



SURVEILLANCE

SURVEILLANCE DE LA TUBERCULOSE À BACILLES MULTIRÉSISTANTS EN FRANCE EN 1996 ET 1997

J. Robert, D. Trystram, C. Truffot-Pernot, J. Grosset, V. Jarlier
et les microbiologistes des laboratoires correspondants du Centre National de Référence pour la Surveillance des Infections à Mycobactéries et de leur Résistance aux Antituberculeux¹

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, avec un réseau regroupant les principaux laboratoires de bactériologie, la surveillance de la tuberculose à bacilles résistants à la fois à l'isoniazide (INH) et à la rifampicine (RMP), appelés bacilles multirésistants (MDR) [1, 2]. Cette surveillance a pour objet de déterminer la prévalence de la tuberculose MDR en France, d'en suivre l'évolution, de préciser les caractéristiques des malades qui en sont atteints, ainsi que d'aider à définir les actions à entreprendre pour en réduire l'incidence et les prendre en charge. Le présent article expose les résultats de la surveillance pour les années 1996 et 1997.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La surveillance a été conduite, comme les années précédentes, par questionnaire postal adressé aux microbiologistes des 350 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 entres 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 plusieurs grands laboratoires privés travaillant pour les laboratoires d'analyses médicales qui ne pratiquent pas la recherche des mycobactéries.

Le but de la surveillance est d'identifier de manière anonyme, le nombre de malades pour lesquels au moins une souche de bacille tuberculeux a été isolée d'un prélèvement effectué en 1996 et 1997 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.

Les malades ont été classés en deux groupes selon leurs antécédents de traitement avant l'isolement des bacilles multirésistants : a) les malades n'ayant jamais été traités ou ayant été traités pendant 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 97 % en 1996 et de 99 % en 1997.

1. Centre National de Référence pour la Surveillance des Infections à Mycobactéries et de leur Résistance aux Antituberculeux, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris cedex 13.

Prévalence de la multirésistance

Le nombre total de malades avec au moins un prélèvement à culture positive à bacille tuberculeux a été de 6320 en 1996 et 5886 en 1997. Parmi ces malades, 30 avaient une souche MDR en 1996 et 26 en 1997, soit un taux de prévalence de multirésistance de 0,5 % pour les deux années (Tab. 1).

La répartition régionale de la multirésistance a été la suivante pour l'ensemble des deux années : Aquitaine 2 pour 444 (0,5 %) cas de tuberculose à culture positive ; Auvergne, 1 pour 134 (0,7 %) ; Centre, 1 pour 319 (0,3 %) ; Champagne-Ardenne, 1 pour 183 (0,5 %) ; DOM, 7 pour 324 (2,2 %) ; Haute-Normandie, 1 pour 303 (0,3 %) ; Île-de-France, 23 pour 4 934 (0,5 %) ; Languedoc-Roussillon, 1 pour 365 (0,3 %) ; Lorraine, 1 pour 297 (0,3 %) ; Nord-Pas de Calais, 7 pour 636 (1,1 %) ; PACA, 4 pour 690 (0,6 %) ; Poitou-Charentes, 1 pour 140 (0,7 %) ; Rhône-Alpes, 6 pour 1102 (0,5 %).

Tableau 1. Nombre de cas de tuberculose à bacilles multirésistants et nombre de cas de tuberculose à culture positive signalés de 1992 à 1997.

Cas	Nombre de cas en					
	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Multirésistant	48	40	58	40	30	26
Total	8 527	8 539	7 752	7 075	6 320	5 886
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 [0,3-0,7]	0,5 [0,3-0,7]

*IC95 : Intervalle de Confiance à 95 %.

Tableau 2. Année de première signalisation des cas de tuberculose à bacilles multirésistants de 1992 à 1997.

Année	Total des cas signalés	Cas signalés pour la première fois en					
		1992	1993	1994	1995	1996	1997
1992	48	48					
1993	40	7	33				
1994	58	7	7	44			
1995	40	4	6	4	26		
1996	30	1	0	3	3	23	
1997	26	2	1	1	0	4	18

*IC95 : Intervalle de Confiance à 95 %.

Caractéristiques des malades à bacilles MDR

La majorité des 56 malades avait entre 25 et 64 ans et près de deux tiers étaient des hommes. Parmi ces 56 malades, 15 (27 %) avaient déjà fait l'objet d'une signalisation au cours des années précédentes et 41 ont été signalés pour la première fois en 1996/97.

Caractéristiques des malades signalés pour la première fois en 1996/97

Parmi les 41 malades MDR signalés pour la première fois en 1996/97, la majorité (67 % en 1996 et 53 % en 1997) avaient déjà reçu un traitement antituberculeux.

La quasi totalité de ces malades (38 sur 41, soit 93 %) avaient une tuberculose respiratoire (Tabs. 3 et 4), dont 7 avaient aussi une localisation tuberculeuse extra-respiratoire (1 méningite, 1 péricardite, 3 atteintes osseuses, 1 atteinte digestive, et 1 tuberculose généralisée). Seulement 3 malades (7 %) avaient une localisation extra-respiratoire isolée (1 rénale, 1 ganglionnaire, et 1 digestive).

La sérologie VIH était positive chez 11 (27 %) malades. Parmi ces derniers, 7 avaient déjà été traités auparavant, 3 ne l'avaient jamais été et un avait des antécédents incertains de traitement. Six des 11 malades séropositifs pour le VIH avaient une localisation respiratoire isolée, 4 avaient une localisation mixte (1 méningite, 1 atteinte osseuse, 1 atteinte digestive et 1 tuberculose généralisée) et le dernier avait une localisation extra-respiratoire isolée (atteinte rénale).

La moitié des 41 malades étaient nés à l'étranger, dont 6 des 11 (55 %) malades séropositifs pour le VIH. Parmi les 40 malades dont les antécédents de traitement étaient connus, ceux nés à l'étranger avaient plus fréquemment reçu un traitement antituberculeux auparavant (16 sur 20, soit 80 %) que ceux nés en France (11 sur 20, soit 55 % ; $p = 0,09$). Les régions d'origine des malades nés à l'étranger étaient les suivantes : Magreb, 5 ; Afrique sub-saharienne, 3 ; Asie, 5 ; Europe de l'est, 3 ; Europe du sud, 5.

Caractéristiques des malades signalés à plusieurs reprises au CNR-SIM

Parmi les 15 malades signalés à plusieurs reprises au CNR-SIM, 11 (73 %) avaient déjà reçu un traitement antituberculeux. Treize des

15 malades (86 %) avaient une localisation respiratoire isolée, un (7 %) avait une localisation tuberculeuse mixte (atteinte rénale) et le dernier (7 %) une localisation extra-respiratoire isolée (atteinte cérébrale). Ce dernier malade était séropositif pour le VIH. La moitié des 15 malades était nés à l'étranger (Maghreb, 2 ; Afrique sub-saharienne, 3 ; Europe de l'est, 1 ; Amériques, 1).

Sensibilité des bacilles aux antituberculeux

Par définition, toutes les souches de *M. tuberculosis* isolées étaient résistantes à l'isoniazide et la rifampicine. Cette multirésistance était associée à une résistance à la streptomycine, à l'éthambutol ou à ces deux antibiotiques dans près de deux tiers de l'ensemble des cas (34 sur 56 soit 61 %). Cette proportion n'était pas significativement différente chez les malades signalés pour la première fois (24 sur 41, soit 59 %) et chez ceux signalés à plusieurs reprises (10 sur 15, soit 67 %). En revanche, chez les malades signalés pour la première fois en 1996/97, une résistance associée à la streptomycine ou à l'éthambutol était moins fréquente chez les malades nés en France (9 sur 20, soit 45 %) que chez ceux nés à l'étranger (15 sur 21, soit 71 % ; $p = 0,09$).

DISCUSSION

Bien que le nombre total de cas de tuberculose MDR en France ait diminué durant les années 1996 et 1997, le taux de prévalence de la tuberculose MDR durant ces années (0,5 %) reste sensiblement identique à ceux observés depuis 1992 [1, 2]. Il en est de même pour leur répartition géographique. Ce taux est généralement un peu inférieur à celui d'autres pays industrialisés comme les Pays-Bas (1,1 %) l'Angleterre et le Pays de Galles (1,9 %), les Etats-Unis (2 %), et le Portugal (3,7 %) [3]. La situation épidémiologique de la multirésistance du bacille tuberculeux en France est donc rassurante.

Tableau 3. Caractéristiques des 30 cas de tuberculose à bacilles multirésistants signalés en 1996

Caractéristiques	Total des cas		Cas signalés pour la première fois en 1996				Cas déjà signalés en 1992-95	
	Nbre	%	Déjà traités*		Jamais traités*		Nbre	%
			Nbre	%	Nbre	%		
Total	30	100	15	100	8	100	7	100
Localisation tuberculeuse								
- respiratoire seule	25	83	14	93	5	63	6	86
- extra-respiratoire	3	10	0	-	2	25	1	14
- mixte	2	7	1	7	1	12	0	-
Examen microscopique								
- positif	19	63	11	73	5	63	3	43
- négatif	9	32	4	27	2	25	3	43
- inconnu	2	7	0	-	1	12	1	14
Résistance associée**								
- aucune	16	54	9	60	3	37	4	57
- à SM seule	6	20	3	20	3	37	0	-
- à EMB seul	1	3	0	-	0	-	1	14
- à SM et EMB	7	23	3	20	2	26	2	29
Age								
- 15-24 ans	2	7	1	7	1	12	0	-
- 25-34 ans	12	40	9	60	1	12	2	29
- 35-44 ans	7	23	2	13	3	38	2	29
- 45-64 ans	6	20	2	13	2	26	2	29
- ≥ 65 ans	3	10	1	7	1	12	1	13
Sexe								
- Homme	22	73	11	73	6	75	5	71
- Femme	8	27	4	27	2	25	2	29
Pays de naissance								
- France	14	47	5	33	6	75	3	43
- autre pays	16	53	10	67	2	25	4	57
Sérologie VIH								
- positive	8	27	5	33	2	25	1	14
- négative	17	57	7	47	5	62	5	72
- inconnue	5	16	3	20	1	13	1	14

* voir texte pour définitions ; ** SM : streptomycine, EMB : éthambutol.

Tableau 4. Caractéristiques des 26 cas de tuberculose à bacilles multirésistants signalés en 1997

Caractéristiques	Total des cas		Cas signalés pour la première fois en 1997				Cas déjà signalés en 1992-96	
	Nbre	%	Déjà traités*		Jamais traité*		Nbre	%
			Nbre	%	Nbre	%		
Total	26	100	9	100	8	100	8	100
Localisation tuberculeuse								
- respiratoire seule	19	73	6	67	5	63	7	88
- extra-respiratoire	1	4	0	-	1	12	0	-
- mixte	6	23	3	33	2	25	1	12
Examen microscopique								
- positif	15	58	6	67	3	37	5	63
- négatif	11	42	3	33	5	63	3	37
- inconnu	0	-	0	-	0	-	0	-
Résistance associée**								
- aucune	6	23	1	11	4	50	1	12
- à SM seule	9	35	5	56	4	50	0	-
- à EMB seul	3	11	0	-	0	-	3	38
- à SM et EMB	8	31	3	33	0	-	4	50
Age								
- 15-24 ans	1	4	0	-	0	-	1	12
- 25-34 ans	3	11	1	10	2	25	0	-
- 35-44 ans	8	31	4	45	1	12	3	38
- 45-64 ans	11	43	4	45	2	25	4	50
- ≥ 65 ans	3	11	0	-	3	38	0	-
Sexe								
- Homme	14	54	6	67	2	25	5	63
- Femme	12	46	3	33	6	75	3	37
Pays de naissance								
- France	14	54	4	44	5	63	5	63
- autre pays	12	46	5	56	3	37	3	37
Sérologie VIH								
- positive	4	15	2	22	1	12	0	-
- négative	20	77	6	67	6	76	8	100
- inconnue	2	8	1	11	1	12	0	-

1 malade sous antécédent de traitement connu.

* voir texte pour définitions ; ** SM : streptomycine, EMB : éthambutol.

Toutefois, comme les années précédentes, plus de 20 % des malades signalés en 1996 et 1997 avaient déjà été signalés les années précédentes au CNR-SIM et étaient donc des malades chroniques. Ces malades, dont la plupart avaient une tuberculose pulmonaire, ont donc constitué des sources persistantes de dissémination de bacilles MDR en France. Plusieurs cas de transmission croisée de bacilles MDR ont d'ailleurs déjà été rapportés en France [1, 2]. Le fait que, pendant les deux dernières années de la surveillance, 11 malades nés en France et n'ayant jamais été traités auparavant, aient été porteurs de bacilles MDR suggère que des cas de transmission de bacilles MDR se produisent effectivement en France.

Afin de comprendre pourquoi les malades atteints de tuberculose MDR peuvent éliminer des bacilles pendant plusieurs années, le CNR-SIM a mené en 1997 une étude rétrospective cas-témoin sur les caractéristiques de la prise en charge et du devenir de 51 cas de tuberculose MDR signalés au CNR-SIM en 1994 [4]. Ce travail a montré que les malades atteints de tuberculose MDR avaient été pris en charge dans 42 centres différents et que leur prise en charge était peu différente de celle des malades atteints de tuberculose à bacilles sensibles. Les schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS avaient rarement été appliqués aux malades ayant des bacilles MDR. Au total, seulement 42 % des malades étaient considérés guéris après deux ans de surveillance, ce qui représente un des taux de succès le plus bas rapporté dans la littérature [5].

Ces résultats ont conduit le CNR-SIM à mettre en place en 1999, en collaboration avec les microbiologistes correspondants du réseau et les médecins prenant en charge les malades atteints de tuberculose MDR, un travail prospectif ayant pour objectif l'application des recommandations de l'OMS, en particulier la prise en charge par une équipe spécialisée et un traitement par au moins trois antituberculeux actifs pendant au moins 18 mois. Les premiers résultats de ce travail sont encourageants.

Comme les années précédentes, le nombre total de cas de tuberculose à culture positive signalés en 1996 et en 1997 par les microbiologistes correspondants du CNR-SIM a diminué. Une diminution du même ordre a aussi été observée dans le cadre de la déclaration obligatoire aux autorités sanitaires en 1996 et 1997 [6]. Cette tendance, constante depuis 1994, et observée par deux méthodes indépendantes de surveillance suggère une baisse réelle du nombre de cas de tuberculose en France.

D. Trystram et J. Robert ont informatisé les données.

J. Robert, C. Truffot-Pernot et V. Jarlier ont analysé les données et rédigé le rapport.

J. Grosset a initié et coordonné l'enquête sur la tuberculose à bacilles MDR depuis 1992, et était le directeur du CNR-SIM en 1996 et 1997.

REMERCIEMENTS

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

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] V. Schwoebel, A.V. de Benoist, B. Decludt, S. Haeghebaert, V. Vincent, G. Torrea, C. Perronne, J. Grosset. Résultats de la surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en 1994. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 1996. (N° 8) : 33-34.
- [2] J. Grosset, D. Trystram, A.C. de Benoist, V. Schwoebel, V. Vincent, M.C. Gutierrez, C. Truffot-Pernot, J. Robert. Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1995. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. 1998 ; 13:53-54.
- [3] A. Pablos-Méndez, M.C. Raviglione, A. Laszlo, N. Binkin, H.L. Rieder, F. Bustreo, D.L. Cohn, C.S.B. Lambregts-van Weezenbeek, S. Kim, P. Chaulet, P. Nunn. 1998. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance 1994-1997. *N. Engl. J. Med.* 338:1641-1649.
- [4] M. Flament-Saillour, J. Robert, V. Jarlier, J. Grosset. Outcome of multidrug-resistant tuberculosis in France: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:587-593.
- [5] S.K. Park, C.T. Kim, S.T. Song. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 ; 2:877-884.
- [6] Decludt B. Les cas de tuberculose déclarés en France en 1997. In « *Bulletin Epidémiologique Annuel. Epidémiologie des Maladies Infectieuses en France. Situation en 1997 et tendance évolutive récente* ». Réseau National de Santé Publique ed. Saint-Maurice, France 1999 ; pp. 119-121.