- [2] Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multidrug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case-control study. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 166:587-93.
- [3] Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Carbonnelle B, Grosset J. Surveillance of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in France, 1995-1997. Azay Mycobacteria Study Group. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:665-72.
- [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 2001. Institut de veille sanitaire, ed. 2003. (http://www.eurotb.org/rapports/2001/rapport_eurotb_2001.htm).
- [5] Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in drug resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med* 2001; 344:1294-303.
- [6] World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No 3. The WHO / IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. 2004, World Health Organization: Geneva. 129 pages.
- [7] Uffredi ML, Robert J, Truffot-Pernot C, Trystram D, Jarlier V, Grosset J. Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB): prospective study on effectiveness of individually tailored regimens (Dots-plus strategy). 30th IUATLD World Conference on Lung Health, 1999, Madrid, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999; 3 (suppl 1):S83.
- [8] Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328:527-32.
- [9] Tahaoglu K, Torun T, Sevim T, Atac G, Kir A, Karasulu L, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001; 345:170-174.
- [10] Iseman MD. Management of multidrug-resistant tuberculosis. *Chemotherapy* 1999; 45:3-11.
- [11] Crofton J, Chauley P, Maher D, Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96.210 (Rev 1) 1997, Geneva: World Health Organization.