

Résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux en France



J. Robert
CNR des Mycobactéries et de la Résistance
des Mycobactéries aux antituberculeux
(H.U. Pitié-Salpêtrière, Paris)
CS de l'ONERBA



Conflits d'intérêt en rapport avec le sujet

➤ AUCUN

Surveillance de la tuberculose en France

CNR

InVS

➔ Déclaration obligatoire

- ➔ Épidémiologie de la TB
- ➔ Méningite
- ➔ Résistance INH et RMP (2005)
- ➔ Devenir (2007)

➔ Critères de DO

- ➔ Mise au traitement
TB à Culture **positive**
TB à Culture **négative**

➔ Outil

- ➔ Fiche de notification

• Réseau du CNR / TB à culture +

- ◆ Laboratoires cultivant le BK
- ◆ TB à Culture positive (dénominateur)
- ◆ Cas de Multirésistance
- ◆ Méningite / *M. bovis*
- ◆ Info. cliniques et bactériol. que sur les **cas** surveillés
- ◆ Enquête annuelle depuis 1992

➔ Groupe AZAY-Mycobactéries

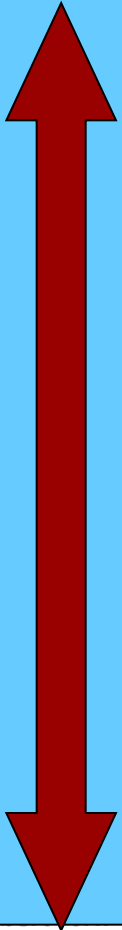
- ➔ Laboratoires CHU volontaires (n=33) depuis 1995
- ➔ Résistance primaire et secondaire
- ➔ Info. cliniques et bactériologiques pour **tous** les cas de TB
- ➔ TB à Culture positive
- ➔ Enquête annuelle

Culture positive

Culture négative

TOUS LES CAS = InVS
Déclaration Obligatoire

Sensibilité de la DO
70-75%



Culture positive

Culture négative

Réseau des cas C+ du CNR

⇒MDR

⇒Méningite

⇒*M. bovis*

⇒N total de cas de TB à C+

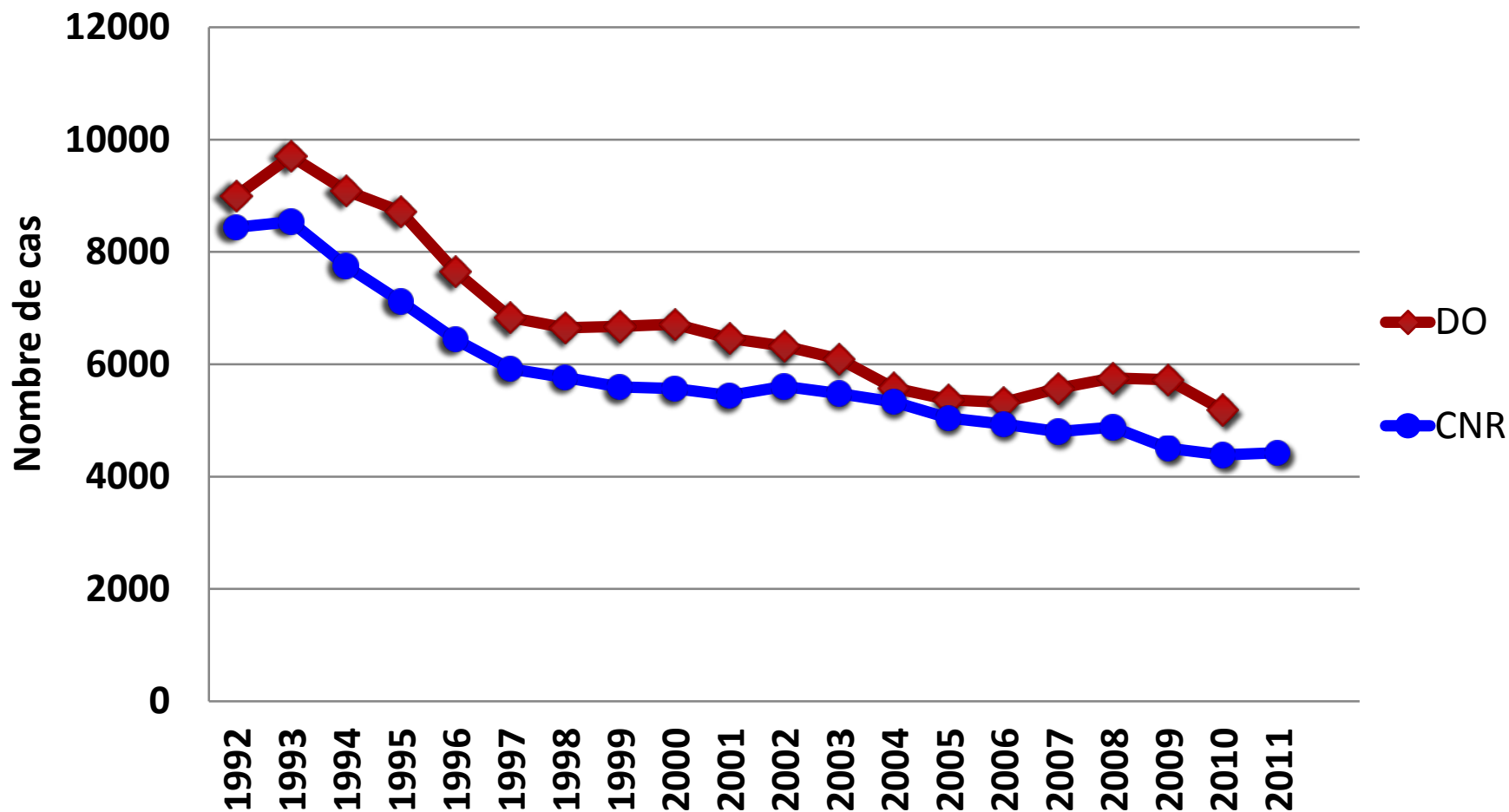
Culture positive

Culture négative

Réseau
AZAY-Myc.
R I et II

- ⇒ ATCD de traitement
- ⇒ pays de naissance
- ⇒ VIH
- ⇒ Localisation de la TB

Evolution de la tuberculose en France selon le système de surveillance



Résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux en France



**Tuberculose multirésistante (MDR)
et tuberculose ultrarésistante (XDR)**

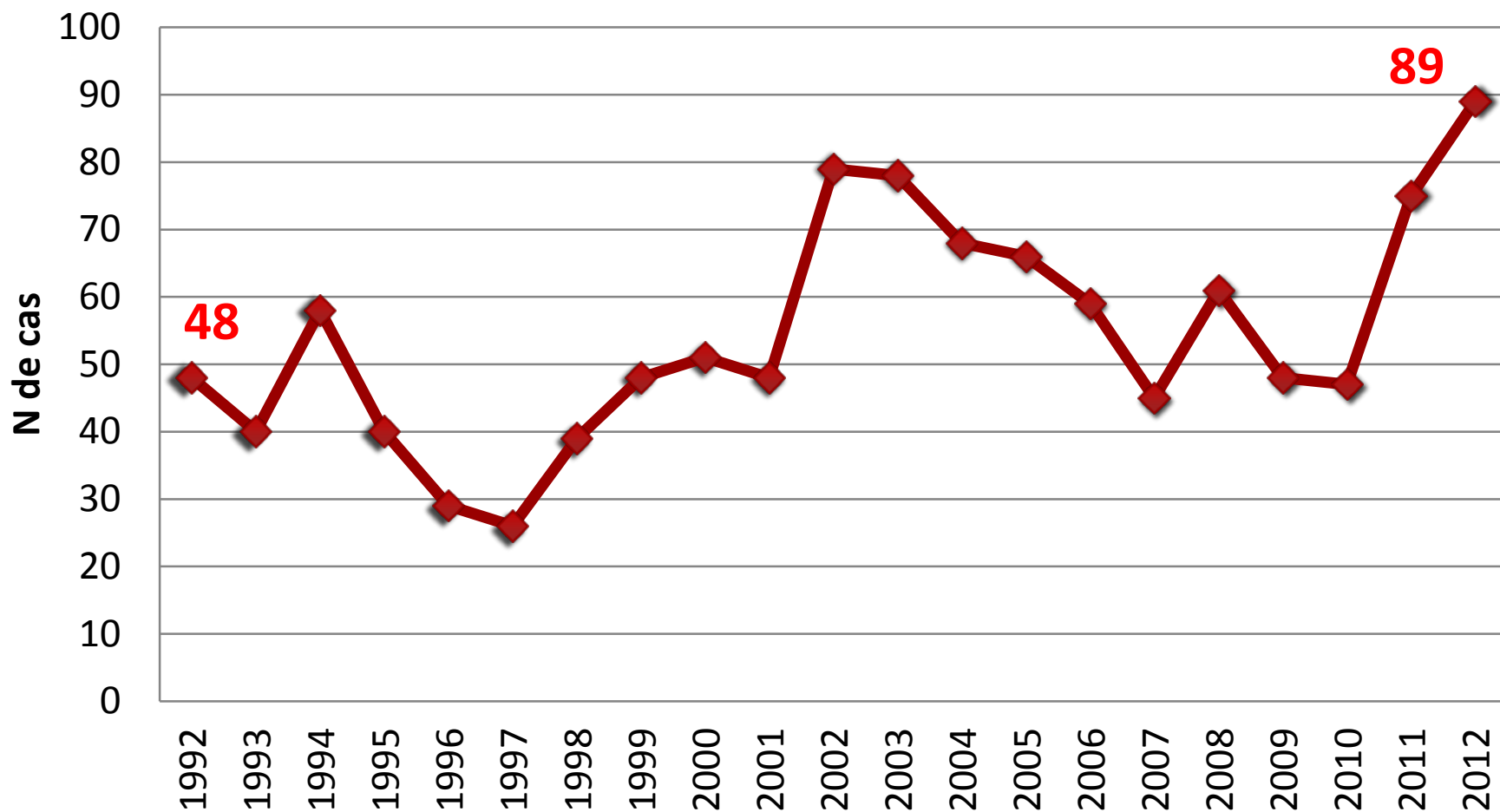


Définitions

- Tuberculose multi-résistante (MDR)
 - R à au moins isoniazide (INH) et rifampicine (RMP)

- Tuberculose ultra-résistante (XDR)
 - Tuberculose MDR
 - + résistance aux fluoroquinolones
 - + résistance à un des antibiotiques injectables : amikacine, kanamycine, capréomycine

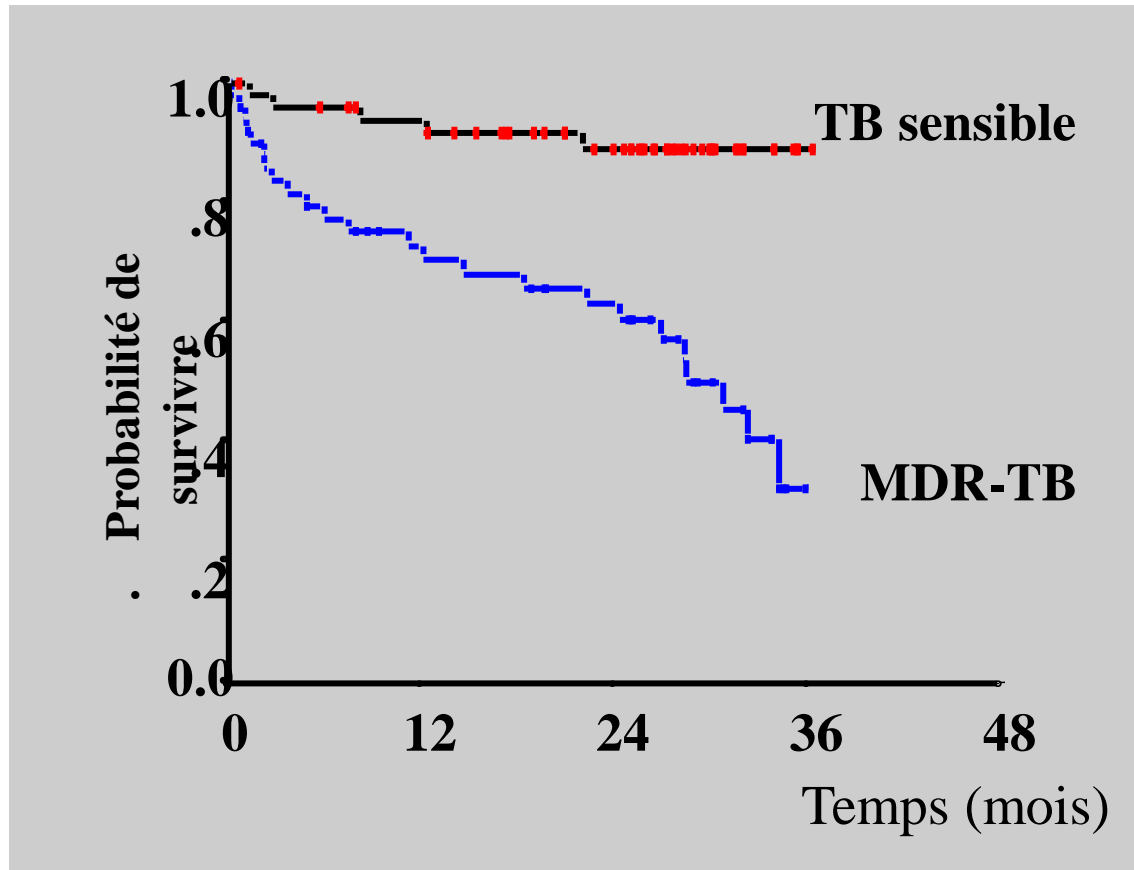
Cas de tuberculose à bacilles multirésistants (MDR) en France (cas prévalents)



Tuberculose à bacilles multirésistants en France 1992 - 2011

Année de notification	Nombre de cas		Cas signalés pour la première fois																				
	Total	Chronique	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
1992	48	-	48																				
1993	40	7 (17%)	7	33																			
1994	58	14 (24%)	8	6	44																		
1995	40	14 (35%)	3	7	4	26																	
1996	29	8 (28%)	1		3	4	21																
1997	26	9 (35%)	3	1	1	1	3	17															
1998	39	8 (21%)	1		2	1	1	3	31														
1999	48	4 (8%)	1			1			2	44													
2000	51	9 (18%)	2			2			3	2	42												
2001	48	8 (17%)						1		1	6	40											
2002	79	7 (9%)		1				1			2	3	72										
2003	78	12 (15%)										1	11	66									
2004	68	8 (12%)											3	5	60								
2005	66	7 (11%)				1					1			5	59								
2006	59	6 (10%)									1			1	4	43							
2007	45	5 (11%)													3	2	40						
2008	61	2 (3%)										2				1		59					
2009	48	1 (2%)																	1	47			
2010	47	6 (12,5%)																	1	4	1	41	
2011	75	5 (7%)																		4	1	70	

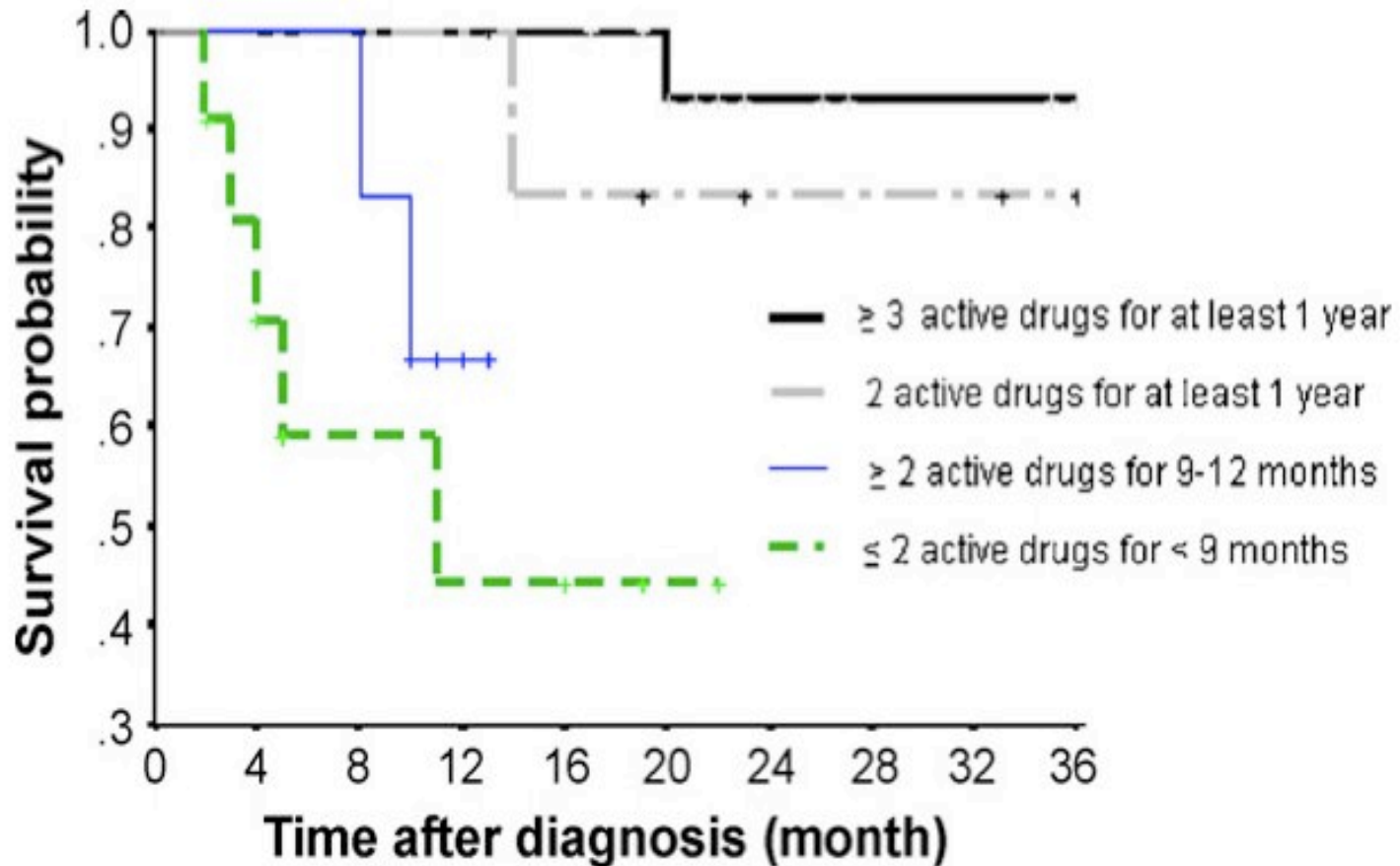
Constat en 1999 : devenir de la cohorte des cas MDR diagnostiqués en 1994 - Etude cas-témoin



**Taux
de
succès
41%**

- Turquie : > 80% (Tahaoglu 2001)
- Pérou : > 80% ambulatoire (Mitnick 2003)

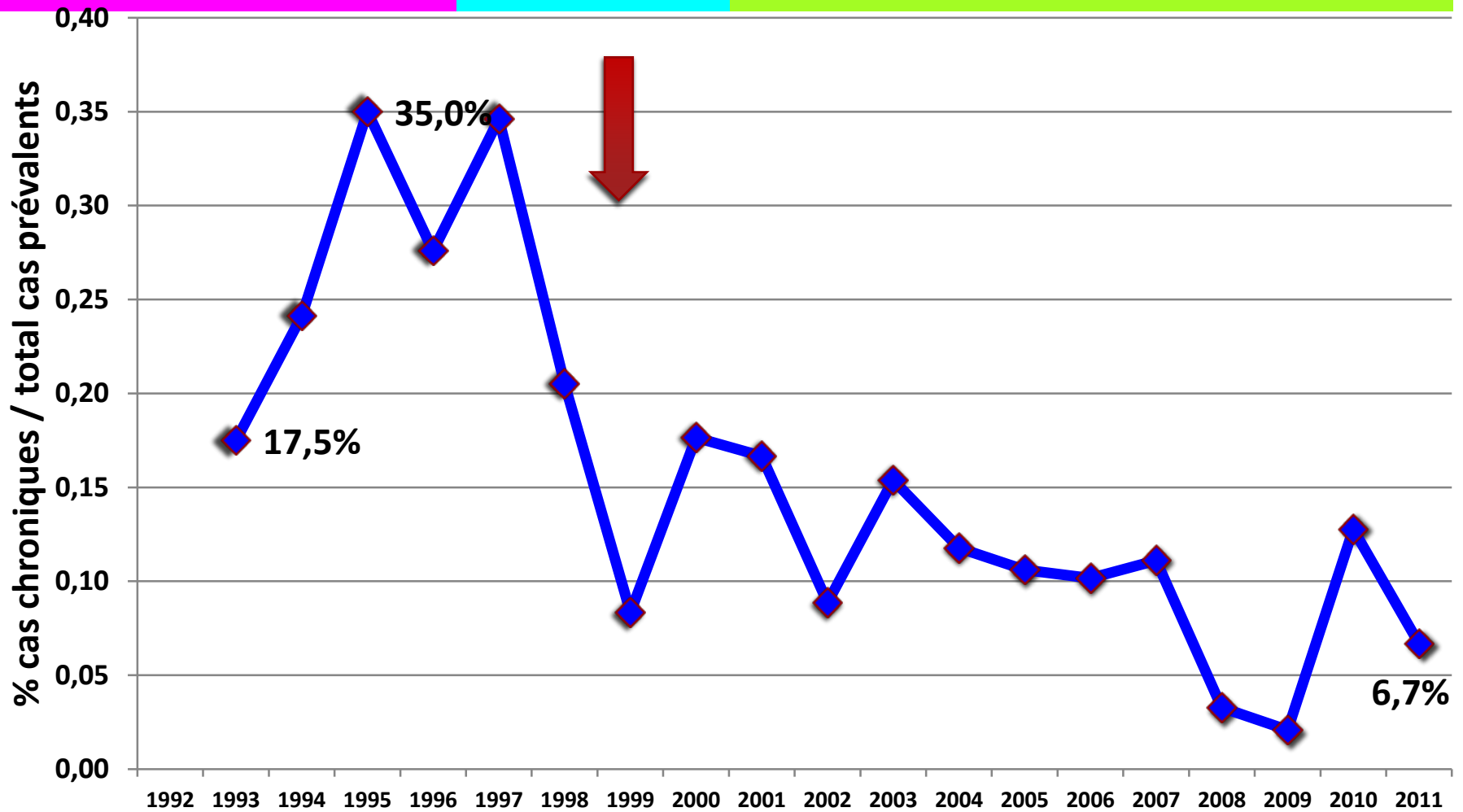
Etude prospective - survie / Tt (Cohorte MDR de 1998-1999)



Groupe d'aide au traitement des infections à mycobactéries résistantes

- Groupe pérenne depuis 2000 et formalisé en 2006
 - Pneumologues / Infectiologue / Pédiatre / Samu Social
 - Membres du CNR
- Une réunion mensuelle à la Pitié-Salpêtrière
 - Présentation de dossier / Présence ou téléphone
 - Initial ou suivi (y compris les « contacts »)
- 2012 : 148 dossiers discutés / 83 malades
- Evolution : vidéoconférence / élargissement du groupe

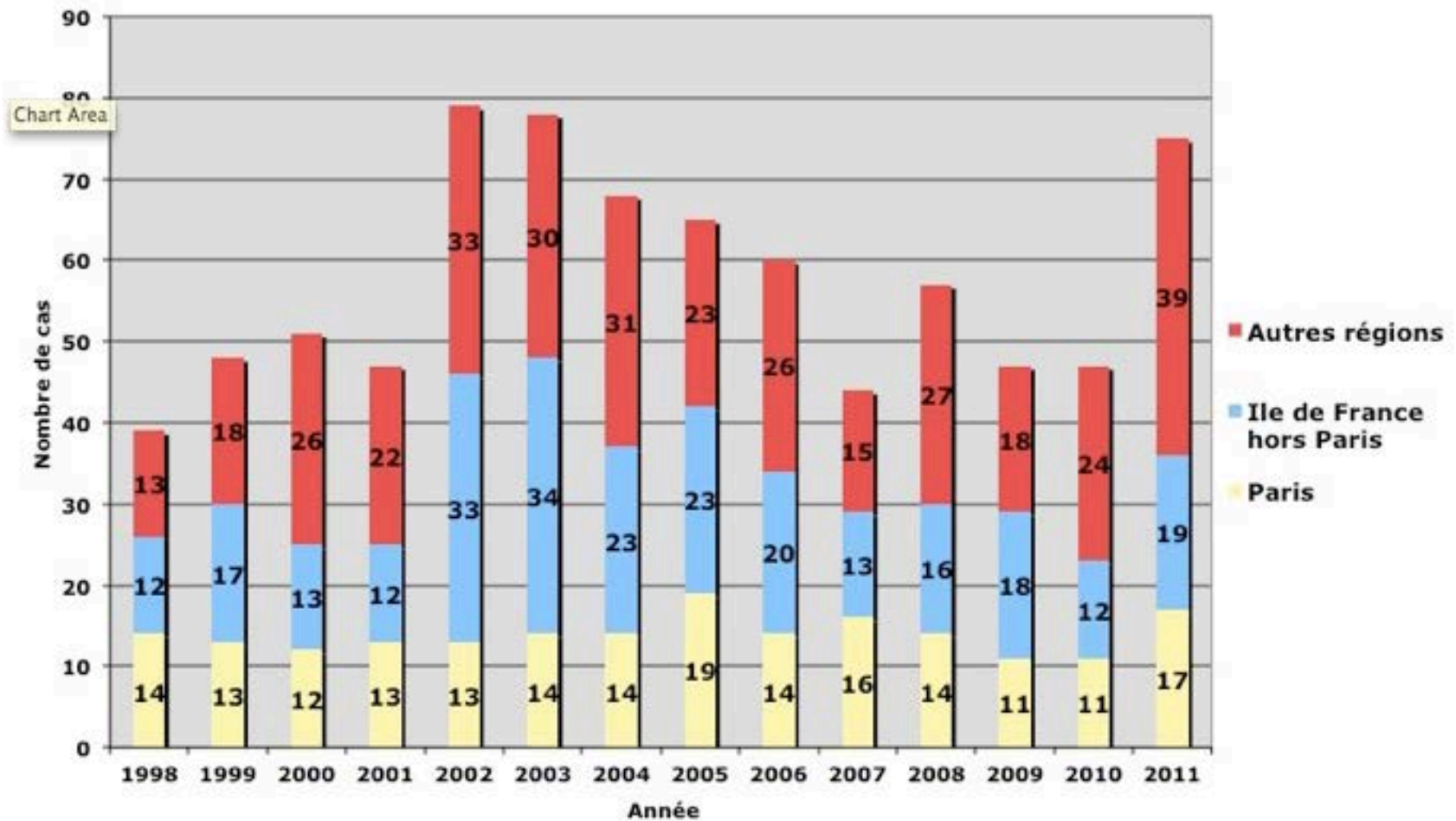
Proportion de cas "chroniques" de tuberculose à bacilles multirésistants



Distribution régionale des cas de tuberculose à bacilles multirésistants diagnostiqués de 2006 à 2011 par les laboratoires du réseau du CNR-MyRMA

Région	2006	2007	2008	2009	2010	2011	TOTAL	% total
Alsace	2	0	2	1	2	3	10	3,0
Aquitaine	3	0	1	1	1	0	6	1,8
Auvergne	0	0	0	0	0	0	0	0,0
Bourgogne	0	0	0	0	1	1	2	0,6
Bretagne	1	1	2	3	0	2	9	2,7
Centre	0	0	1	0	0	1	2	0,6
Cham. Ardennes	1	0	0	0	0	0	1	0,3
Corse	0	0	3	2	1	0	6	1,8
Franche-Comté	0	0	0	0	0	0	0	0,0
1 Ile de France	35	28	31	29	23	36	182	55,1
Langued-Roussillon	0	1	2	0	2	2	7	2,1
Limousin	0	0	0	0	0	0	0	0,0
Lorraine	2	2	0	0	0	1	5	1,5
Midi-Pyrénées	0	1	0	1	0	0	2	0,6
Nord-Pas de Calais	2	1	1	1	1	1	7	2,1
Normandie Basse	0	1	0	0	3	1	5	1,5
Normandie Haute	2	3	0	0	1	1	7	2,1
3 Provence ACA	4	1	2	1	4	9	21	6,6
Pays de Loire	2	0	2	2	0	2	8	2,4
Picardie	0	0	1	0	1	0	2	0,6
Poitou-Charentes	1	0	1	1	0	0	3	0,9
2 Rhône-Alpes	3	5	7	5	5	14	39	11,7
Dép. d'outre-mer	2	0	1	0	2	1	6	1,8
Total	60	44	57	47	47	75	330	100

Distribution régionale des cas de tuberculose à bacilles multirésistants

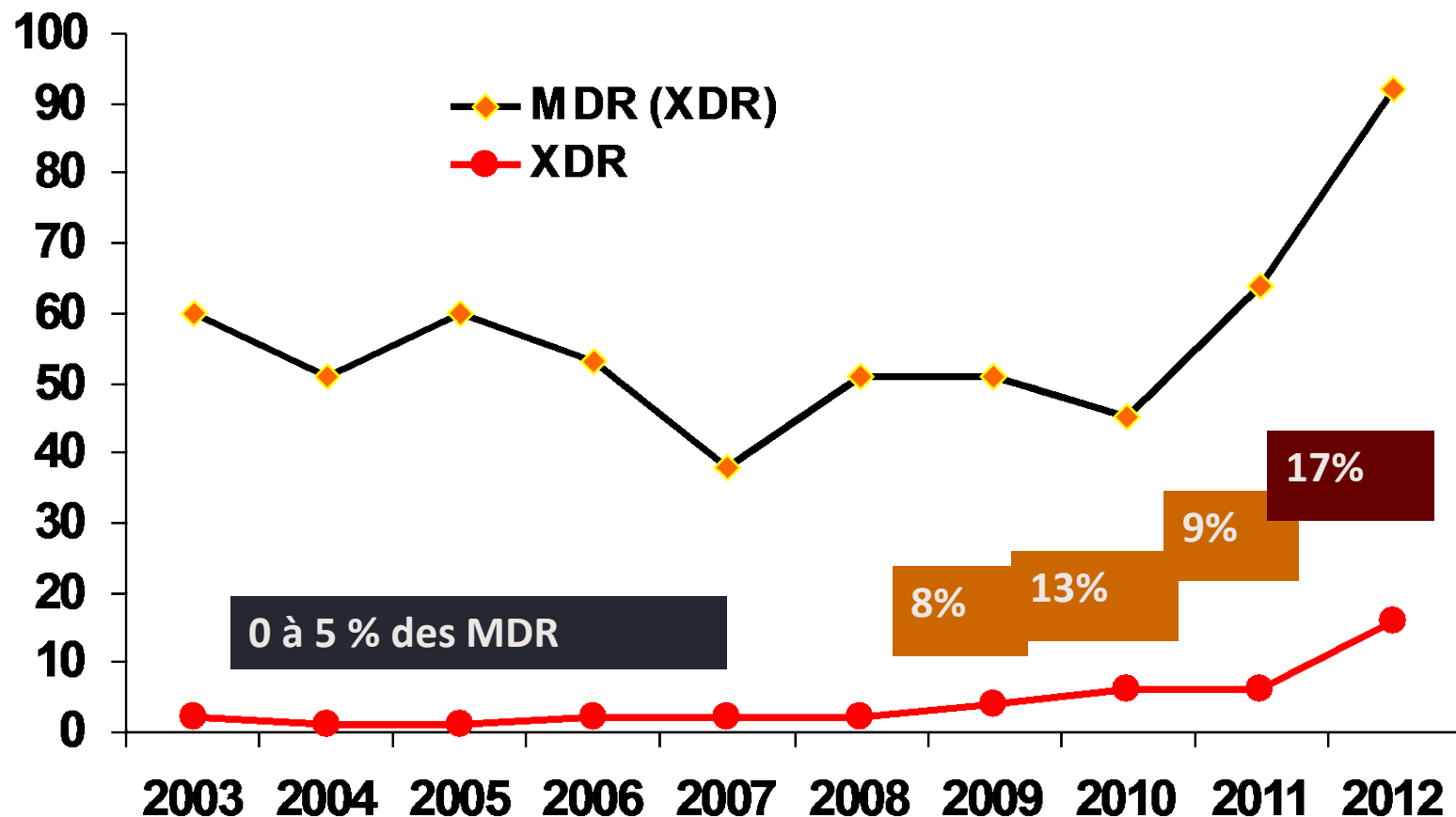


Distribution régionale des cas de TB et des cas de TB à bacilles multirésistants en 2011

Région	Cas MDR	Total TB	MDR
		N	%
Alsace	3	96	3,1
Aquitaine	0	201	0
Auvergne	0	33	0
Bourgogne	1	50	2,0
Bretagne	2	138	1,4
Centre	1	100	1,0
Champagne Ardennes	0	36	0
Corse	0	8	0
Franche-Comté	0	42	0
Ile de France	36	1954	1,8
Languedoc-Roussillon	2	93	2,2
Limousin	0	40	0
Lorraine	1	83	1,2
Midi-Pyrénées	0	94	0
Nord-Pas de Calais	1	155	0,6
Normandie Basse	1	59	1,7
Normandie Haute	1	51	2,0
Provence ACA	9	265	3,4
Pays de Loire	2	126	1,6
Picardie	0	71	0
Poitou-Charentes	0	46	0
Rhône-Alpes	14	541	2,6
Départements d'outre-mer	1	145	0,7
Total	75	4427	1,7

Souches MDR-XDR reçues par le CNR-MyRMA de 2003 à 2012

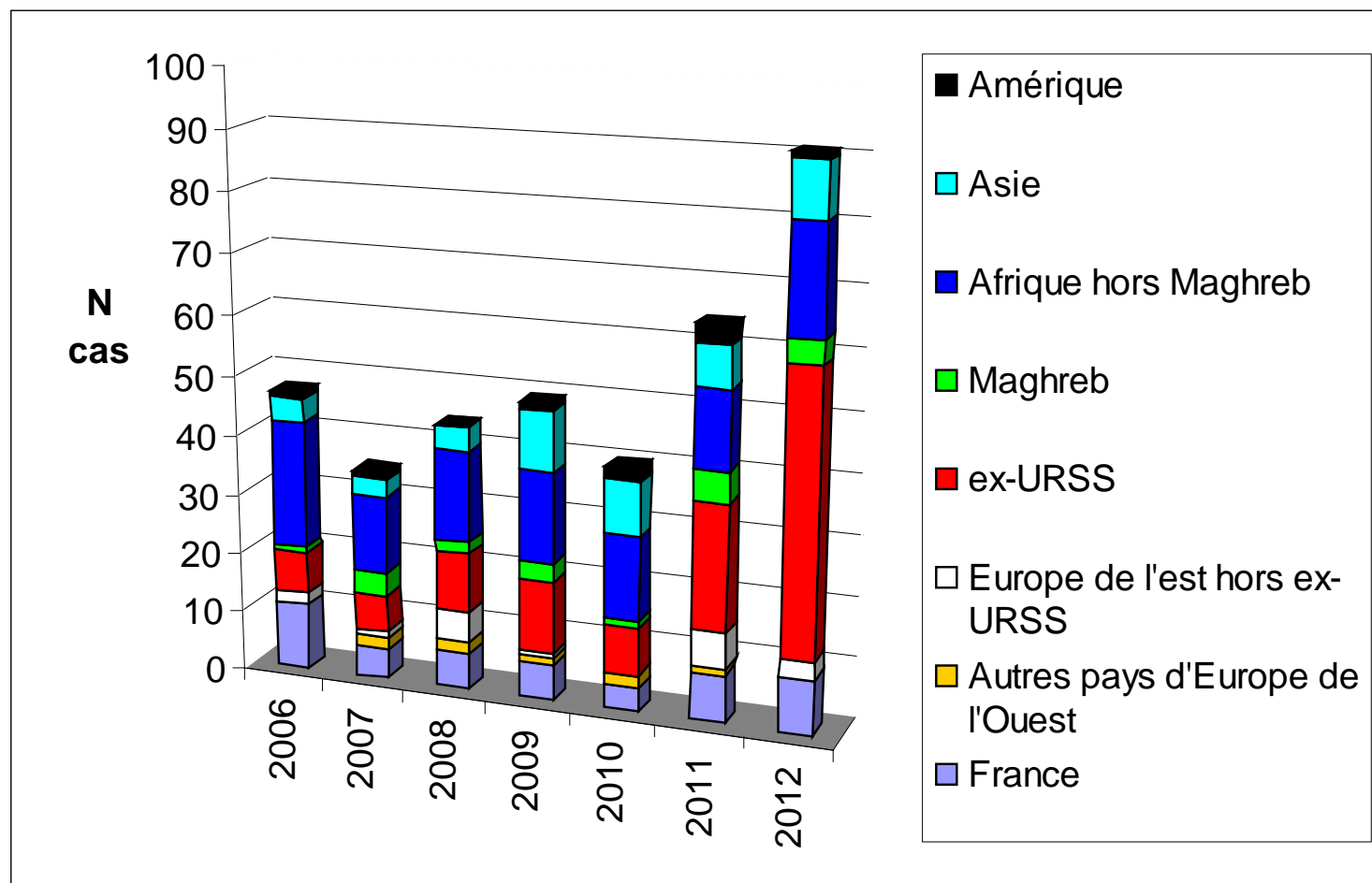
N cas



Evolution des caractéristiques des cas de tuberculose MDR en France – 1992-2011

Caractéristiques	Période				
	1992-1996	1997-2001	2002-2006	2007-2011	
N total de cas recensés, dont:	215	211	351	275	
- déjà connus CNR-MyRMA	43 (20%)	38 (18%)	40 (11%)	19 (7%)	
- recensés pour la 1ère fois	172 (80%)	173 (82%)	311 (89%)	254 (92,4%)	
Parmi les cas incidents					
Age médian	39 (16-88)	36 (3-85)	31 (0-95)	32 (0-82)	↓
Sexe masculin	73%	66%	60%	58%	↓
Antécédents de traitement (R2)	71%	46%	39%	39%	↓
Atteinte pulmonaire	92%	91%	90%	84%	↓
Séropositif pour le VIH	24%	19%	15%	10%	
Né à l'étranger	53%	69%	82%	90%	↑
Examen microscopique (+)	58%	61%	62%	48%	
Résistance à EMB	31%	28%	35%	54%	↑
Résistance à SM	51%	55%	65%	73%	↑

Répartition par groupe de pays de naissance des cas de tuberculose MDR dont les souches ont été reçus au CNR-MyrMA de 2006 à 2012

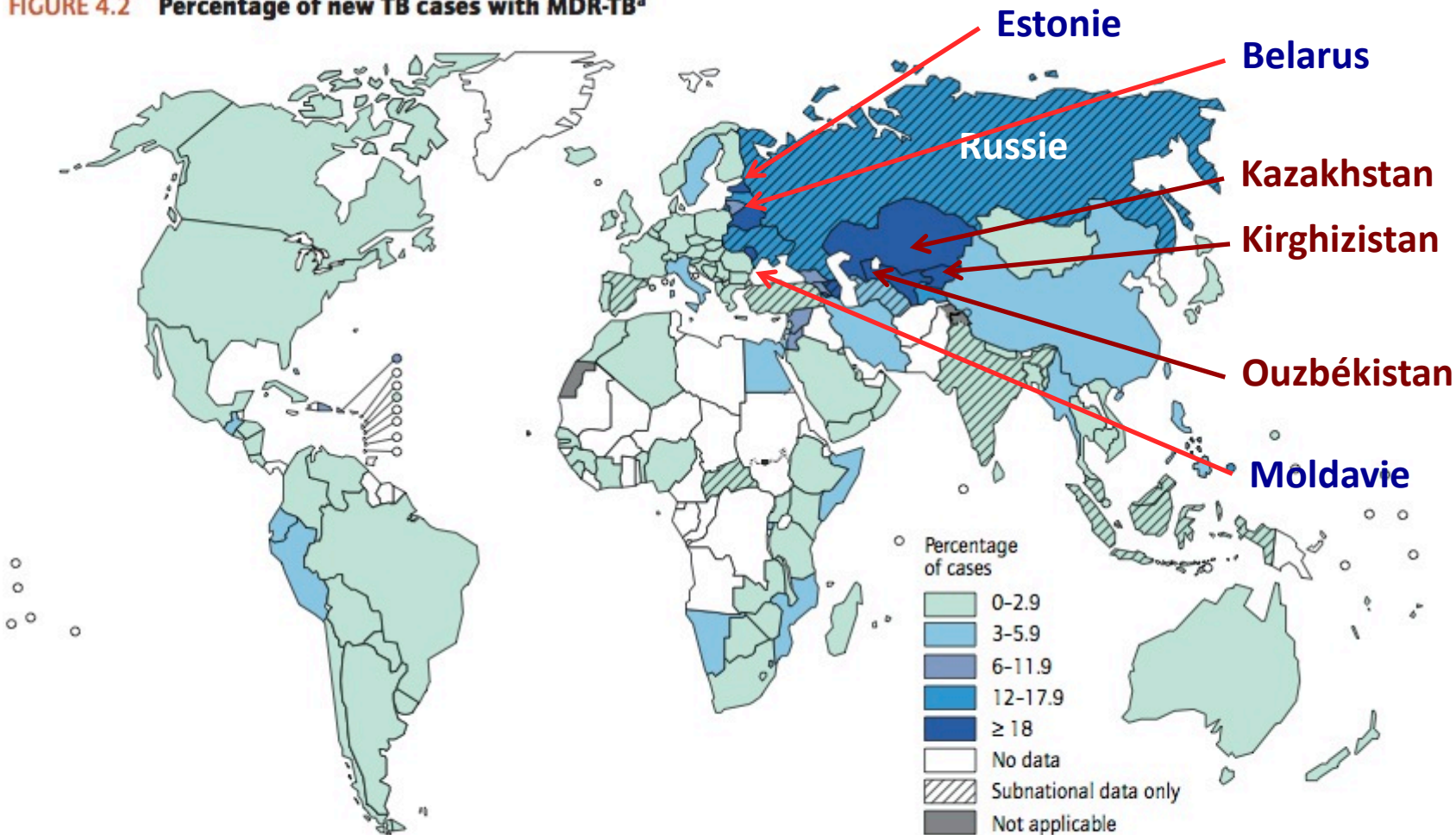


Communications affichées

- N16. Augmentation des cas de tuberculose multirésistante en provenance d'Europe de l'est de 2006 à 2012
- N18. Analyse des voies de migration et des cas groupés de tuberculose multirésistante en France grâce au génotypage

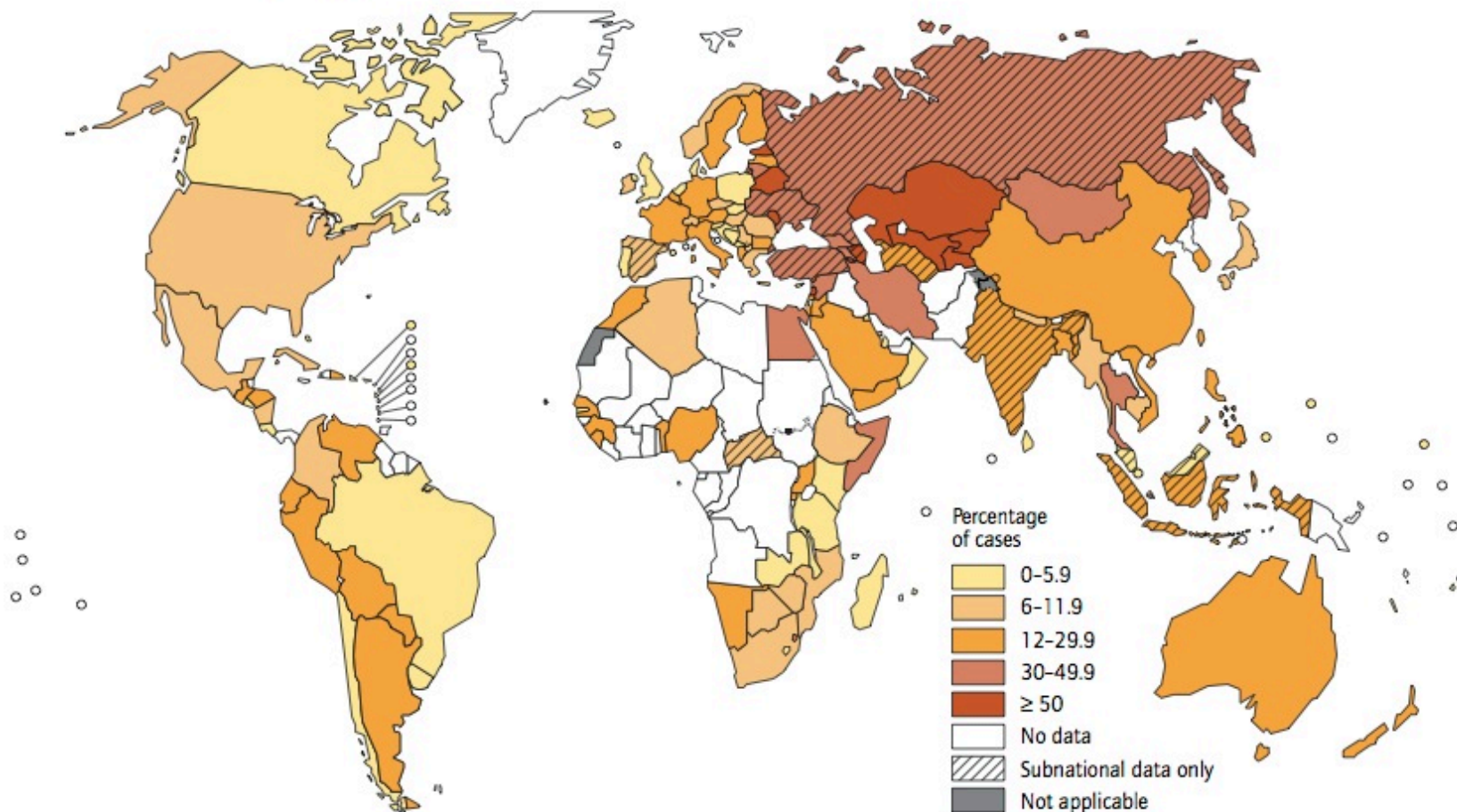
Tuberculose à bacilles multirésistants dans le monde (% du total des cas de Tb) Nouveaux cas (jamais traités « R1 »)

FIGURE 4.2 Percentage of new TB cases with MDR-TB^a



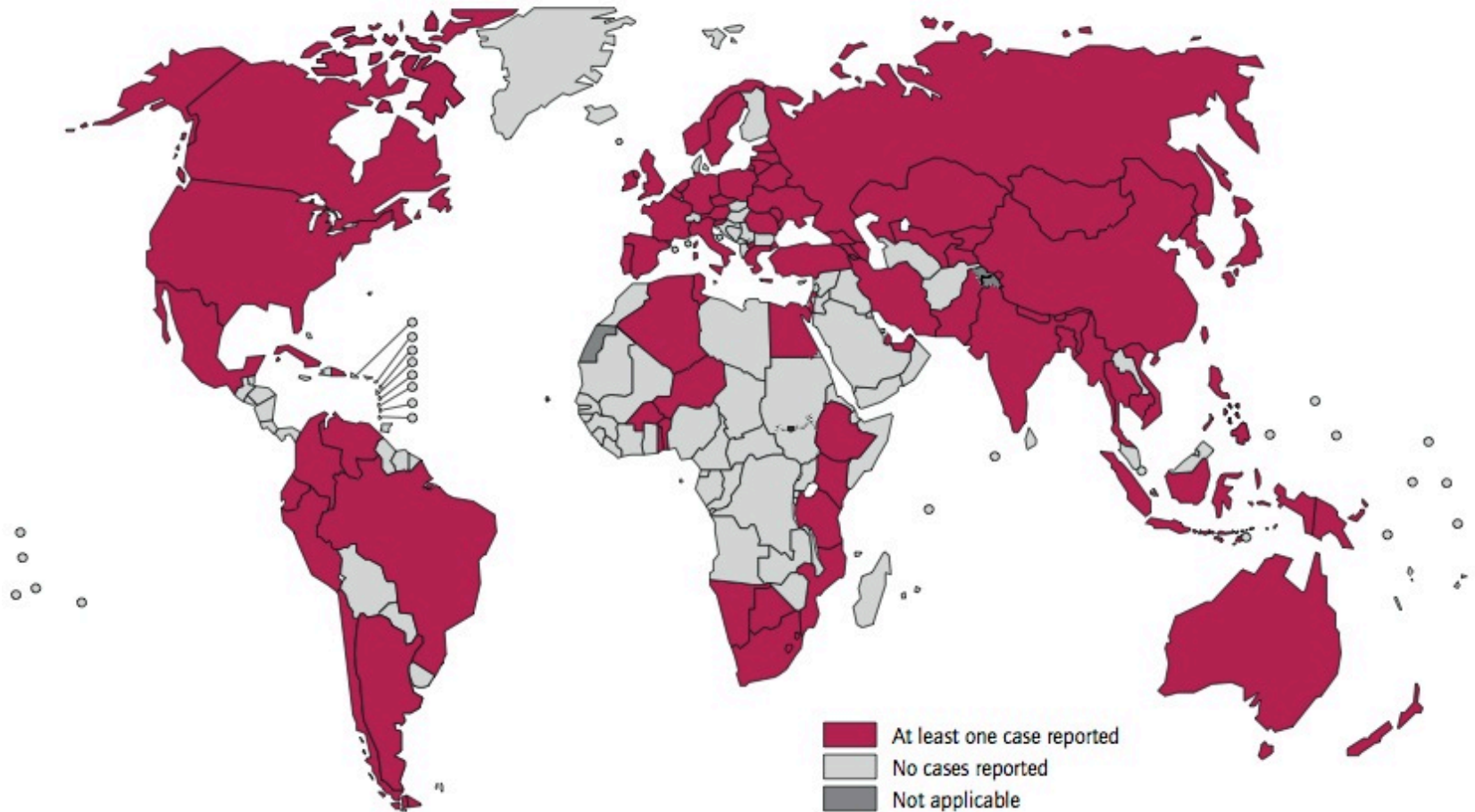
Tuberculose à bacilles multirésistants dans le monde (% du total des cas de Tb) Cas déjà traités (« R2 »)

FIGURE 4.3 Percentage of previously treated TB cases with MDR-TB^a



Pays avec au moins une souche de Tb à bacilles ultrarésistants (XDR)* à la fin de 2011

FIGURE 4.4 Countries that had notified at least one case of XDR-TB by the end of 2011



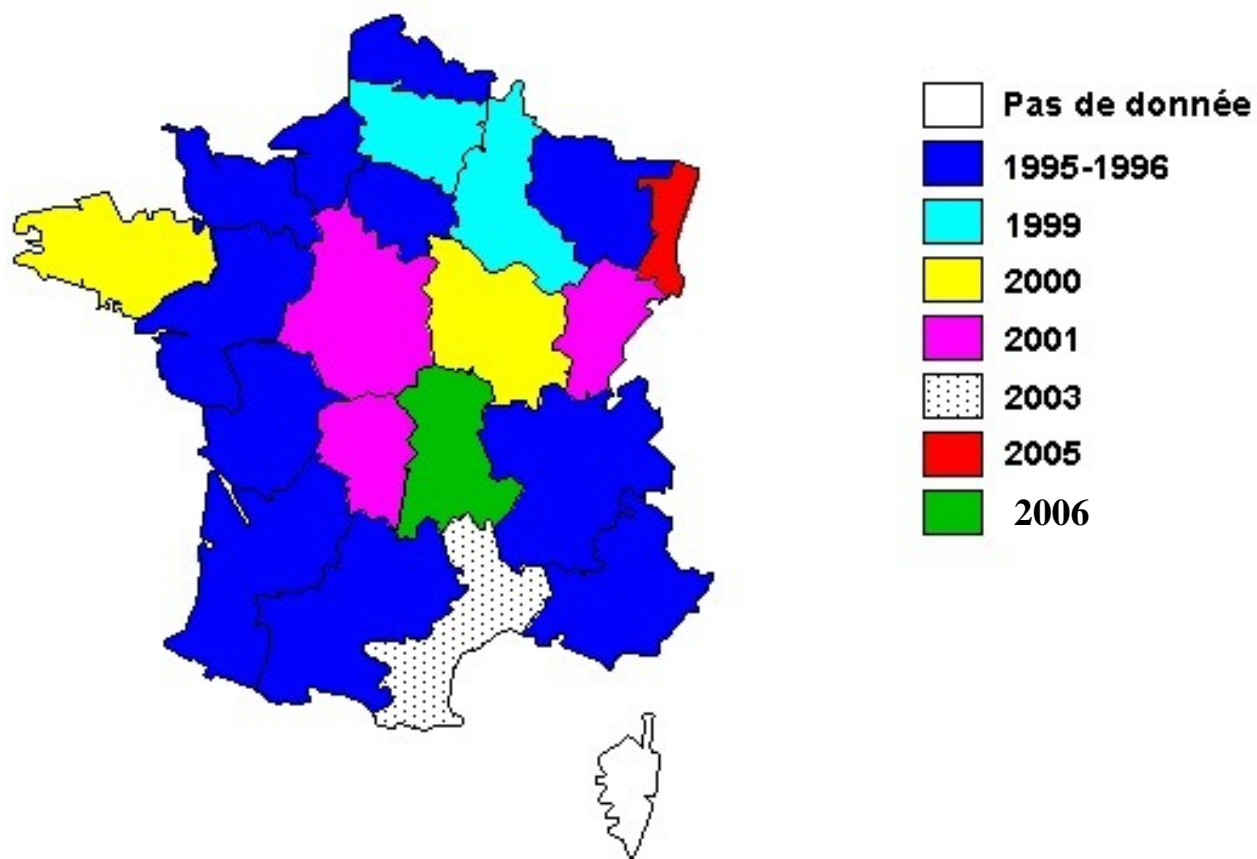
Résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux en France



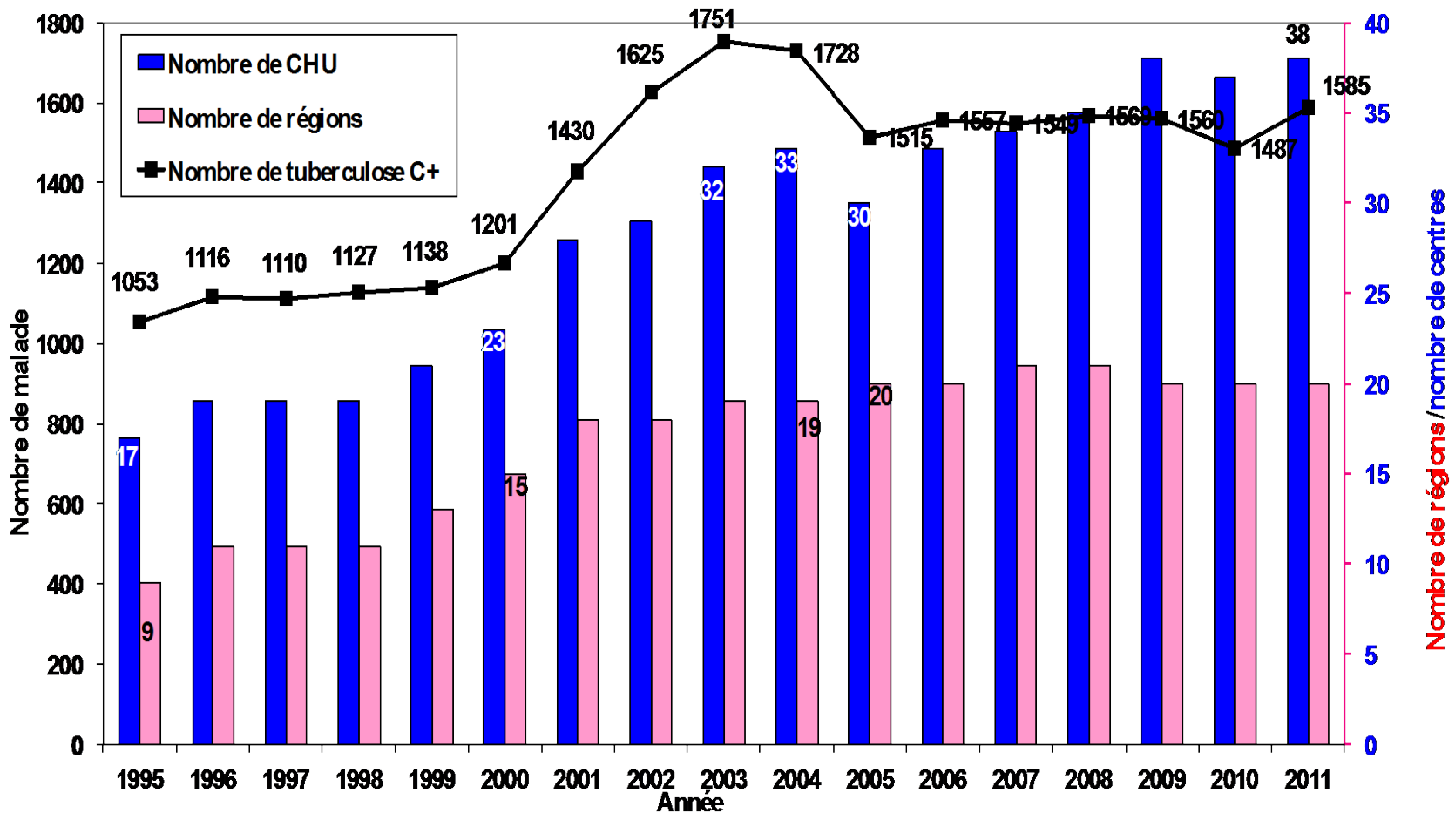
Surveillance de la résistance primaire et secondaire (Groupe Azay-Mycobactéries)



Réseau Azay-mycobactéries : évolution 1992-2011



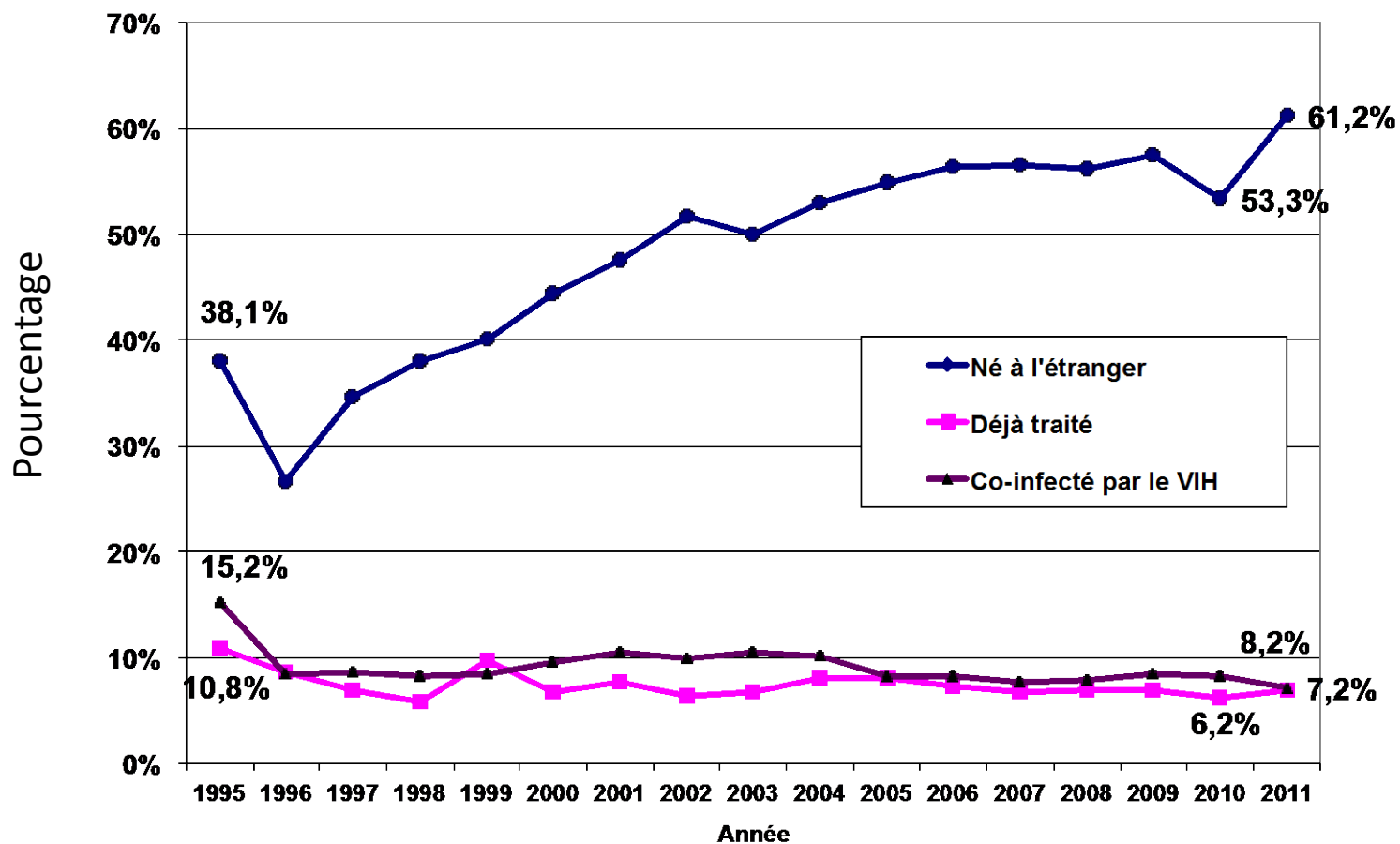
Réseau Azay-mycobactéries évolution 1992-2011



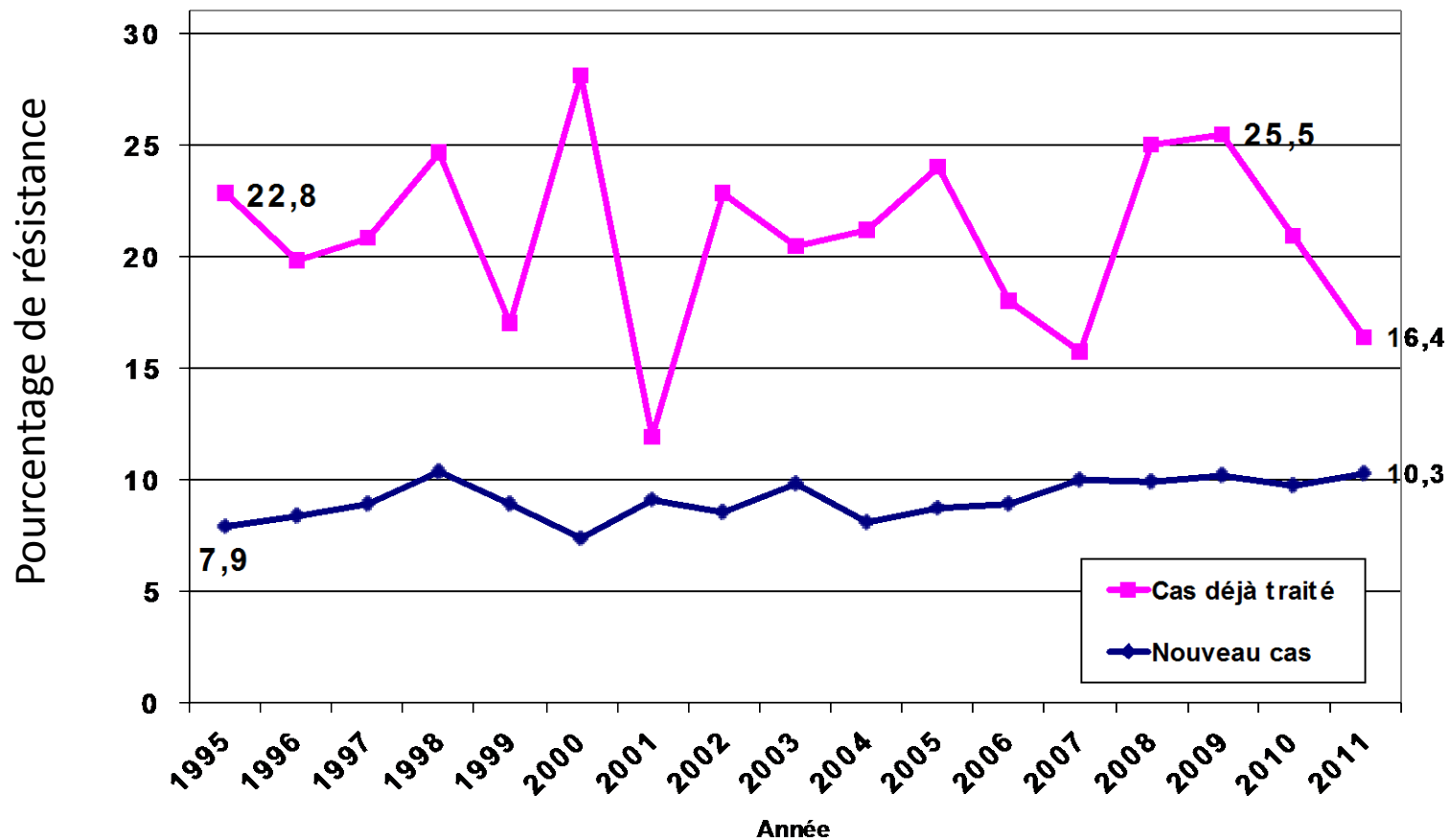
Microbiologistes ayant adressé les données en 2010/11

- M-L. Abalain
- C. Audigier
- R. Baraduc
- P. Bemmer
- C. Bernard
- A. Bourgoïn
- L. Brasme
- A. Carricajo
- M. Chetaou
- M. Chomarât
- S. Coignard
- G. Couetdic
- L. Deforges
- M. de Montclos
- JM. Duez
- N. Fortineau
- A. Gaudart
- C. Guillet
- F. Hamdad
- B. Heym
- F. Jaureguy
- V. Lalande
- P. Lanotte
- C. Laurain
- N. Lemaitre
- B. Malbruny
- C. Martin
- C. Ménard
- L. Mihaila
- P. Morand
- L. Noussair
- M. Pestel-Caron
- O. Peuchant
- A. Potron
- L. Raskine
- R. Ruimy
- C. Segonds
- D. Sicard
- D. Terru
- C. Verdet
- M. Vergnaud
- N. Veziris
- H. Vu Thien

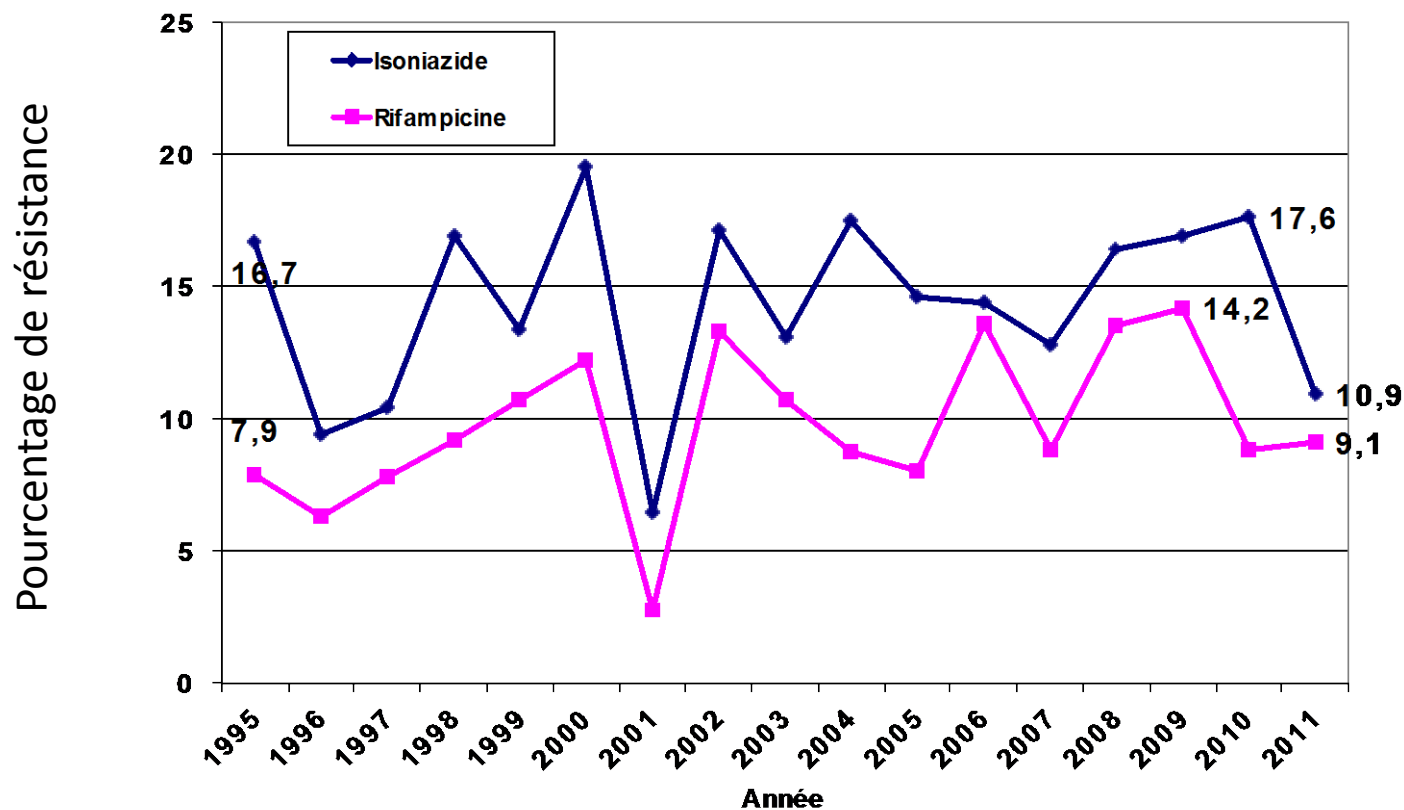
Evolution des caractéristiques des malades entre 1995 et 2011 (Azay-Myc)



Evolution de la résistance à ≥ 1 antituberculeux de première ligne - H, R, E, S (Azay-Myc)



Résistance chez les cas déjà traités

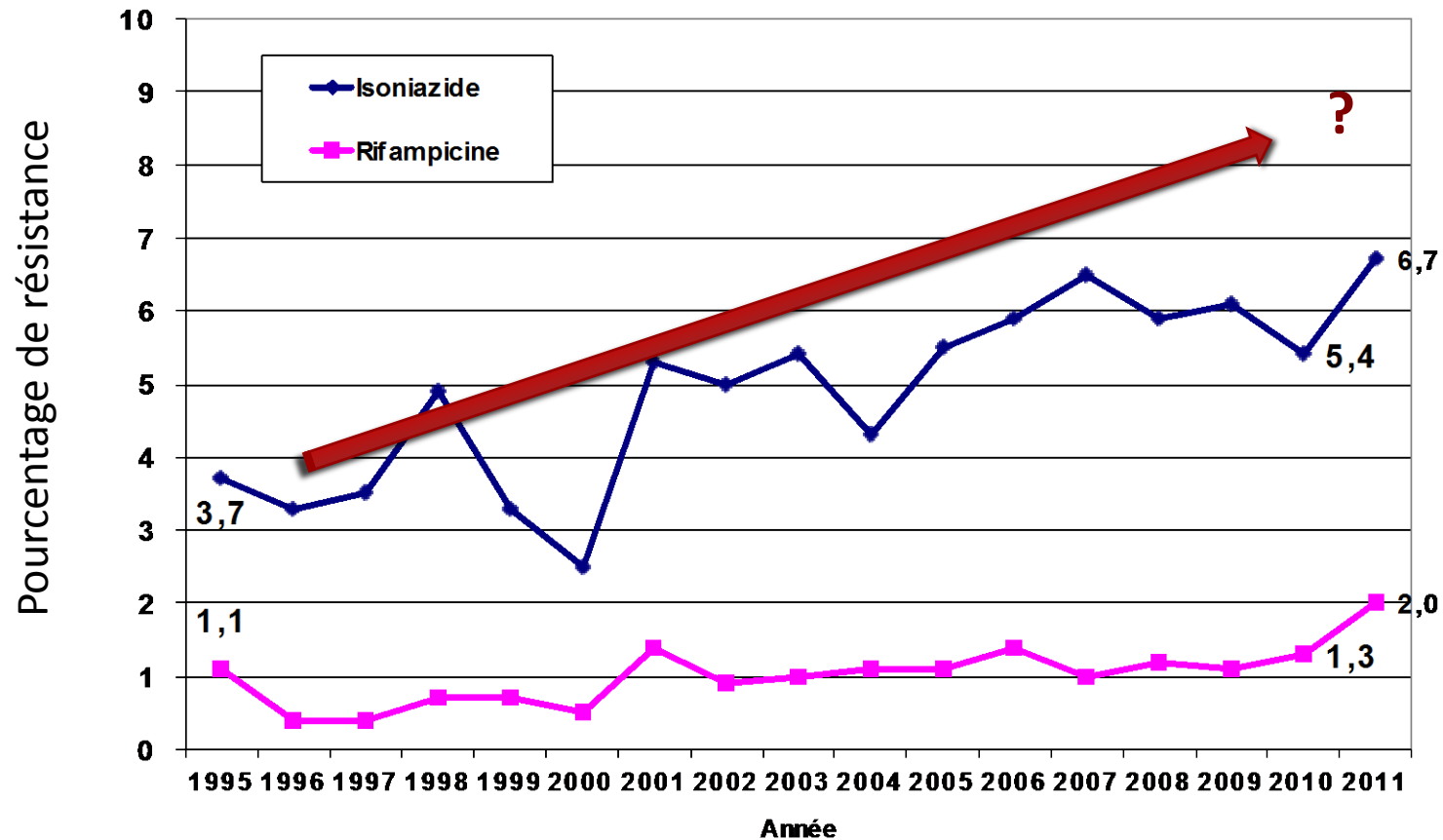


Facteurs de risque associés à la résistance

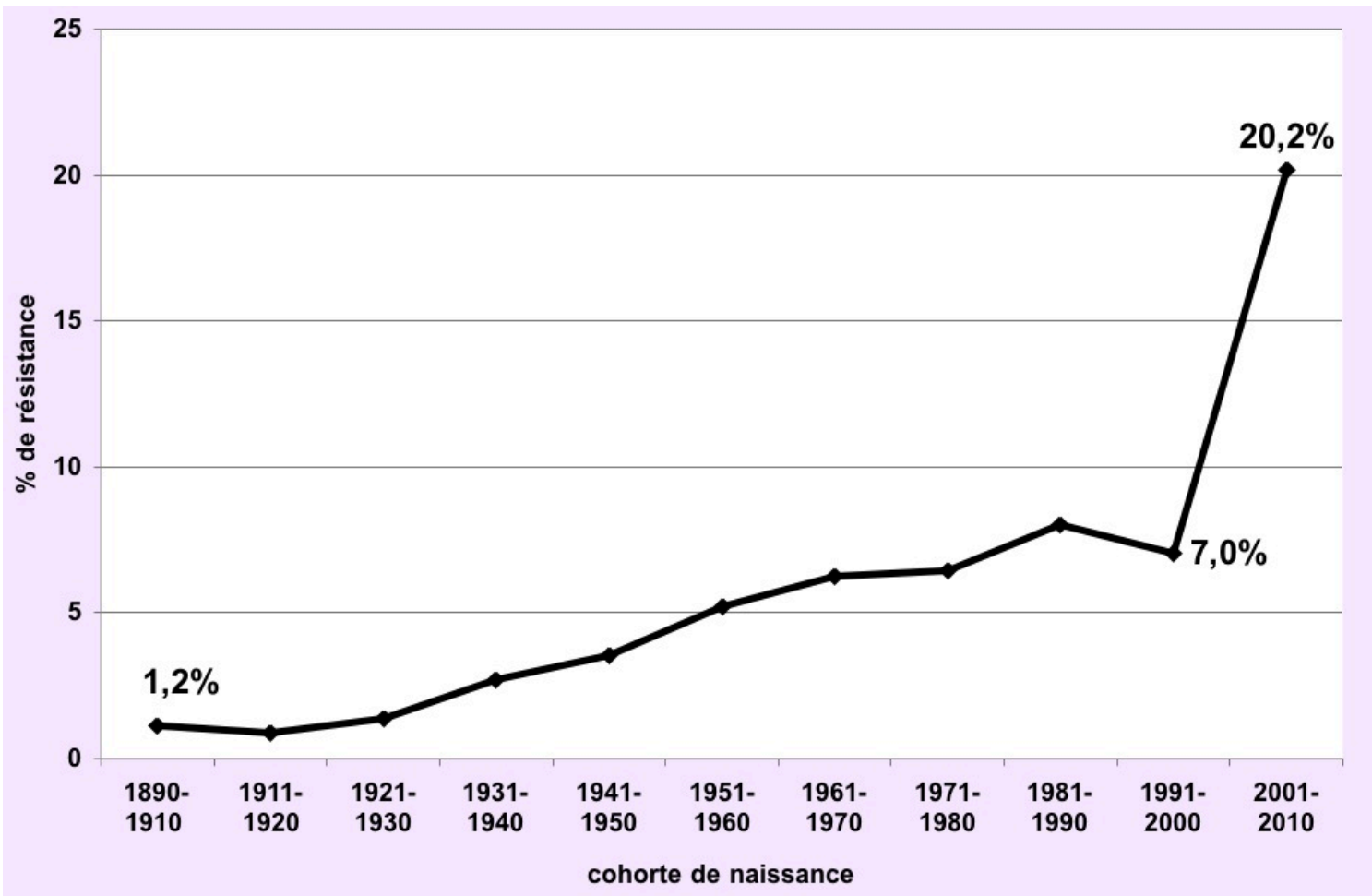
- Analyse multivariée

Caractéristique	Résistance à ≥ 1 ATB		Multirésistance	
	OR	(IC 95%)	OR	(IC 95%)
Nouveaux cas (R1)				
Age < 45	1.2	(1.01-1.4)	1.6	(0.9-2.7)
Né à l'étranger	1.5	(1.3-1.7)	2.7	(1.5-5.0)
VIH (+)	1.4	(1.2-1.8)	2.6	(1.4-4.7)
Cas déjà traités (R2)				
Age < 45	1.9	(1.3-2.8)	2.0	(1.1-3.6)
Né à l'étranger	1.9	(1.3-2.8)	5.5	(2.8-10.7)
VIH (+)	1.9	(1.2-2.9)	-	
Ex. microscopique (+)	1.6	(1.1-2.2)	-	

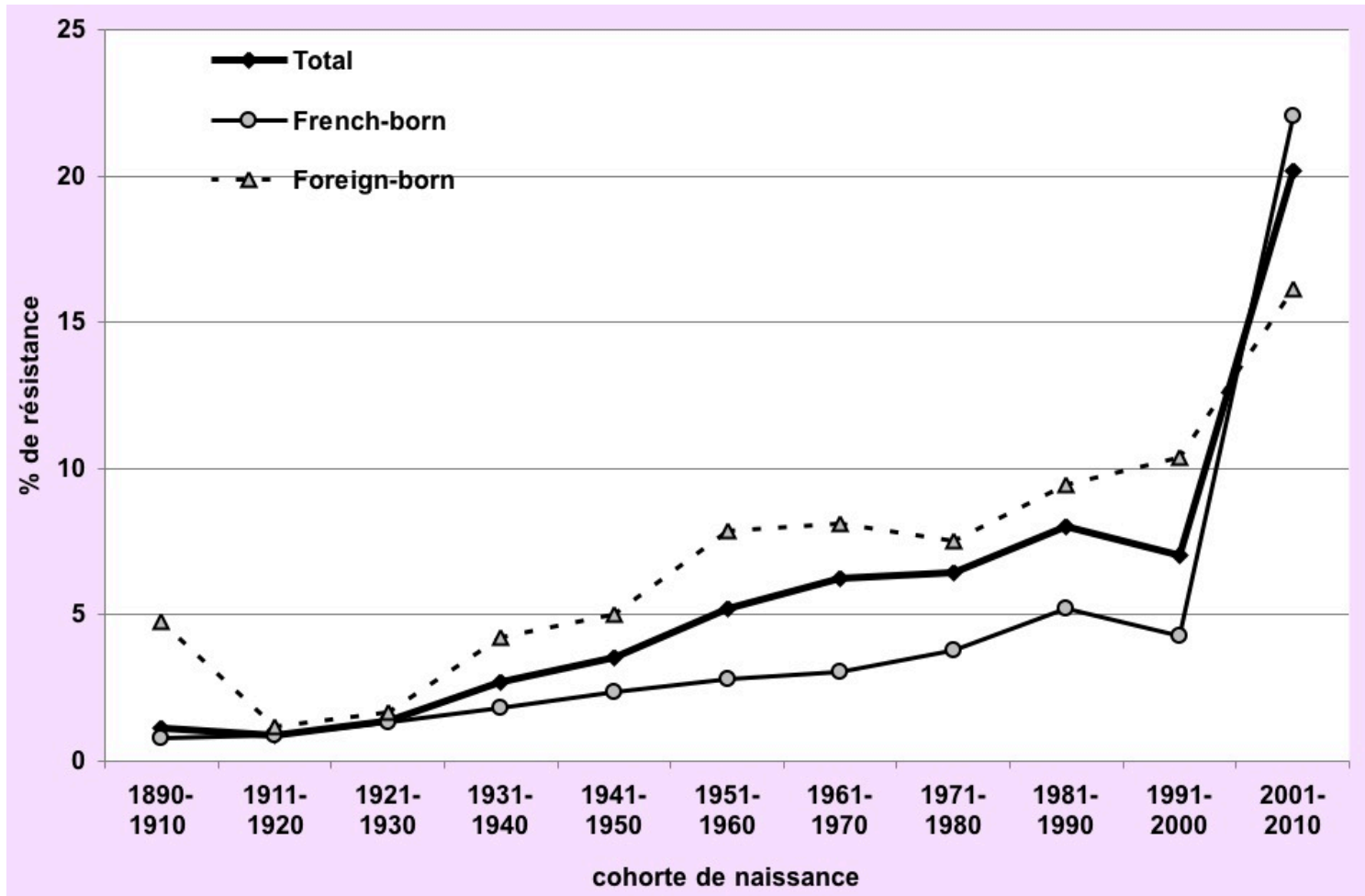
Evolution de la résistance à l'isoniazide et la rifampicine chez les nouveaux cas (Azay-Myc)



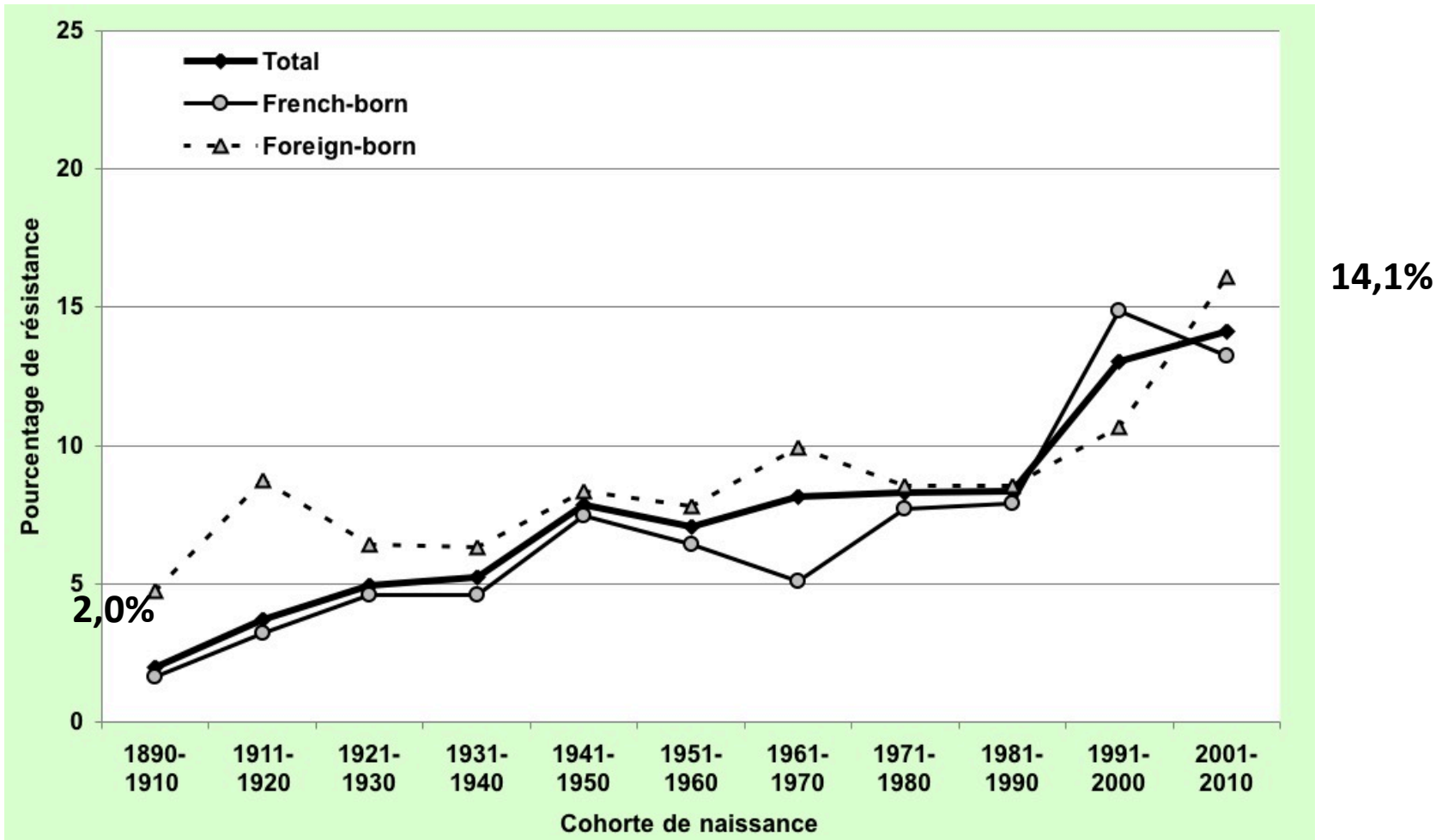
Résistance « primaire » à l'isoniazide selon l'année de naissance (AZAY 1995-2008)



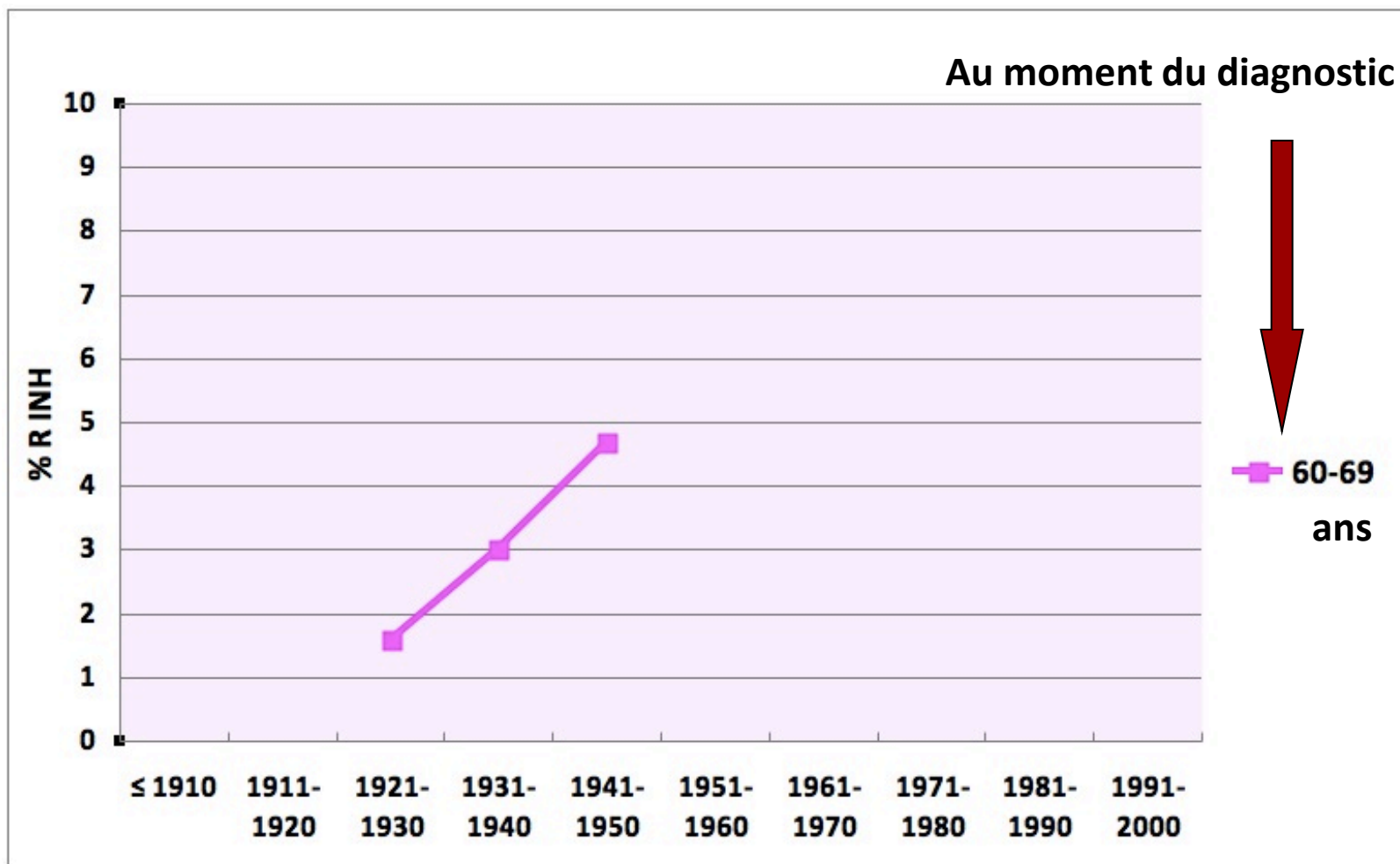
Résistance « primaire » à l'isoniazide selon l'année de naissance (AZAY 1995-2008)



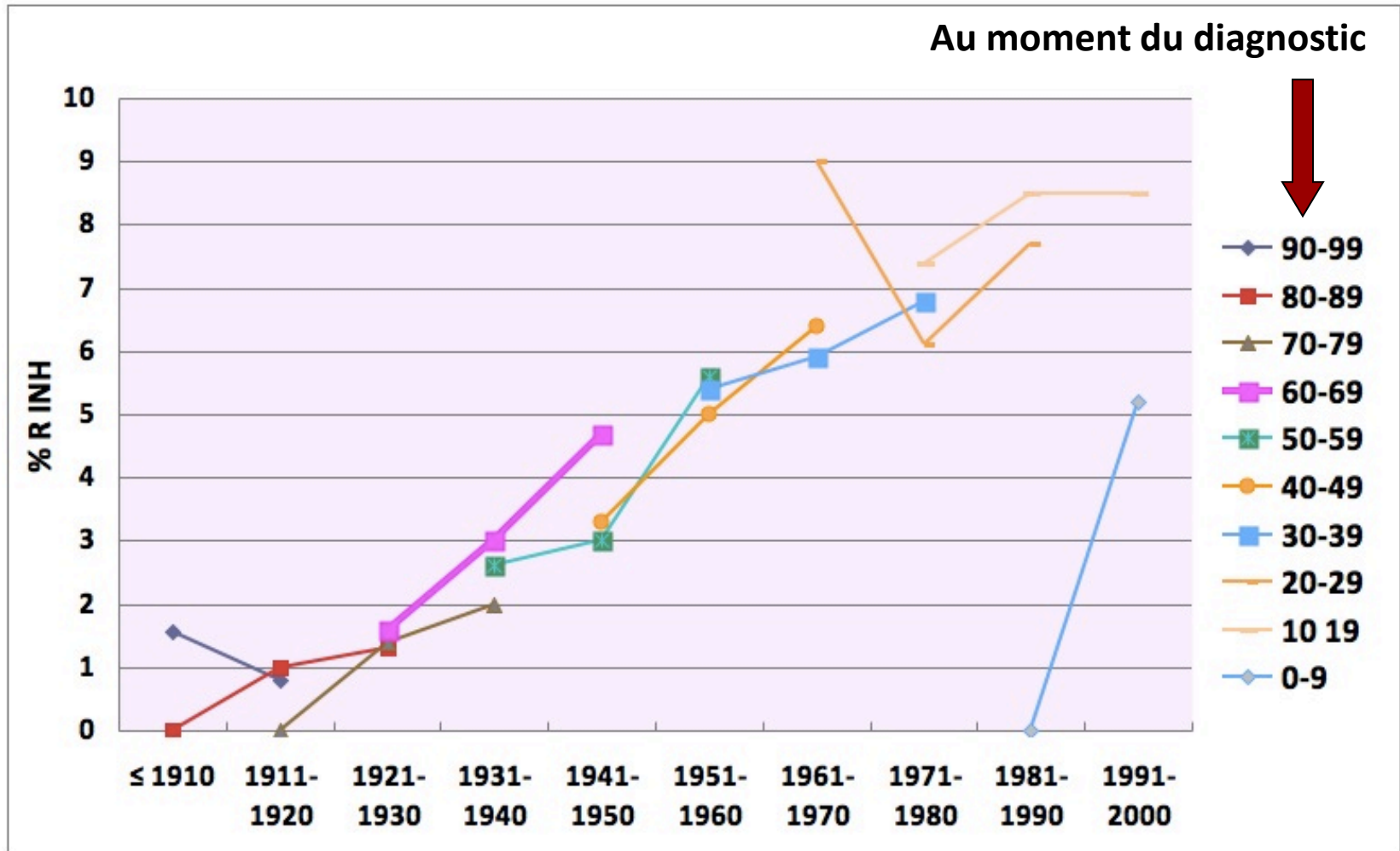
Résistance « primaire » à la streptomycine selon l'année de naissance (AZAY 1995-2008)



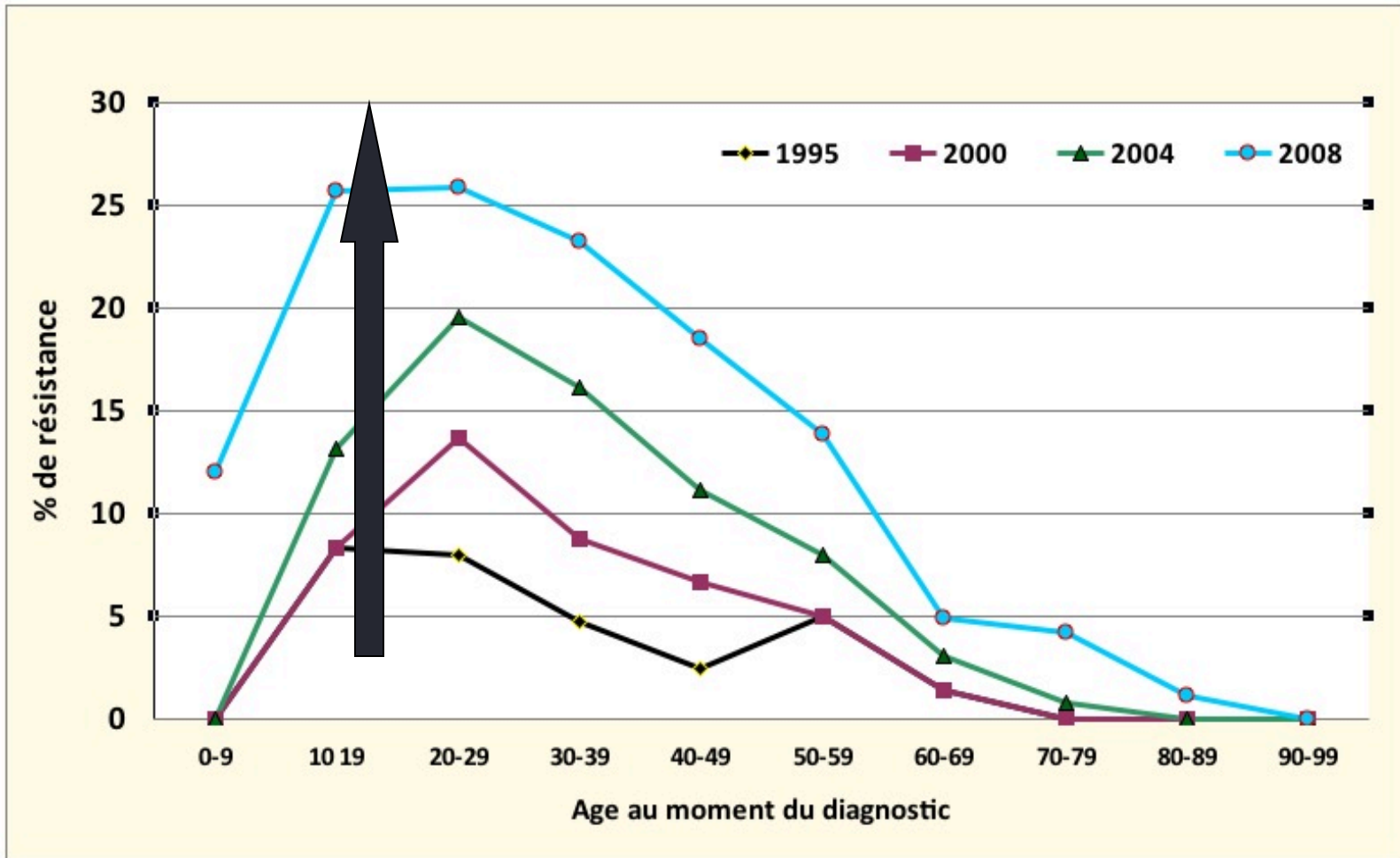
Résistance « primaire » à l'INH selon l'âge et la cohorte de naissance (AZAY 1995-2008)



Résistance « primaire » à l'INH selon l'âge et la cohorte de naissance (AZAY 1995-2008)



Résistance « primaire » à l'INH selon l'âge et la cohorte de naissance (AZAY 1995-2008)



Résistance « primaire » à l'INH : analyse multivariée (AZAY 1995-2008)

Variable	OR	IC
Nés en France		
- nés entre 1950 et 1980	2,3	(1,7-3,1)
- nés après 1980	5,7	(3,4-9,4)
- HIV +	NS	
Nés à l'étranger		
- HIV +	1,6	(1,3-2,1)
- nés en Europe	1,4	(1,1-2,8)
Nés en Europe		
- nés entre 1950 et 1980	NS	
- nés après 1980	NS	

NS : mis dans le modèle mais non retenu car non statistiquement significatif

Perspectives

- Facteurs de risque de la résistance à l'isoniazide chez les nouveaux cas
- Devenir des tuberculoses à bacilles multirésistants en France
 - Registre en cours
 - CNR / SPILF / SPLF / Azay
 - A partir des cas 2012 (rétrospectif)
 - Prospectif
 - Soutien financier DGS