

La résistance aux antituberculeux en France en 2009-2010 (*)

par N. VEZIRIS (nicolas.veziris@upmc.fr)^(1,2), V. JARLIER^(1,2), J. ROBERT^(1,2)

RÉSUMÉ

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 est 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.

MOTS-CLÉS : tuberculose, médicaments antituberculeux, résistance.

I. - 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^{ère} ligne les plus efficaces^(a) sont dites multirésistantes (MDR - *multidrug-resistant tuberculosis*). Les souches MDR ayant acquis en plus des mutations entraînant la résistance aux antituberculeux de 2^{ème} ligne les plus efficaces^(b) sont quant à elles dites ultrarésistantes (XDR - *extensively drug-resistant tuberculosis*). Les tuberculoses MDR sont difficiles à traiter et la mortalité des XDR est très élevée. Afin de lutter contre ce phénomène il faut 1) en mesurer l'ampleur, en mettant en place des réseaux de surveillance de la résistance aux antituberculeux, 2) connaître les principes permettant d'éviter l'apparition de ces souches résistantes et 3) si cette apparition n'a pu être évitée, savoir en faire le diagnostic précocement afin d'éviter sa dissémination.

II. - ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX EN FRANCE

En France, la surveillance de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux est menée par deux réseaux distincts complémentaires. Le réseau des laboratoires des CHU (Azay-Mycobactéries) surveille chaque année depuis 1995, en collaboration avec le Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA), la résistance aux antituberculeux chez les nouveaux cas de tuberculose (patients jamais traités par des antituberculeux ou « résistance primaire ») et chez les patients ayant des antécédents de traitement antituberculeux (« résistance secondaire » ou « acquise »). Ce réseau « sentinelle » recueille, pour chacun des cas de tuberculose diagnostiqués, les résultats des tests de sensibilité aux antituberculeux de 1^{ère} ligne (isoniazide INH, rifampicine RMP,

(*) Texte paru dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) du 12 juin 2012 / N° 24-25.

(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.

(a) Isoniazide et rifampicine.

(b) Fluoroquinolones et antibiotiques injectables : amikacine, kanamycine, capréomycine.

éthambutol EMB, streptomycine SM) et les caractéristiques cliniques et démographiques des malades. Les données concernant la sensibilité au pyrazinamide ne sont pas recueillies en raison de la difficulté à interpréter les résultats des tests de sensibilité à cet antibiotique. La surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants (résistants à au moins l'isoniazide et la rifampicine ou MDR) est menée annuellement depuis 1992 par le CNR-MyRMA grâce au réseau national de tous les laboratoires d'analyse médicale pratiquant la mycobactériologie. Les deux types de surveillance concernent les cas de tuberculose à culture positive. Les résultats de la surveillance sont adressés à l'Institut de veille sanitaire (InVS) ainsi qu'à l'organisme européen de surveillance des maladies (ECDC) qui les adresse secondairement à l'OMS.

A) Surveillance sentinelle de la résistance primaire et secondaire aux antituberculeux de 1^{ère} ligne

En 2010, le réseau Azay-Mycobactéries a recueilli des informations sur 1 473 cas de tuberculose diagnostiqués dans 20 régions de France métropolitaine. Parmi ces cas, 1 187 (81 %) n'avaient jamais été traités, 91 (6 %) avaient des antécédents de traitement et 195 (13 %) avaient des antécédents douteux ou inconnus.

Chez les 1 187 nouveaux cas, la proportion de la résistance (primaire) à au moins un antituberculeux de 1^{ère} ligne était globalement de 9,7 % (6 % à SM, 5,4 % à INH et 1,3 % à RMP), mais elle était de 7,5 % chez les cas nés en France et 12,0 % chez ceux nés à l'étranger ($p = 0,03$). La proportion de cas MDR parmi les nouveaux cas était de 1,1 %. On note une légère augmentation de la résistance primaire à INH, dont la signification est à l'étude, passant de 3,6 % en 1995 à 5,4 % en 2010 (Tableau).

Chez les 91 malades déjà traités, la proportion de la résistance (secondaire) était de 20,9 % à au moins un antituberculeux de 1^{ère} ligne (17,6 % à INH, 8,8 % à RMP, 13,2 % à SM). La proportion de cas MDR parmi les cas déjà traités était de 8,8 %.

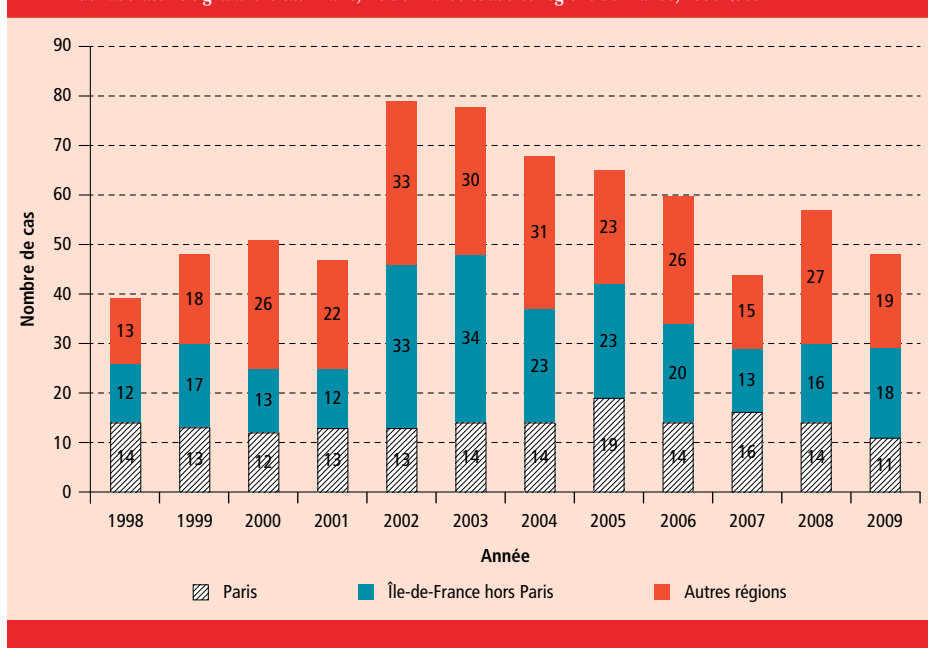
Ces chiffres illustrent bien les deux principaux facteurs de risque de la résistance aux antituberculeux : antécédents de traitement et pays de naissance.

Tableau - Résistance aux antituberculeux de première ligne en France en 2010 (réseau du Groupe Azay-Mycobactéries).

| Profil de sensibilité | Nouveaux cas | | Malades déjà traités | | Antécédents inconnus | |
|-----------------------|--------------|-------|----------------------|-------|----------------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Souches testées | 1 187 | 100,0 | 91 | 100,0 | 195 | 100,0 |
| Sensibles | 1 072 | 90,3 | 72 | 79,1 | 168 | 86,2 |
| Résistantes | 115 | 9,7 | 19 | 20,9 | 27 | 13,8 |
| - dont au moins à : | | | | | | |
| SM | 71 | 6,0 | 12 | 13,2 | 17 | 8,7 |
| INH | 64 | 5,4 | 16 | 17,6 | 12 | 6,2 |
| RMP | 15 | 1,3 | 8 | 8,8 | 5 | 2,6 |
| EMB | 10 | 0,8 | 7 | 7,7 | 5 | 2,6 |
| INH+RMP | 13 | 1,1 | 8 | 8,8 | 2 | 1,0 |

SM : streptomycine ; INH : isoniazide ; RMP : rifampicine ; EMB : éthambutol ; INH+RMP : multirésistance (définition OMS).

Figure - Évolution de la distribution régionale des cas de tuberculose à bacilles multirésistants selon la région du laboratoire signalant le cas : Paris, Île-de-France et autres régions de France, 1998-2009.



B) Surveillance exhaustive de la tuberculose MDR

En 2009, des informations sur 51 cas de tuberculose MDR ont été transmises par le réseau du CNR-MyRMA, soit 1,2 % du total des cas de tuberculose colligés par ce réseau la même année. Parmi ces 51 cas, 4 (8 %) concernaient des malades déjà identifiés les années précédentes (cas chroniques) et 59 % des cas ont été identifiés en Île-de-France (Figure). Parmi les 47 cas identifiés pour la première fois en 2009, 9 % étaient séropositifs pour le VIH, 47 % n'avaient jamais été traités auparavant (résistance primaire) et 87 % étaient nés hors de France (surtout en Europe de l'Est, Afrique subsaharienne et Asie). Le typage MIRU-VNTR 24 loci a montré que les souches MDR appartenaient principalement aux lignées phylogéniques Beijing, Ghana, LAM et Harlem, et que 2 cas étaient secondaires à des transmissions familiales. Quatre des 51 cas MDR (8 %) étaient XDR (patients nés en Algérie, Géorgie, Arménie).

Depuis 1992, le nombre annuel de cas MDR reste compris entre 30 et 80 (Figure) et leur proportion parmi

l'ensemble des cas a fluctué entre 0,4 et 1,4 %. Les caractéristiques des cas de tuberculose MDR se sont beaucoup modifiées depuis 1992 : diminution des proportions représentées par les hommes (de 74 à 60 %), ceux avec antécédents de traitement (de 72 à 31 %), ceux séropositifs pour le VIH (de 19 à 11 %) et ceux nés en France (de 48 à 15 %). L'augmentation inverse de la proportion de patients nés à l'étranger (de 52 à 85 %) concerne ceux nés en Europe (Europe de l'Est et ex-URSS) et en Afrique subsaharienne.

III. - MESURE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX DES SOUCHES MDR

Il n'y a pas de matériel prêt à l'emploi pour réaliser les tests de sensibilité aux antituberculeux de 2^{ème} ligne. C'est pourquoi la plus grande partie de ces tests sont faits au CNR-MyRMA, qui peut donc produire des statistiques régulières. Parmi les 96 souches MDR reçues au CNR en 2009 et 2010, les proportions de souches résistantes aux antituberculeux autres que l'isoniazide et la rifampicine étaient les suivantes : streptomycine 77 %, éthambutol 56 %, éthionamide 58 %, cyclosérine 15 %, PAS 11 %, au moins un aminoside de réserve (kanamycine, amikacine, capréomycine) 10 à 18 %, fluoroquinolones 20 %. Le nombre de souches « pré-XDR » (c'est-à-dire MDR résistantes aux fluoroquinolones ou à un des trois aminosides de réserve) n'a pas évolué de façon significative ces dernières années et représente 1/5 des souches MDR (1).

IV. - PRISE EN CHARGE DES TUBERCULOSES À BACILLES RÉSISTANTS

Parmi l'ensemble des souches résistantes à au moins un antituberculeux de 1^{ère} ligne circulant en France, les souches résistantes à l'INH sont celles qui posent peu de problèmes thérapeutiques puisque la quadrithérapie antituberculeuse recommandée par l'OMS (qui comporte l'éthambutol) est quasiment aussi efficace chez les malades hébergeant ces souches que chez les malades ayant des souches sensibles à tous les antituberculeux (2). Toutefois, il faut noter que la proportion globale de souches résistantes à l'INH est supérieure à 5 % et a augmenté ces dernières années. Ceci justifie la recommandation de prescrire de principe une quadrithérapie devant tout cas de tuberculose jusqu'à réception de l'antibiogramme (3).

En revanche, le devenir des cas de tuberculose MDR, et *a fortiori* XDR, n'est pas bon si ces malades ne sont pas pris en charge de manière spécifique. En général, pour les cas MDR, des traitements « sur mesure » sont nécessaires et ceux-ci doivent être adaptés à la fois aux données bactériologiques et aux caractéristiques cliniques, en particulier du fait des effets secondaires non négligeables de chacun des antibiotiques prescrits. Des équipes spécialisées pluridisciplinaires ont acquis une expérience dans le choix et l'adaptation de traitements « sur mesure » des cas MDR et ont rapporté leurs résultats (4). En France, les cas de tuberculose MDR sont rares et il est donc difficile d'acquérir

une large expérience dans la prise en charge de ces malades.

A) Prévenir la multirésistance

La résistance secondaire est la conséquence directe d'une mauvaise prise en charge. L'analyse rétrospective des cas de tuberculose MDR a permis de dénombrer une moyenne de quatre erreurs évitables par malade (5), et d'élaborer les recommandations suivantes que doit connaître tout médecin prenant en charge des tuberculeux. Afin de prévenir la résistance secondaire il faut :

- ne jamais ajouter une seule molécule à un régime thérapeutique inefficace, mais plusieurs molécules actives, en particulier quand on veut ajouter une fluoroquinolone pour laquelle la sélection de mutants résistants est très rapide ;
- faire étudier les souches suspectes (ex. quand il y a échec thérapeutique) par un laboratoire spécialisé ;
- demander conseil auprès d'une équipe entraînée dans la prise en charge des cas difficiles à traiter. Un groupe multidisciplinaire organisé par le CNR-MyRMA (bactériologiste, pneumologue, infectiologue, pédiatre, médecin de Clat) se réunit tous les mois pour examiner les cas les plus complexes ;
- recourir à des structures de soins spécialisés, capables d'assurer un traitement supervisé, une surveillance adéquate et un approvisionnement continu en médicaments peu courants, comme le conseille l'OMS. Une telle structure existe, par exemple, au sanatorium du Centre médical de Bligny à Briis-sous-Forges (Essonne) ;
- s'assurer qu'un sujet considéré comme ayant une infection tuberculeuse latente n'a pas en fait une tuberculose active avant de prescrire un traitement préventif, ce qui souligne l'importance d'une bonne évaluation clinique du malade avant toute prescription d'antituberculeux.

Pour prévenir la résistance primaire, il faut interrompre la transmission des bacilles et en particulier celle des bacilles résistants. Le risque de transmission est de loin le plus élevé en cas de tuberculose pulmonaire à examen microscopique positif (forme M+) avant traitement et diminue rapidement après mise sous traitement efficace. C'est pourquoi il faut mettre les patients suspects de tuberculose pulmonaire en isolement respiratoire, de préférence dans des unités ne recevant pas de patients immunodéprimés (ex. VIH+, greffés). L'isolement des cas MDR/XDR doit être maintenu jusqu'à négativation de la culture des prélèvements respiratoires (6).

Le traitement de l'infection tuberculeuse latente chez les sujets contacts de cas MDR ne fait pas l'objet de recommandation officielle, compte tenu des problèmes de tolérance aux antituberculeux de 2^{ème} ligne et du manque de démonstration de l'efficacité de régimes thérapeutiques. En revanche, des décisions de traitement sont prises au cas par cas par le groupe thérapeutique des tuberculoses complexes du CNR-MyRMA.

B) Diagnostic précoce

La précocité du diagnostic de la résistance permet la mise en place rapide d'un traitement adapté et améliore le pronostic, tout en réduisant les risques de transmission des souches résistantes. Des outils moléculaires permettent de faire le diagnostic de la multirésistance, directement à partir des expectorations des patients bacillifères (M+). Les tests Genotype MTBDRplus® et Xpert MTB/RIF® permettent, en particulier, d'identifier les souches résistantes à RMP et, par là-même, les souches MDR, car la monorésistance à RMP est exceptionnelle (0,2 % pour les nouveaux cas et 0 % pour les cas déjà traités en 2010). Le recours à de tels tests devrait être systématique pour les patients à risque de multirésistance : patients en échec thérapeutique ; patients ayant reçu plusieurs traitements consécutifs ; personnes provenant de pays à forte prévalence de MDR ; patients ayant été probablement contaminés par un tuberculeux MDR (7). C'est pourquoi, il est fondamental que les cliniciens prenant en charge des tuberculeux connaissent et recherchent systématiquement ces facteurs de risque avant tout traitement. Le résultat des tests moléculaires doit être confirmé par un antibiogramme, seul outil sûr pour identifier à quels antituberculeux une souche est encore sensible.

C) Pronostic

La première enquête rétrospective sur le devenir à deux ans des cas MDR diagnostiqués en 1994 et pris en charge en France a montré un taux d'échec de 58 % (8). Suite à

ce constat alarmant, le CNR-MyRMA a proposé un programme d'amélioration basé sur le signalement rapide des cas suspects, des tests de sensibilité complets (classiques et moléculaires) aux antituberculeux de 2^{ème} ligne pour chaque souche MDR, et des conseils thérapeutiques (cf. § « Prévenir la multirésistance »). Le taux de succès à 3 ans a alors notablement augmenté à 70 % pour la cohorte des cas diagnostiqués en 1998-99 (9). Le très petit nombre de cas XDR en France (0 à 4 par an) ne permet pas d'évaluer le taux de succès, mais des décès dus à des souches XDR ont été rapportés (10).

V. - CONCLUSION

La résistance aux antituberculeux reste généralement à un taux faible en France, ce qui souligne l'efficacité du système de lutte antituberculeuse. La légère augmentation de la résistance à l'isoniazide mérite des investigations spécifiques. La multirésistance reste rare et peut être évitée par des mesures simples. Les cliniciens ne doivent pas hésiter à recourir aux nouveaux outils permettant un diagnostic précoce de résistance chez les patients à risque et, en cas de tuberculose MDR, à prendre contact avec une équipe spécialisée dans le diagnostic et le traitement des cas de ces formes difficiles. Le recueil d'informations sur l'évolution et le devenir des cas MDR et XDR, mais aussi des autres cas particuliers, doit faire partie intégrante d'une prise en charge de qualité de ces malades : il permet de connaître avec précision les difficultés rencontrées et d'améliorer le devenir des patients.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Kim DH, Kim HJ, Park SK, Kong SJ, Kim YS, Kim TH, *et al.* Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; **182** (1) : 113-9.
- (2) World Health Organisation. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organisation, 2008.
- (3) Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France. *Rev Mal Respir.* 2004 ; **21** (2 Pt 1) : 414-20.
- (4) Escudero E, Peña JM, Alvarez-Sala R, Vázquez JJ, Ortega A. Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection: success with individualised therapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 ; **10** (4) : 409-14.
- (5) Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. Common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *JAMA.* 1993 ; **270** (1) : 65-8.
- (6) ehr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, *et al.* Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acidfast bacilli. *Lancet.* 1999 ; **353** (9151) : 444-9. Erratum in: *Lancet* 1999 ; **353** (9165) : 1714.
- (7) Khuê PM, Truffot-Pernot C, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J. A 10-year prospective surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in France 1995-2004. *Eur Respir J.* 2007 ; **30** (5) : 937-44.
- (8) Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 ; **160** (2) : 587-93.
- (9) Uffredi ML, 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.* 2007 ; **29** (4) : 434-9.
- (10) Veziris N, Martin C, Brossier F, Bonnaud F, Denis F, Aubry A. Treatment failure in a case of extensively drug-resistant tuberculosis associated with selection of a GyrB mutant causing fluoroquinolone resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 ; **26** (6) : 423-5.