



Surveillance de la résistance aux antituberculeux en Europe, 1999*

A. Infuso, D. Antoine, P. Barboza, D. Falzon

Projet de surveillance de la tuberculose en Europe (EuroTB), Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France
au nom des correspondants nationaux pour la surveillance de la tuberculose dans les pays de la région Europe de l'OMS

INTRODUCTION

La résistance naturelle du bacille *Mycobacterium tuberculosis* aux médicaments antituberculeux est rare. La résistance aux médicaments résulte principalement de traitements inadaptés (interruptions dues à de mauvaises observances ou à des ruptures de stock, combinaisons inappropriées de médicaments...). La résistance aux antituberculeux, et particulièrement la multi-résistance (MDR) qui se définit comme la résistance à au moins l'isoniazide (INH) et à la rifampicine (RMP), prolonge la contagiosité du patient, ce qui augmente le risque de transmission des souches résistantes. La résistance aux antituberculeux est reconnue comme un problème mondial de santé publique [1]. La surveillance de la résistance aux antituberculeux est recommandée pour contrôler l'efficacité des programmes de lutte contre la tuberculose [2, 3]. Cet article présente les résultats de la surveillance de la résistance aux antituberculeux en Europe en 1999, d'après des données fournies à EuroTB, un réseau de surveillance établi en 1996 pour améliorer la contribution de la surveillance épidémiologique à la lutte antituberculeuse en Europe.

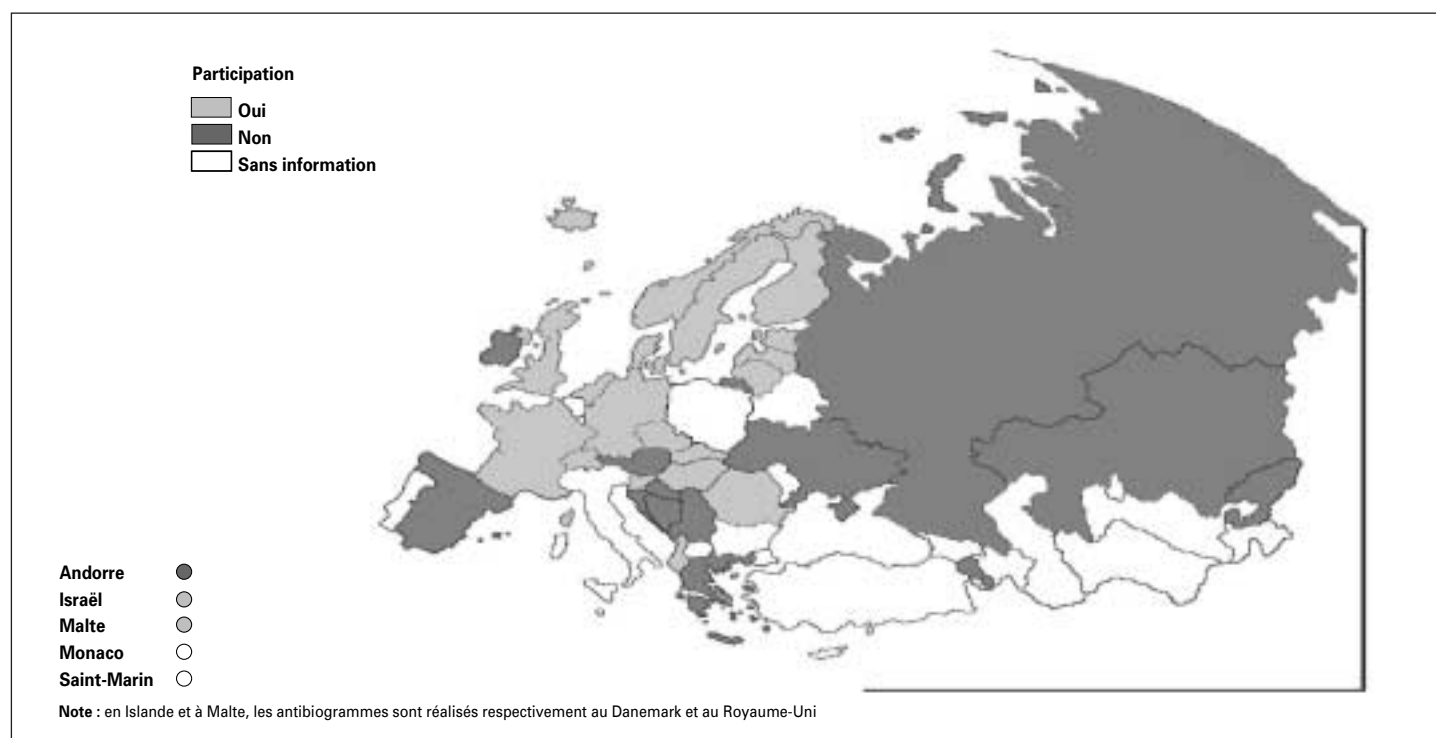
MATÉRIELS ET MÉTHODES

EuroTB recueille des données annuelles et standardisées sur les cas de tuberculose déclarés par les 51 pays de la région Europe de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), selon une définition de cas commune. Les données sont transmises sous forme de tableaux agrégés, et quand cela est possible, sous forme de données individuelles anonymes. Depuis 1998, les données collectées comprennent les résultats des antibiogrammes en début du traitement pour l'isoniazide (INH), la rifampicine (RMP), l'éthambutol et la streptomycine pour les cas de tuberculose confirmés par culture déclarés ou inclus dans des études spécifiques. Les données sont recueillies et analysées en fonction du statut du cas concernant les antécédents de traitements antituberculeux et en fonction de l'origine géographique des malades (basée sur le pays de naissance ou par défaut sur la nationalité). La résistance primaire correspond à une résistance chez des cas

* Article paru dans *Eurosurveillance* vol.7 n° 6, juin 2002 (la version présentée ici est légèrement modifiée sur la forme)

Figure 1

Participation des laboratoires à des contrôles de qualité des antibiogrammes à un niveau international, Europe, 1999



n'ayant jamais été traités, par exemple infectés par une souche résistante ; la résistance est acquise si les cas ont déjà été traités, résultant par exemple d'un traitement précédent inadapté. Pour les pays qui fournissent des données individuelles, les cas présentant un diagnostic antérieur de tuberculose sans aucune information sur des traitements antituberculeux antérieurs ont été classés parmi les cas déjà traités. Des informations sur les pratiques des laboratoires et sur l'organisation de la surveillance de la résistance aux antituberculeux sont également collectées à l'aide d'un questionnaire.

Les proportions de cas résistants ont été calculées en utilisant comme dénominateur les cas pour lesquels on disposait au moins des résultats d'antibiogrammes à l'isoniazide et à la rifampicine. Pour l'analyse, les 51 pays de la région Europe de l'OMS ont été regroupés en trois zones géographiques : l'Ouest (les 15 pays de l'Union européenne plus Andorre, Islande, Israël, Malte, Monaco, Norvège, Saint-Marin et Suisse), l'Est (les 15 nouveaux états indépendants de l'ex-Union soviétique, y compris les États baltes, Estonie, Lettonie, et Lituanie), et le Centre (les 13 pays restant de la région Europe de l'OMS).

Tableau 1

Résistance aux antituberculeux selon les antécédents de traitement, Europe, 1999

Zone géographique Pays	Total analysé			Pourcentage de cas résistants						
	jamais traité	déjà traité	total *	Isoniazide (INH)		Rifampicine (RMP)		INH et RMP (MDR)		
				jamais traité	déjà traité	jamais traité	déjà traité	jamais traité	déjà traité	total *
Groupe A, données représentatives (voir article)										
Ouest										
Andorre	6	0	6	0	0	0	0	0	0	0
Autriche	703	53	756	4,3	13,2	0,7	5,7	0,3	5,7	0,7
Danemark	392	24	416	7,4	8,3	0,3	0,0	0	0	0
Finlande	371	27	450	0,5	3,7	0	0	0	0	0
Allemagne ⁽¹⁾	2 206	303	3 356	4,3	15,5	1,0	7,6	0,8	5,9	1,2
Islande	7	1	8	0	0	0	0	0	0	0
Irlande	101	22	260	2,0	0	1,0	0	1,0	0	0,8
Israël	nd	nd	331	-	-	-	-	-	-	7,9
Malte	13	0	13	0	0	0	0	0	0	0
Pays-Bas	899	42	941	5,8	7,1	0,8	2,4	0,4	0	0,4
Norvège	144	40	184	7,6	0	2,1	0	2,1	0	1,6
Suède	377	31	408	9,3	22,6	1,3	12,9	0,8	12,9	1,7
Suisse	428	57	611	5,6	21,1	0,9	10,5	0,7	10,5	1,8
Royaume-Uni ⁽²⁾	2 138	220	2 870	6,2	4,5	0,5	3,6	0,5	2,7	0,6
Centre										
Bosnie-Herzégovine	1 154	121	1 349	0,6	5,0	0,8	8,3	0,3	2,5	0,5
Croatie ⁽¹⁾	761	93	861	1,8	3,2	0,5	3,2	0,3	2,2	0,6
République Tchèque	628	70	698	1,6	8,6	0,8	4,3	0,3	2,9	0,6
Slovaquie	456	122	578	1,8	4,9	1,1	4,1	0,7	2,5	1,0
Slovénie	304	35	339	2,3	5,7	0	5,7	0	5,7	0,6
Est										
Estonie	428	89	517	27,3	53,9	17,8	48,3	17,5	48,3	22,8
Lettonie	825	190	1 015	27,8	31,6	10,4	27,9	10,4	26,8	13,5
Lituanie	819	167	986	21,7	53,9	10,1	46,1	7,8	42,5	13,7
Groupe B, représentativité des données non évaluée / inconnue (voir article)										
Ouest										
France	910	106	1 102	3,4	12,3	0,8	9,4	0,7	8,5	1,4
Grèce	nd	nd	750	-	-	-	-	-	-	7,3
Espagne	514	nd	nd	3,7	-	0,8	-	0,6	-	-
Centre										
Albanie	nd	nd	152	-	-	-	-	-	-	3,3
Hongrie	456	103	559	7,2	18,4	2,6	6,8	1,8	6,8	2,7
Roumanie	2 114	428	2 542	9,0	23,1	5,3	14,7	3,6	11,4	4,9
Yougoslavie	290	41	331	0,7	4,9	0,3	4,9	0,0	4,9	0,6
Est										
Arménie	104	63	167	8,7	20,6	6,7	36,5	2,9	12,7	6,6
Kazakhstan	2 024	2 472	4 496	20,2	44,5	9,3	29,2	5,4	20,7	13,8
Kyrgysistan	141	81	318	23,4	53,1	12,8	44,4	6,4	37,0	18,6
Fédération de Russie	36 217	nd	nd	-	-	-	-	6,7	-	-
Ukraine	245	239	484	12,2	36,0	11,0	31,4	7,8	28,0	17,8

nd = non disponible

* Inclut les cas sans information sur les traitements antituberculeux précédents

⁽¹⁾ Echantillon national des cas de tuberculose déclarés

⁽²⁾ A l'exception de l'Ecosse

RÉSULTATS

Données fournies

Les résultats des antibiogrammes aux antituberculeux en début du traitement pour les cas de tuberculose déclarés en 1999 ont été fournis par 34 pays au total dont 16 ont fourni des données individuelles.

Pays du Groupe A

Dans 22 pays (inclus dans le groupe A du tableau 1), la confirmation par culture et la surveillance de la résistance aux antituberculeux ont été pratiquées en routine lors du diagnostic, et les résultats des antibiogrammes étaient disponibles pour la plupart des cas ayant un résultat de culture positif ou sur des échantillons nationaux incluant plus de 50 % des cas déclarés (Allemagne et Croatie).

Pays du Groupe B

Pour les 12 autres pays (groupe B dans le tableau 1), les données ne remplissaient pas les conditions mentionnées plus haut et n'ont pas été considérées comme comparables à celles du groupe A. Parmi ces pays, certains ont fourni des résultats d'antibiogrammes sur de faibles proportions de cas de tuberculose déclarés (Hongrie, Roumanie), d'autres avaient une couverture géographique incomplète (Yougoslavie), ou ont réalisé une culture pour des cas sélectionnés (Albanie).

En France, les données ont été fournies par un réseau de laboratoires hospitaliers universitaires couvrant 12 régions. En Espagne, les données transmises correspondaient à des souches sélectionnées, issues de cas jamais traités, disponibles au laboratoire national de référence. Dans la Fédération de Russie, les données ont été fournies sur les cas respiratoires déclarés au Ministère de la santé n'ayant jamais eu de traitement antituberculeux (soit 70 % des cas déclarés, n'incluant pas les cas diagnostiqués dans le système pénitentiaire). Dans les autres pays, soit la culture n'avait pas été réalisée systématiquement lors du diagnostic de tuberculose, soit les résultats des antibiogrammes n'avaient été transmis que pour les cas diagnostiqués par certains laboratoires.

Les pratiques de laboratoire

Trente-trois des 34 pays ayant fourni les résultats des antibiogrammes ont également transmis des informations sur les pratiques de laboratoire. Dans neuf pays, un seul laboratoire

effectuait les tests ; dans 12 pays, il y en avait de 2 à 10, de 11 à 20 dans six pays, et plus de 20 dans six pays. Dans 21 pays, les laboratoires nationaux de référence avaient échangé des souches avec un laboratoire de référence supra-national au cours de l'année 1999 ou avant (figure 1). La concordance des résultats était de 100 % pour l'isoniazide dans 14/19 pays, et de 100 % également pour la rifampicine dans 16/19 pays. Parmi les 24 pays disposant de plus d'un laboratoire réalisant les antibiogrammes, 14 avaient un système d'assurance qualité pour les tests, et la concordance des résultats pour l'isoniazide et la rifampicine était de 90 % ou plus pour la grande majorité des laboratoires participants (données de 11 pays, non publiées).

Résultats des tests de sensibilité aux antituberculeux, groupe A

Pour les 22 pays du groupe A, 31 365 cas de tuberculose au total ont été déclarés en 1999, parmi lesquels 19 171 cas ayant un résultat de culture positif (médiane 65 %, écart 49 à 84 %). Parmi les cas confirmés, on disposait des résultats d'antibiogrammes en début du traitement pour 16 953 cas (médiane 99 %, écart 63-100 %). Dans les 19 pays des régions de l'Ouest et du Centre, les proportions de cas de tuberculose de résistants variaient de 0 à 13,3 % pour l'isoniazide seul ou associé à un autre antituberculeux (médiane 3,8 %), de 0 à 7,9 % pour la rifampicine (médiane 1 %). Parmi ces cas, 0 à 7,9 % (médiane 0,6 %) étaient résistants à l'isoniazide et la rifampicine (cas multirésistants MDR) (tableau 1). Les proportions des cas résistants et multirésistants étaient beaucoup plus élevées en Israël que dans les autres pays de l'Ouest et du Centre. Dans les trois états baltes, les proportions de cas résistants étaient beaucoup plus élevées qu'à l'Ouest et au Centre (cas résistants à l'isoniazide : 27 à 32 %, à la rifampicine : 16 à 23 % ; MDR : 14 à 23 %).

A l'exception d'Israël, où l'information sur les antécédents de tuberculose n'a pas été fournie, sur les 16 622 cas ayant des résultats d'antibiogrammes, 13 160 (79 %) n'avaient jamais été traités, 1 707 (10 %) avaient reçu des antituberculeux, et pour 1 755 (11 %) on ne disposait d'aucune information sur les traitements antérieurs (tableau 1). Parmi les cas jamais traités, la proportion de cas résistants à l'isoniazide seul ou en association variait de 0 à 9,3 % (médiane 2,1 %) à l'Ouest et au Centre, et de 21,7 % à 27,8 % dans les états baltes. La proportion de résistance à la

Tableau 2

Résistance aux antituberculeux par origine géographique, Europe occidentale, 1999 (pays du groupe A, voir article)

Zone géographique Pays	Total analysé		Pourcentage de cas résistants par origine géographique					
	national	étranger	Isoniazide (INH)		Rifampicine (RMP)		INH et RMP (MDR)	
			national	étranger	national	étranger	national	étranger
Andorre	6	0	0	0	0	0	0	0
Autriche ⁽¹⁾	581	175	4,0	8,0	0,2	4,0	0	2,9
Danemark ⁽²⁾	131	285	2,3	9,8	0,8	0	0	0
Finlande	371	27	0,5	3,7	0	0	0	0
Allemagne ⁽³⁾	2 048	1 276	3,1	9,7	0,7	3,0	0,3	2,7
Islande	3	5	0	0	0	0	0	0
Irlande	220	40	3,6	5,0	0,5	2,5	0,5	2,5
Israël	27	304	3,7	14,1	0	9,2	0	8,6
Malte	9	4	0	0	0	0	0	0
Pays-Bas ⁽¹⁾	367	553	3,5	7,1	0	1,3	0	0,7
Norvège	62	122	1,6	8,2	1,6	1,6	1,6	1,6
Suède	138	270	5,1	13,0	0,7	3,0	0,7	2,2
Suisse	215	372	3,3	8,6	0	3,5	0	3,0
Royaume-Uni ⁽⁴⁾	949	1 566	4,1	6,8	0	1,3	0	1,1

⁽¹⁾ Origine définie par citoyenneté (citoyen du pays / citoyen étranger)

⁽²⁾ Cas nés au Danemark et < 25 ans classés selon le pays de naissance des parents

⁽³⁾ Échantillon national des cas de tuberculose déclarés

⁽⁴⁾ A l'exception de l'Ecosse

rifampicine variait de 0 à 2,1 % à l'Ouest et au Centre (médiane 0,7 %) et de 10,1 % à 17,8 % dans les pays Baltes. La résistance simultanée à l'isoniazide et à la rifampicine a été observée dans 0 à 2,1 % des cas dans l'Ouest et le Centre (médiane 0,3 %), et dans 7,9 à 17,5 % des cas dans les pays baltes. Les proportions de résistance étaient plus élevées chez les cas déjà traités que chez les cas jamais traités : parmi les cas déjà traités, la proportion de cas multirésistants était de 0 à 12,9 % dans l'Ouest et le Centre (médiane 2,6 %) et de 31,6 à 53,9 % dans les pays baltes.

Les résultats des antibiogrammes aux antituberculeux selon l'origine géographique des patients étaient fournis selon le pays de naissance pour la plupart des pays participants. A l'Ouest, 49 % des cas avec des résultats d'antibiogrammes étaient d'origine étrangère (tableau 2). Les proportions de cas résistants étaient plus élevées chez les patients d'origine étrangère que chez les cas natifs ou de nationalité du pays de déclaration. La résistance à l'isoniazide a été signalée chez 0 à 14,1 % des cas d'origine étrangère (médiane 8,1 %) et chez 0 à 5,1 % des nationaux (médiane 3,2 %). La multirésistance a été signalée dans 0 à 8,6 % des cas d'origine étrangère (médiane 1,9 %) alors qu'elle était de 0 à 1,6 % chez les nationaux (médiane 0). Les cas d'origine étrangère représentaient 106 des 116 cas multirésistants déclarés à l'Ouest (91 %). Dans les 10 pays de l'Ouest fournissant des données individuelles, les proportions de résistance ont été analysées par origine géographique et selon l'antécédent de traitement antituberculeux. Le taux de multirésistance était beaucoup plus élevé chez les malades nés à l'étranger que chez les natifs du pays, que ce soit chez les cas jamais traités (0,92 % et 0,04 %) et chez les cas déjà traités (9,7 % et 0,3 %). Au Centre et à l'Est (données non fournies par la Lituanie et la République tchèque), les cas chez des patients nés à l'étranger représentaient globalement 8 % des cas ayant eu un antibiogramme. En Estonie et en Lettonie, les proportions de cas résistants ne variaient pas selon l'origine géographique, et au Centre, le faible nombre de cas chez des patients d'origine étrangère n'a pas permis de comparaisons.

Résultats des tests de sensibilité aux antituberculeux, groupe B

Parmi les pays du groupe B (tableau 1), les données de la France et de l'Espagne ont révélé de faibles niveaux de résistance, et les données de la Grèce, non disponibles sur les antécédents de traitement antituberculeux, ont montré des proportions globales de résistance plus élevées que dans les autres pays de l'Ouest de l'Europe. Au Centre, le niveau de résistance était faible dans la région de Belgrade en Yougoslavie, et la proportion globale de cas multirésistants, non représentative des situations nationales, variait entre 2,7 % et 4,9 % dans les autres pays. A l'Est, les données de la Fédération de Russie indiquaient une proportion de cas multirésistants de 6,7 % chez les cas jamais traités. Les données nationales de laboratoire au Kazakhstan et les informations provenant de laboratoires sélectionnés de trois autres pays ont montré des proportions de multirésistance de 2,9 % à 7,8 % parmi les cas de tuberculose n'ayant jamais été traités.

DISCUSSION

Les données sur la surveillance de la résistance aux antituberculeux pour l'année 1999 ont été fournies par 34 pays européens. Dans la majorité de ces pays, les antibiogrammes ont été réalisés dans des laboratoires qui participent aux systèmes d'assurance qualité, montrant des résultats reproductibles. La surveillance de la résistance aux antituberculeux a souvent été effectuée par un recueil systématique des résultats d'antibiogrammes en début du traitement pour tous les cas déclarés de tuberculose confirmés par une culture positive. Pour les pays où la culture et les antibiogrammes sont réalisés en routine lors du diagnostic et où les résultats des tests sont disponibles dans la plupart des cas déclarés confirmés par culture, les données ont été considérées comme représentatives (groupe A dans les tableaux), et utilisées pour faire des comparaisons internationales. A l'exception d'Israël, des données représentatives d'Europe occidentale et centrale témoignent de faibles taux de résistance à l'isoniazide ou à la rifampicine et de multirésistance chez les nouveaux cas. La résistance est plus fréquente chez les cas déjà traités, mais les comparaisons des données pour ce groupe devraient être réalisées avec prudence, en raison des variations des critères d'inclusion pour les déclarations des récidives de tuberculose d'un pays

à l'autre [4]. En Europe occidentale, la résistance aux antituberculeux est plus fréquente chez les cas d'origine étrangère, groupe présentant un taux d'incidence de la tuberculose élevé [5]. En 1999, les cas d'origine étrangère représentaient plus de 90 % des cas multirésistants dans les pays de l'Ouest et 100 % des cas multirésistants déclarés en Israël, où les proportions de cas résistants étaient très élevées et où la majeure partie des cas de tuberculose est déclarée parmi les personnes nées à l'étranger. La majorité de ces cas originaires de l'étranger déclarés en Europe occidentale était originaire d'Afrique ou d'Asie [5], où la prévalence de la résistance aux médicaments est probablement plus élevée qu'en Europe occidentale. Des informations permettant de préciser une possible transmission ou acquisition de la résistance dans le pays de diagnostic (par exemple, année d'arrivée dans le pays, pays où le cas a été traité auparavant) devraient être recueillies lors d'études spécifiques.

Pour les pays qui ont transmis des résultats incomplets des antibiogrammes liés aux données de déclaration de la tuberculose, ou des résultats pour des cas de tuberculose diagnostiqués dans des laboratoires sélectionnés (groupe B), la représentativité des résultats des antibiogrammes effectués en routine est variable et dépend largement des pratiques diagnostiques. Si les antibiogrammes sont réalisés en routine au début du traitement et si le recueil des données est complet, comme en France, ces données peuvent servir pour évaluer des tendances de la résistance aux antituberculeux [6]. Si les antibiogrammes en début du traitement ne sont réalisés que pour certains cas sélectionnés, leurs résultats ne seront probablement pas représentatifs des cas incidents de tuberculose et la surveillance de la résistance devrait être menée à l'aide d'études spécifiques et répétées.

A l'Est, les données représentatives des états baltes montrent que globalement, 15 % des cas de tuberculose déclarés en 1999 étaient multirésistants. Ces taux sont parmi les niveaux documentés les plus élevés [1] et indiquent des inadéquations lors des traitements précédents. Dans les autres pays de l'ex-Union soviétique, des données non représentatives montrent des proportions élevées de résistance qui sont, avec les données des Républiques baltes et des résultats d'enquêtes spécifiques [1], très préoccupants.

Améliorer et superviser les activités des laboratoires et mettre en place des études spécifiques sur la résistance aux antituberculeux devraient faire partie des mesures urgentes nécessaires pour éviter la dissémination accrue de tuberculose résistante dans cette région.

FINANCEMENT

EuroTB est financé par la DG-SANCO de la Commission européenne (contrat S12.326.478 (2001GV64-022)).

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier les correspondants nationaux d'EuroTB pour leur participation et leur soutien sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible (la liste des correspondants officiels actuels est disponible sur www.eurotb.org).

RÉFÉRENCES

- [1] World Health Organization. Antituberculosis drug resistance in the world. Report No. 2 Prevalence and trends. Geneva, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.278).
- [2] Schwoebel V, CSB Lambregts-van Weezenbeeck, ML Moro, et al. Standardisation of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. Recommendations of a World Health Organization (WHO) and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Working Group. *Eur Resp J* 2000; 16: 364-371.
- [3] World Health Organization / International Union against Tuberculosis and lung diseases. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Geneva, Switzerland, 1997. WHO/TB/96.216 (currently under revision).
- [4] (InVS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1998, January 2001 (available online: www.eurotb.org).
- [5] (InVS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1999, March 2002 (available online: www.eurotb.org).
- [6] Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Carbone B, Grosset J. Surveillance of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in France, 1995-1997. AZAY Mycobacteria Study Group. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000 Jul; 4(7):665-72.