



Editorial

La publication de ce numéro spécial du BEH sur la tuberculose fait suite à la Journée mondiale consacrée à cette maladie. La notoriété dans notre pays de cette journée est très médiocre malgré les huit millions de cas annuels et les deux millions de décès dans le monde dus à la tuberculose. On estime que le tiers de la population mondiale est infecté par le bacille de la tuberculose. Depuis 10 ans, l'OMS ne fait que constater l'augmentation régulière du nombre de tuberculeux dans le monde. L'aggravation de la situation de la tuberculose s'explique avant tout par la pauvreté des Etats et des personnes, mais aussi par l'accroissement démographique surtout en milieu urbain, les migrations humaines, l'insuffisance de la couverture sanitaire de la population, des politiques de santé inadaptées ne donnant pas la priorité aux soins de base et, dans une moindre mesure, à l'extension de l'épidémie VIH-SIDA.

Pourtant, si le VIH a joué un rôle important dans l'extension du nombre de cas de tuberculose, il ne concerne que 10 % des tuberculeux. De même, le niveau de résistance et de multi-résistance bactérienne des nouveaux cas, qui témoigne de la qualité de la chimiothérapie appliquée dans un programme national, est plus une conséquence qu'une cause de l'épidémie actuelle.

Existe-t-il un problème de tuberculose en France ?

Les articles présentés dans ce numéro permettent de dresser un constat assez simple de la situation épidémiologique de la tuberculose dans notre pays. L'incidence nationale de la tuberculose ne diminue plus depuis quatre ans. L'hétérogénéité géographique est de plus en plus nette, caractérisée par une incidence élevée et croissante à Paris (46,3 pour 100 000 en 2000) et dans les départements de la couronne parisienne et une incidence régulièrement en baisse dans le reste du pays. La part du VIH est de moins en moins importante. Les données fournies par la déclaration obligatoire suggèrent que le problème « parisien » est en grande partie expliqué par une incidence très élevée dans la population migrante (117 pour 100 000), en particulier la population originaire d'Afrique subsaharienne. Les articles rédigés par les Centres de référence montrent que le problème de la multirésistance et de la résistance tant primaire que secondaire est peu important et stable, ce qui rassure quant à la qualité de la prise en charge thérapeutique des cas.

Le défaut est plus en amont. En effet, la situation de la tuberculose en région parisienne témoigne d'un déficit des structures de lutte antituberculeuse : déficit de dépistage des infectés, déficit d'enquête autour d'un cas, déficit de connaissance de véritables foyers de transmission. Il peut certes paraître logique d'observer à Paris la même tendance évolutive que dans les autres métropoles européennes et de subir les conséquences de la progression épidémique de la tuberculose dans les pays du Sud. Il est cependant de la responsabilité d'un pays riche de pouvoir organiser la réponse adaptée à un risque connu et vis-

à-vis duquel on dispose d'outils de prévention. La réponse doit venir des Conseils généraux qui assument la responsabilité de la lutte antituberculeuse. Elle doit aussi venir d'une amélioration de la surveillance qui devrait être recentrée sur les zones à incidence élevée et permettre de mieux appréhender la part des contaminations récentes des réactivations, les foyers de transmission, les caractéristiques des cas, les cas secondaires, la déclaration obligatoire étant insuffisante dans sa forme actuelle pour dessiner l'épidémie actuelle en région parisienne. La comparaison des tendances évolutives en Seine-Saint-Denis et à Paris montre que là où un vigoureux programme de terrain a été poursuivi depuis plusieurs années, l'incidence diminue alors qu'à Paris où les structures de lutte antituberculeuse ont été délaissées, celle-ci progresse.

A la demande de la Direction générale de la santé et du Conseil supérieur d'hygiène publique, un groupe réfléchit à des propositions pour répondre à ce constat et aider à tisser une trame plus tenue et plus efficace de lutte contre la tuberculose sur les soins de santé communautaire avec nécessité de développer des actions sanitaires destinées aux populations migrantes et précaires. Elles doivent mobiliser les structures sanitaires départementales, trop peu engagées jusqu'à présent. Des outils de surveillance plus sensibles devront être développés dans les zones les plus concernées pour orienter les actions et évaluer leur impact.

Pr Elisabeth Bouvet

SOMMAIRE

Editorial	p. 65
Surveillance européenne de la tuberculose en 1999 et tendances récentes	p. 66
Les cas de tuberculose déclarés en France en 2000	p. 68
Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1998	p. 71
Contribution du typage moléculaire à la surveillance de la tuberculose multirésistante en France, 1995-2000	p. 73

Surveillance européenne de la tuberculose en 1999 et tendances récentes

A. Infuso, D. Antoine, P. Barboza, EuroTB, Institut de veille sanitaire,
pour les correspondants nationaux des pays de la région Europe de l'OMS participant au projet EuroTB

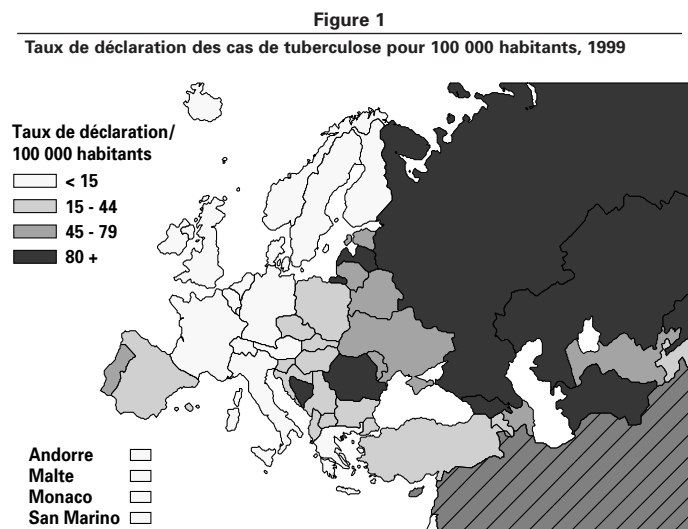
INTRODUCTION ET MÉTHODES

A la fin des années 1980, on a observé en Europe un arrêt de la décroissance régulière de l'incidence de la tuberculose. En Europe de l'Ouest, cette tendance était liée à l'augmentation de la migration en provenance de pays à haute endémie et en moindre mesure à l'épidémie de sida [1]. En Europe de l'Est, elle était déterminée par la crise socio-économique dans l'ancien bloc soviétique [2]. Par ailleurs, des épidémies de tuberculose multirésistante étaient aussi observées dans plusieurs pays d'Europe de l'Ouest [3].

Dans ce contexte, un réseau européen de surveillance de la tuberculose (EuroTB) a été créé en 1996. Ce réseau, dont l'objectif est d'améliorer la contribution de la surveillance au contrôle de la tuberculose, est financé par la Commission européenne et coordonné par l'InVS en parrainage avec le KNCV (association de lutte contre la tuberculose des Pays-Bas). Il est constitué par les institutions nationales de surveillance des 51 pays de la région Europe de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dont EuroTB est centre collaborateur. L'activité principale d'EuroTB, basée sur des recommandations de consensus [4, 5], consiste dans le recueil annuel, la validation, l'analyse et la publication de données standardisées sur les cas déclarés de tuberculose et sur la résistance aux médicaments anti-tuberculose. Les données sont fournies sous forme de fichiers individuels anonymes ou, à défaut, de tableaux agrégés. Les données agrégées sont recueillies conjointement avec le bureau de la région Europe de l'OMS.

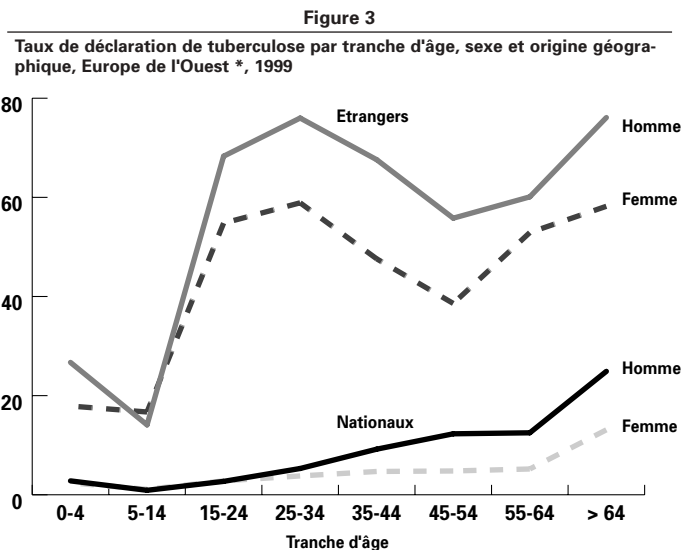
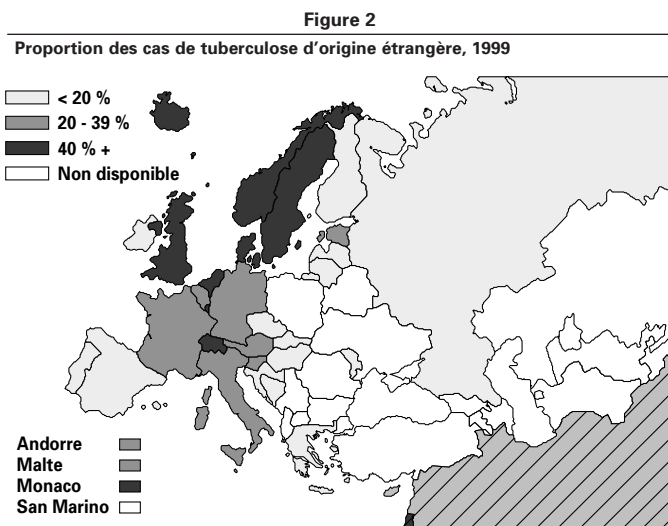
RÉSULTATS 1999

Les 51 pays de la région Europe de l'OMS ont tous fourni des données sur les cas déclarés en 1999 et 22 d'entre eux ont fourni des données individuelles. En 1999, 381 975 cas de tuberculose ont ainsi été déclarés dans la région Europe de l'OMS, avec des différences importantes dans les taux de déclaration selon trois zones (figure 1) :



- 13 cas pour 100 000 habitants en Europe de l'Ouest (les 15 pays de l'Union européenne ainsi que Andorre, Islande, Israël, Malte, Monaco, Norvège, Saint Marin et Suisse) ;
- 44 pour 100 000 habitants en Europe centrale (Albanie, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Croatie, République tchèque, Hongrie, Macédoine, Pologne, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Turquie et Yougoslavie) ;
- 86 pour 100 000 habitants en Europe de l'Est (les 15 pays de l'ex-URSS).

En 1999, les taux de déclaration les plus élevés sont observés chez les personnes âgées de plus de 64 ans en Europe de l'Ouest, 35-54 ans au Centre et 25-34 ans à l'Est. Dans les trois zones, les taux sont plus élevés chez les hommes, avec des différences entre sexes plus importantes dans les pays ayant des taux de déclaration plus élevés. En Europe de l'Ouest, 27 % des cas sont d'origine étrangère (plus de 50 % dans neuf pays) (figure 2), avec une distribution par âge très différente par rapport aux cas nationaux (figure 3). Globalement 11 % des cas ont des antécédents de tuberculose traités.



* Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Finlande, France, Islande, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Suède

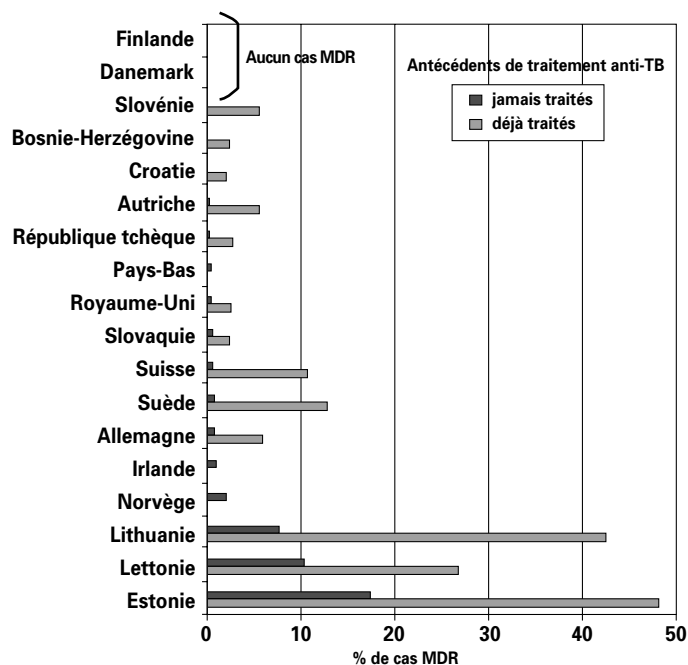
Les cas pulmonaires représentent 68 % des cas de tuberculose en Europe de l'Ouest et 87 % en Europe centrale. Parmi les cas pulmonaires, 45 % à l'Ouest et 50 % au Centre ont un frottis d'expectoration positif. A l'Est, les cas respiratoires représentent 94 % des cas déclarés, et 34 % des cas respiratoires ont un frottis positif. Dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest et du Centre et dans les pays baltes (Estonie, Lettonie et Lituanie) 50 % à 80 % des cas déclarés en 1999 sont confirmés par la culture, qui reste peu disponible dans les autres pays de l'Europe de l'Est.

Des données sur la résistance aux médicaments anti-tuberculeux en début de traitement ont été fournies par 34 pays. Dans 21 pays où la

culture et l'antibiogramme sont pratiqués en routine, les résultats de l'antibiogramme ont été recueillis sur l'ensemble des cas déclarés et ont été fournis selon les antécédents de traitement (figure 4). Parmi les cas jamais traités, la proportion de cas multirésistants est de 0,5 % dans 18 pays d'Europe de l'Ouest et du Centre (0 à 2,1 %). Elle est beaucoup plus élevée en Estonie (17,5 %), Lettonie (10,4 %) et Lituanie (7,8 %). Parmi les cas déjà traités, 3,9 % sont multirésistants à l'Ouest et au Centre et 37 % dans les pays baltes. En Europe de l'Ouest, la proportion globale de cas multirésistants est plus élevée parmi les cas d'origine étrangère (2,2 %) que parmi les cas nationaux (0,2 %).

Figure 4

Proportion de cas de tuberculose multirésistants (MDR) par antécédent de traitement, 1999.
Pays ayant déclaré > 50 cas de TB et ayant recueilli l'information sur l'ensemble des cas déclarés



En Europe de l'Ouest les taux de déclaration en 1999 étaient globalement plus bas qu'en 1995 (-12 %) (figure 5). Ils sont restés stables en Irlande et au Royaume-Uni et ont progressé au Danemark et en Norvège, à cause d'une augmentation du nombre de cas d'origine étrangère. La diminution du nombre de cas est globalement plus importante chez les cas nationaux (-26 %) que chez les cas d'origine étrangère (-7 %) (données de 10 pays) (figure 6). Au Centre, entre 1995 et 1999 les taux de déclaration ont diminué de 9 % à 24 % dans neuf pays et ont augmenté de 15 % à 30 % en Roumanie, Albanie, Bulgarie et Bosnie-Herzégovine. A l'Est, les taux en 1999 étaient de 50 % plus élevés qu'en 1995, avec des augmentations supérieures à 20 % dans 13 pays.

Figure 5

Variation annuelle moyenne des taux de déclaration entre 1995 et 1999

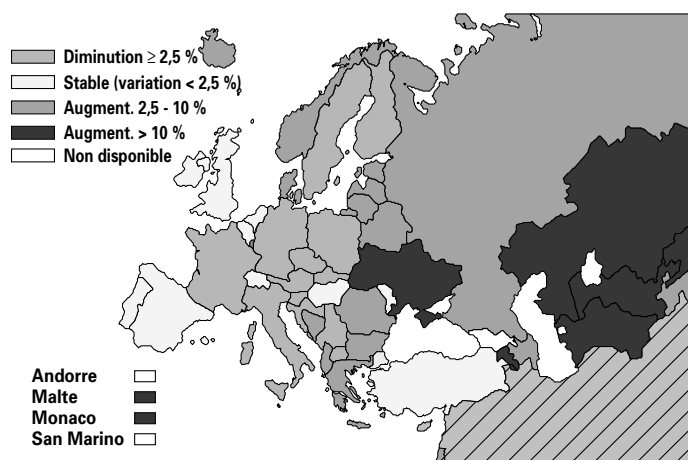
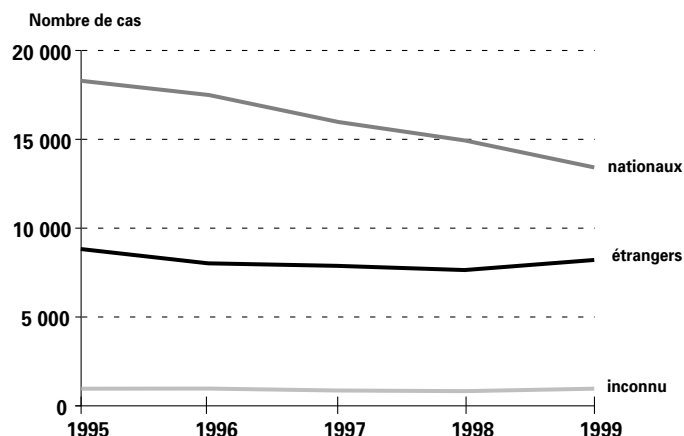


Figure 6

Nombre de cas de TB par origine géographique, Europe de l'Ouest*, 1999



* Autriche, Allemagne, Belgique, Danemark, Finlande, France, Norvège, Pays Bas, Suède, Suisse

DISCUSSION

Bien que des différences importantes existent dans les méthodes et la qualité de la surveillance de la tuberculose, les données standardisées disponibles au niveau européen permettent d'avoir une vue d'ensemble de la situation épidémiologique de la tuberculose en Europe. Dans la plupart des pays de l'Ouest et du Centre de l'Europe, les taux de déclaration de tuberculose sont faibles et tendent à se stabiliser et la résistance aux antituberculeux reste relativement limitée. Les cas d'origine étrangère constituent une proportion croissante des cas déclarés. Pour progresser vers l'élimination de la transmission, la prévention et le contrôle dans les pays à incidence faible doivent cibler les groupes de population à incidence élevée tel que les personnes récemment infectées et les migrants originaires de pays à haute prévalence [6].

En Europe de l'Est, l'augmentation de 50 % des taux de déclaration entre 1995 et 1999 indique une augmentation de l'incidence de la tuberculose mais aussi une meilleure exhaustivité de la déclaration, due à l'inclusion progressive dans les données de déclaration des cas de tuberculose diagnostiqués chez les prisonniers ou les étrangers. L'augmentation de l'incidence et les niveaux élevés de résistance aux médicaments antituberculeux montrent un besoin urgent d'adapter et de renforcer les programmes de lutte, avant l'impact possible des épidémies récentes d'infection à VIH [7].

RÉFÉRENCES

- Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bull World Health Organ* 1993; 71:297-306.
- Raviglione MC, Rieder HL, Styblo K, Khomenko AG, Esteves K, Kochi A. Tuberculosis trends in Eastern Europe and the former USSR. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75:400-416.
- Moro ML, Gori A, Errante I, Infuso A, Franzetti F, Sodano L, Iemoli E. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis involving HIV-infected patients of two hospitals in Milan, Italy. Italian Multidrug-Resistant Tuberculosis Outbreak Study Group. *AIDS*. 1998; 12(9): 1095-102.
- Rieder H, Watson J, Raviglione M, et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Resp J* 1996; 9:1097-1104.
- 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.
- J.F. Broekmans, G.B. Migliori, H.L. Rieder, J. Leese, P. Ruutu, R. Loddenkemper, M.C. Raviglione. European Framework for Effective Tuberculosis Control and Elimination in Countries with a Low Incidence of Tuberculosis. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and KNCV (Royal Netherlands Tuberculosis Association) Working Group. *Eur Resp J* 2002; 19, (in press).
- European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS Surveillance in Europe. Mid year report 2001. 2001. N° 65.

Les cas de tuberculose déclarés en France en 2000

B. Decludt, C. Campese, Institut de veille sanitaire

INTRODUCTION

En France, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire (DO) depuis 1964. La surveillance au niveau national permet de suivre les tendances de la maladie et l'évolution des groupes à risque. Au niveau départemental, elle permet d'adapter les actions de lutte anti-tuberculeuse. Les fiches de déclaration sont saisies dans chaque département, après validation, par le médecin inspecteur de santé publique de la Direction départementale de l'action sanitaire et sociale (DDASS), avec le logiciel BK3 qui permet la recherche de doublons et l'analyse des caractéristiques épidémiologiques des cas. Un fichier annuel anonymisé est ensuite transmis à l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Les Centres nationaux de référence (CNR) pour la tuberculose sont également une source d'information sur l'épidémiologie de la tuberculose en France. Le CNR des mycobactéries, basé à l'Institut Pasteur, réalise l'expertise et le typage de souches et participe à la surveillance épidémiologique. Le CNR pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux, basé à l'hôpital Pitié Salpêtrière, coordonne la surveillance de la tuberculose multirésistante depuis 1992 et la surveillance de la résistance aux antituberculeux de première ligne à travers le groupe Azay Mycobactéries depuis 1995.

DÉFINITION DE CAS

Le critère de déclaration de la DO est basé sur la présence d'une tuberculose-maladie ayant conduit à la mise en route d'un traitement anti-tuberculeux (au moins trois antituberculeux). La tuberculose-infection (« primo-infection sans localisation patente « ou » simple virage des tests tuberculiques ») et les infections dues aux mycobactéries atypiques ne doivent pas être déclarées.

EXHAUSTIVITÉ DE LA DÉCLARATION

Une estimation de l'exhaustivité de la DO peut être faite à partir de la comparaison des données de la DO à celles du CNR pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux (CNR-SIM). Le réseau du CNR-SIM couvre plus de 80 % des lits du secteur public hospitalier. La proportion de cas de tuberculose ayant une culture positive peut être estimée à 70 % d'après les données de la littérature. En divisant le nombre de cultures positives fournies par le CNR par ces deux facteurs correcteurs (0,80 x 0,70), on obtient un nombre total de cas supérieur à celui de la DO. En 1998, 5 742 cultures positives ont été identifiées au CNR-SIM, soit une estimation de 10 253 cas de tuberculose. Sur cette base, les 6 651 DO reçues correspondent à une exhaustivité de la DO de 65 %.

RÉSULTATS

Evolution de l'incidence

En 2000, 6 714 cas de tuberculose ont été déclarés (France métropolitaine : 6 539 cas ; départements d'outre-mer : 175 cas). Le taux d'incidence des cas déclarés en France métropolitaine était de 11,2 cas pour 100 000 habitants (figure 1). Depuis 1997, ce taux est stable (tableau 1).

Tableau 1

Incidence des cas déclarés de tuberculose, France métropolitaine, 1992-2000										
	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	
Nombre de cas	8 605	9 433	8 868	8 483	7 432	6 683	6 475	6 508	6 539	
Incidence /100 000	15,0	16,4	15,4	14,7	12,8	11,4	11,1	11,1	11,2	

En France métropolitaine, l'Île-de-France a un taux d'incidence plus de deux fois supérieur à la moyenne nationale (28,8/10⁵) et en augmentation par rapport à 1997 (26,7/10⁵). Toutes les autres régions ont des taux d'incidence inférieurs à 10/10⁵ (tableau 2).

Les taux dans les départements de la région Île-de-France restent très élevés, hormis dans les Yvelines et la Seine-et-Marne (tableau 3). En 2000, 1 060 personnes ont déclaré une tuberculose à Paris (49,9/10⁵) et 499 (36,1/10⁵) en Seine-Saint-Denis. Le taux d'incidence est en hausse par rapport à 1999 à Paris alors qu'il atteint son niveau le plus bas jamais observé en Seine-Saint-Denis.

Figure 1

Taux d'incidence de la tuberculose déclarée, France métropolitaine, 1972-2000

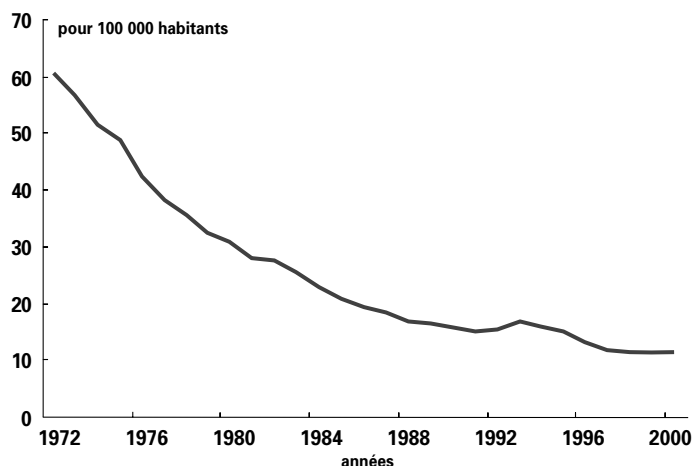


Tableau 2

Taux d'incidence de la tuberculose déclarée par région, 1993-2000

	Incidence pour 100 000 habitants			
	1993	1997	2000	Variation moyenne annuelle 1997-2000
Alsace	13,9	11,4	9,1	-7 %
Aquitaine	7,8	8,4	5,5	-13 %
Auvergne	9,9	5,3	8,3	+16 %
Basse Normandie	7,9	6,5	6,4	-1 %
Bourgogne	10,4	7,5	7,5	+0 %
Bretagne	16,4	12,6	9,7	-8 %
Centre	10,9	8,7	7,0	-7 %
Champagne-Ardennes	11,9	6,8	5,9	-5 %
Corse	14,5	9,6	8,1	-6 %
Franche-Comté	9,0	6,5	6,3	-1 %
Haute Normandie	10,5	7,0	8,1	+5 %
Île de France	37,4	26,7	28,8	+3 %
Languedoc-Roussillon	10,0	6,7	7,7	+5 %
Limousin	8,7	7,0	4,6	-13 %
Lorraine	10,1	7,1	6,4	-4 %
Midi-Pyrénées	7,1	4,9	5,5	+4 %
Nord-Pas de Calais	13,8	6,7	5,5	-7 %
Provence Alpes Côte d'Azur	16,6	10,8	9,9	-3 %
Pays de Loire	11,8	8,0	5,9	-10 %
Picardie	9,7	6,9	6,1	-4 %
Poitou-Charentes	9,8	5,4	5,7	+2 %
Rhône-Alpes	11,4	7,6	7,3	-1 %
Total France métropolitaine	16,4	11,5	11,2	-1 %
Guadeloupe	7,2	5,1	3,6	-12 %
Martinique	10,6	5,6	2,9	-20 %
Guyane	68,8	14,7	39,4	+39 %
Réunion	21,5	13,5	12,3	-3 %
Total DOM	18,8	9,4	10,5	+4 %

Tableau 3

Incidence de la tuberculose déclarée dans les départements d'Île-de-France, 1993-2000

	Incidence pour 100 000 habitants							
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Ville de Paris	60,6	53,1	57,9	53,2	48,7	50,1	46,3	49,9
Seine-Saint-Denis	55,3	58,9	52,4	43,5	37,4	37,7	39,1	36,1
Val-de-Marne	32,3	33,0	26,9	31,4	25,8	27,0	27,2	23,7
Hauts-de-Seine	36,9	38,7	43,1	33,8	25,7	23,9	21,9	31,1
Val-d'Oise	43,2	45,8	30,8	17,5	20,7	15,5	21,4	27,1
Essonne	19,8	20,0	20,3	17,4	14,5	21,1	15,1	21,5
Seine-et-Marne	12,8	19,3	16,9	17,0	10,0	12,0	13,4	12,5
Yvelines	18,0	20,5	14,3	11,8	12,8	15,1	11,5	12,5

Dans les départements d'outre-mer (DOM), la Guyane présentait en 2000 le taux d'incidence le plus élevé (39,4/10⁵) avec 62 cas déclarés en 2000 alors que seuls 19 cas avaient été déclarés en 1999. A la Réunion, l'incidence était semblable à celle de la métropole. Dans les autres DOM, l'incidence était inférieure à quatre cas pour 100 000 habitants.

Répartition par sexe et âge

Le taux d'incidence augmente avec l'âge pour atteindre 22,9 cas pour 100 000 personnes de 75 ans et plus (tableau 4). L'âge médian était de 45 ans et 62 % des cas étaient de sexe masculin.

Tableau 4

	1997		2000		Variation moyenne annuelle 1997-2000
	N *	Incidence /10 ⁵	N	Incidence /10 ⁵	
0-4	152	4,3	131	4,4	+1 %
5-14	148	1,9	170	2,3	+6 %
15-24	558	7,0	705	9,2	+9 %
25-39	1 755	13,5	1 729	13,6	+0 %
40-59	1 862	12,9	1 772	11,7	-3 %
60-74	1 126	14,1	999	12,5	-4 %
>= 75 ans	1 082	28,1	1 033	22,9	-7 %
Total	6 683	11,4	6 539	11,2	-1 %

En Ile-de-France, l'âge médian était de 38 ans et 64 % des cas étaient de sexe masculin. L'incidence y était de 39 cas pour 100 000 personnes âgées de 25 à 39 ans versus 13,6 pour l'ensemble de la France métropolitaine.

Répartition par nationalité et pays de naissance

La nationalité était renseignée pour 84 % des cas en 2000. Les personnes de nationalité étrangère représentaient 31 % des cas de tuberculose déclarés alors qu'elles ne représentent que 6 % de la population totale.

En France métropolitaine, le taux d'incidence était de 6,8 cas pour 100 000 personnes de nationalité française et de 53 cas pour 100 000 personnes de nationalité étrangère (tableau 5). Les personnes de nationalité étrangère de 25 à 39 ans étaient les plus touchées avec un taux d'incidence de 79 cas pour 100 000. Le taux d'incidence chez les enfants de moins de 15 ans de nationalité étrangère était huit fois supérieur à celui observé chez les enfants de nationalité française (12,8/10⁵ versus 1,6/10⁵). Entre 1997 et 2000, le taux annuel moyen de variation a été de -5 % chez les personnes de nationalité française et de +6 % chez celles de nationalité étrangère.

Tableau 5

Age	Nationalité française				Nationalité étrangère			
	1997		2000		1997		2000	
	n	Incidence/10 ⁵	n	Incidence/10 ⁵	n	Incidence/10 ⁵	n	Incidence/10 ⁵
0-14 ans	175	1,7	157	1,6	51	6,8	57	12,8
15-24 ans	290	3,6	334	4,6	186	36,5	243	67,5
25-39 ans	857	7,2	734	6,2	667	69,6	687	78,6
40-59 ans	1 157	9,4	1 003	7,1	444	46,5	486	46,3
>= 60 ans	1 812	16,6	1 550	13,0	236	58,1	255	47,6
Total	4 291	8,1	3 778	6,8	1 584	44,2	1 728	53,0

*âge et nationalité connus

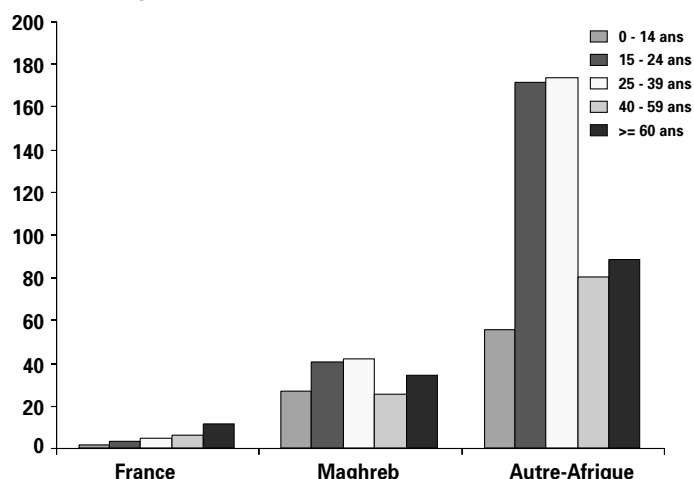
Les taux d'incidence les plus élevés chez les personnes de nationalité étrangère sont observés en Ile-de-France (88,8/10⁵) avec un taux de 117/10⁵ à Paris, 87/10⁵ en Seine-Saint-Denis, 57/10⁵ dans le Val-de-Marne et 55/10⁵ dans le Val-d'Oise. Dans les autres départements d'Ile-de-France et du reste de la France, ce taux variait entre 11 et 49 cas pour 100 000 selon les départements. En Ile-de-France, l'incidence chez les personnes de nationalité étrangère de 25 à 39 ans atteint 132 cas pour 100 000, soit près du double de celle observée au niveau national.

Le pays de naissance, meilleur indicateur de la provenance d'un pays d'endémie tuberculeuse que la nationalité, était connu pour 80 % des cas. Plus de la moitié des cas (59 %) étaient nés en France, 14 % en Afrique du Nord, 13,5 % en Afrique sub-saharienne, 6,5 % en Asie, 3,6 % dans un autre pays européen et 3,4 % sur le continent américain. L'incidence chez les personnes nées en France était de 6,9 pour

100 000 habitants. Cette incidence atteint 31,9 pour 100 000 personnes nées en Afrique du Nord et 125,3 pour 100 000 personnes nées en Afrique sub-saharienne. La répartition par âge indique que ce sont principalement les adultes jeunes d'Afrique sub-saharienne qui sont touchés (figure 2).

Figure 2

Taux d'incidence de la tuberculose par classes d'âge selon le pays de naissance, France métropolitaine, 2000



Résidence en collectivité

L'information concernant la résidence en collectivité n'était pas renseignée dans 19 % des cas. Pour 11,5 % des cas, une résidence en collectivité a été signalée, principalement résidence pour personnes âgées (3,1 %), foyer de travailleur (2,3 %) et centre d'hébergement social (1,6 %). Cinquante sept cas séjournaient dans un établissement pénitentiaire. La notion de sans-domicile fixe n'est actuellement pas recueillie dans la DO.

Taux de mortalité

Les dernières statistiques de décès disponibles auprès du service d'information sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm concernent l'année 1998. Au total, 725 décès, ayant pour cause principale du décès la tuberculose, ont été notifiés soit 12,6 décès par million d'habitants.

Formes cliniques

Les formes pulmonaires isolées ou associées étaient prédominantes avec 73 % des cas. Une localisation extrapulmonaire isolée a été retrouvée pour 27 % des cas. En 2000, 112 méningites tuberculeuses (1,6 % des cas), ont été déclarées dont trois chez des enfants de moins de cinq ans. Deux de ces enfants étaient vaccinés par le BCG sans information sur les contrôles tuberculiques post-vaccinaux.

Bactériologie

Le résultat de l'examen microscopique dans les localisations pulmonaires, marqueur de la contagiosité de la maladie manquait dans 10 % des cas. Le résultat de l'examen microscopique était positif pour 61 % des cas renseignés. Parmi l'ensemble des cas, le résultat de la culture, disponible pour 38 %, était positif pour 74 % d'entre eux. Au total, 57 % des cas étaient bactériologiquement confirmés par le résultat de l'examen microscopique et/ou de la culture.

Antécédents de tuberculose traitée

Parmi les 6 714 cas, un antécédent de tuberculose traitée a été noté pour 596 cas (9 %). Un pourcentage similaire est retrouvé dans la surveillance de la résistance aux antituberculeux réalisée par le CNR (CNR-SIM, communication personnelle).

Tuberculose et infection par le VIH

En 2000, le statut sérologique était connu pour 39 % des cas déclarés (38 % en France métropolitaine, 49 % en Ile-de-France, 65,7 % dans les DOM). La proportion de sujets infectés par le VIH parmi l'ensemble des cas de tuberculose était de 4,9 % (4,6 % en métropole, 6,7 % en Ile-de-France, 14,8 % dans les DOM) (tableau 6). Elle était de 4,7 % en 1997.

Parmi les cas renseignés, la proportion de sujets infectés par le VIH était de 12,4 % en 2000 (12,6 % en 1997).

Tableau 6

Statut sérologique VIH chez les cas de tuberculose déclarés, France entière, 1997-2000

		1997				2000							
		Effectif		sérologie connue		sérologie positive*		Effectif		sérologie connue		sérologie positive*	
		N	n	%	n	%	N	n	%	n	%		
Age	0-14 ans	287	41	14,3 %	5	1,7 %	305	45	14,7 %	1	0,3 %		
	15-24 ans	570	282	49,5 %	12	2,1 %	721	348	48,2 %	15	2,1 %		
	25-39 ans	1 789	943	52,7 %	182	10,2 %	1 777	972	54,6 %	184	10,3 %		
	40-59 ans	1 894	735	38,8 %	104	5,5 %	1 840	759	41,2 %	117	6,3 %		
	>=60 ans	2 216	521	23,5 %	15	0,7 %	2 071	496	23,9 %	10	0,5 %		
Sexe	masculin	4 097	1 641	40,1 %	237	5,8 %	4 123	1 727	41,8 %	220	5,3 %		
	féminin	2 712	873	32,2 %	81	3,0 %	2 562	880	34,3 %	105	4,1 %		
	inconnu	23	8	34,8 %	0	0,0 %	29	13	44,8 %	2	6,8 %		
Nationalité	française	4 408	1 564	35,5 %	181	4,1 %	3 906	1 396	35,7 %	124	3,1 %		
	étrangère	1 613	807	50,0 %	121	7,5 %	1 773	1 034	58,3 %	169	9,5 %		
	inconnue	811	151	18,6 %	16	2,0 %	1 035	346	33,4 %	34	3,2 %		
Ensemble des cas		6 756	2 522	37,3 %	318	4,7 %	6 714	2 620	39,0 %	327	4,8 %		

* pourcentage de sérologies positives calculé sur l'ensemble des cas

Vaccination par le BCG chez les enfants de moins de 15 ans

Parmi les 301 enfants de moins de 15 ans atteints de tuberculose dont le statut vaccinal était connu (60 %), 68,5 % étaient vaccinés par le BCG. Cette proportion est compatible avec une très bonne efficacité de la vaccination, de par la couverture vaccinale élevée des enfants en France. De plus, ni la technique vaccinale, ni les résultats des contrôles post-vaccinaux ne sont connus.

Délai de déclaration

Les cas ont été déclarés en moyenne 29 jours (0-575 jours) après la mise en route du traitement avec une médiane à 9,5 jours.

Origine des déclarations et intervention des services de lutte antituberculeuse (LAT)

La majorité des déclarations a été faite par un médecin hospitalier (66 %). Les médecins conseils ont déclaré 16 % des cas. L'intervention des services de LAT a été demandée dans 32,6 % de l'ensemble des cas et dans 43,4 % des cas pulmonaires bacillifères.

DISCUSSION

Depuis 1997, l'incidence moyenne de la tuberculose calculée à partir de la DO semble faible mais stagne depuis 4 ans et les réalités régionales sont très contrastées. La situation épidémiologique de la tuberculose est principalement inquiétante en Ile-de-France où l'incidence est plus du double de l'incidence moyenne nationale. Chez les personnes provenant de pays d'endémie tuberculeuse, on constate une variation moyenne annuelle de l'incidence entre 1997 et 2000 de +6 % alors que ce taux est de -5 % chez les nationaux. A Paris l'incidence atteint 50 cas pour 100 000 habitants soit 4,5 fois l'incidence nationale. Ce chiffre est semblable à celui retrouvé dans la ville de New York en 1991 qui a été attribué à une dégradation des conditions socio-économiques dans certaines populations, à l'épidémie de Sida mais également à une politique de lutte antituberculeuse désorganisée [1]. La prise de conscience de ce problème avait motivé un renforcement important du programme de lutte antituberculeuse et a permis de diminuer de 60 % le nombre de cas entre 1992 et 1998 dans la ville de New York [2].

Cependant, la stabilité de l'incidence depuis 1997 au niveau national et l'augmentation au niveau de la ville de Paris pourrait également s'expliquer par une meilleure exhaustivité de la déclaration.

En Guyane, le nombre de cas déclarés a plus que triplé entre 1999 et 2000 à la suite d'une relance active du système de surveillance de la tuberculose.

Les données épidémiologiques devraient permettre de mieux cerner les caractéristiques actuelles de la tuberculose en France et de repérer les populations les plus exposés au risque tuberculeux. Cependant, bien que cette maladie soit à déclaration obligatoire, seuls 65 % des cas sont déclarés. L'incidence réelle serait donc plus proche de 17 cas pour 100 000 habitants que de 11 cas pour 100 000.

De plus, les données manquantes sont importantes. Le pays de naissance n'est pas mentionné dans 20 % des cas, la résidence en collectivité dans 19 % des cas et le résultat de la culture dans 62 % des cas. Une culture positive définit un cas de tuberculose confirmé au niveau européen. Le résultat de la culture très mal renseigné dans la DO est une faiblesse certaine du système de surveillance dans le contexte européen et le recueil de cette information devra être amélioré.

Comme dans les autres pays européens, les migrants venus de pays où la tuberculose est plus fréquente constituent les populations les plus à risque de tuberculose maladie : les étrangers ont un risque multiplié par six par rapport aux nationaux. Les enfants et les adultes jeunes d'origine étrangère sont plus touchés que les Français ainsi que les personnes en provenance d'Afrique sub-saharienne. De nombreux pays ont documenté que l'immigration en provenance de pays à forte endémie est en partie responsable de la décroissance lente de l'incidence dans ces pays développés. Mais les situations de précarité économique et sociale sont également en cause et ces différents facteurs sont probablement associés [3-5].

A partir des données de la DO, il n'est pas observé d'augmentation du nombre de cas de tuberculose chez des personnes en provenance des pays de l'Est de l'Europe. Cependant, au vu des taux élevés d'incidence et de résistance relevés dans ces pays par le réseau EuroTB, une vigilance toute particulière est de rigueur [6].

Le décret n° 99-362 du 6 mai 1999 fixant les modalités de transmission des données des maladies à déclaration obligatoire précise que tout cas de maladie doit être notifié par le médecin ou le biologiste qui a constaté l'existence du cas de maladie. Une déclaration par le biologiste des cas de tuberculose bactériologiquement confirmés devrait permettre en particulier d'améliorer le recueil de l'information bactériologique. Mais, afin d'éviter que les cas de tuberculose ne soient pas du tout notifiés par un établissement, il serait préférable que les cas soient signalés par le couple clinicien-biologiste à travers une organisation spécifique dans chaque hôpital. Un investissement au niveau des DDASS pour valider et compléter les DO est également nécessaire afin d'améliorer la qualité des données recueillies.

Par ailleurs, il est précisé que tout cas de tuberculose doit être signalé sans délai aux autorités sanitaires dans un but d'intervention. Cependant l'intervention des services de lutte anti-tuberculeuse n'est demandée que pour moins de la moitié des cas de tuberculose bacillifères déclarés et les délais de déclaration sont parfois importants. Le refus de lever l'anonymat et l'absence d'obligation à se faire soigner montrent la difficulté de concilier la protection individuelle et celle de la collectivité. Une concertation forte entre les DDASS, en charge de la surveillance, les Conseils généraux, responsables de la lutte antituberculeuse, et les cliniciens qui prennent en charge le malade est indispensable.

CONCLUSION

L'incidence de la tuberculose maladie stagne en France depuis 4 ans et aurait même tendance à augmenter en région parisienne du fait de la forte prévalence de l'infection dans la population née à l'étranger, notamment dans un pays d'Afrique sub-saharienne. Face à ce constat préoccupant, il est nécessaire de renforcer la lutte anti-tuberculeuse par l'amélioration de la recherche de cas, de l'observance du traitement, du dépistage et du traitement des infections latentes. Notre système de soins et de santé publique doit s'adapter aux besoins de la population actuellement atteinte de tuberculose que l'épidémiologie de la maladie permet de bien caractériser.

RÉFÉRENCES

- [1] Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM et al. Tuberculosis in New York city: turning the tide. *N Engl J Med* 1995 ;333 :229-33.
- [2] CDC. Progress toward the elimination of tuberculosis - United States 1998. *MMWR* 1999 ;48 :732-6.
- [3] Tocque K, Doherty MJ, Bellis MA et al. Tuberculosis notifications in England : the relative effects of deprivation and immigration. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 ;2 :213-8.
- [4] Mangtani P, Jolley DJ, Watson JM et al. Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982-91. *BMJ* 1995 ;310 :963-6.
- [5] Mitnick C, Furin J, Henry C et al. Tuberculosis among the foreign born in Massachusetts 1982-1994 : a reflection of social and economic disadvantage. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 ;2 :S32-S40.
- [6] EuroTB (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. InVS, February 200, 105 pages

Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1998

J. Robert, D. Trystram, C. Truffot-Pernot, V. Jarlier,

Centre national de référence pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, et les chefs de laboratoires de bactériologie correspondants

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 une surveillance continue de la tuberculose à bacilles résistants à la fois à l'isoniazide (INH) et à la rifampicine (RMP), appelés bacilles multirésistants (MDR). Cette surveillance est basée sur un réseau de laboratoires qui assurent la recherche de mycobactéries. Elle a pour objet de déterminer la prévalence de la tuberculose MDR en France, d'en suivre l'évolution annuelle, de préciser les caractéristiques des malades qui en sont atteints dans le but d'aider à définir les actions à entreprendre pour en réduire la prévalence et améliorer la prise en charge des malades porteurs. Le présent article expose les résultats de la surveillance pour l'année 1998.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La surveillance a été conduite par questionnaire postal adressé aux microbiologistes des 338 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 Centres 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 de grands laboratoires privés travaillant pour les laboratoires d'analyses médicales qui ne pratiquent pas eux-mêmes la recherche des mycobactéries.

Le but de la surveillance est d'identifier le nombre de malades pour lesquels au moins une souche de bacille tuberculeux a été isolée d'un prélèvement effectué en 1998 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. Il a aussi été proposé aux microbiologistes du réseau d'adresser les souches MDR au CNR-SIM pour la réalisation d'un antibiogramme complémentaire.

Les signalements multiples d'un même cas par différents laboratoires au cours de la même année ou plusieurs années de suite ont été détectés par croisement des initiales des malades, de leur date de naissance ainsi que des informations recueillies auprès du médecin prenant en charge les malades.

Après exclusion des signalements redondants, les malades ont été classés en deux groupes selon leurs antécédents de traitement avant le premier isolement de bacilles multirésistants : a) les malades n'ayant jamais été traités ou ayant été traités 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 99 %. Le nombre de laboratoires correspondants du réseau est passé de 350 en 1997 à 338 en 1998 en raison de la fermeture de 12 laboratoires ou du transfert dans un autre laboratoire de leur activité concernant les mycobactéries. En raison de problèmes d'accès à sa base de données, un laboratoire n'a pu signaler que les souches isolées au cours des huit derniers mois de l'année.

Prévalence de la multirésistance

Les laboratoires du réseau ont signalé de 0 à 160 (médiane : 9) malades avec au moins un prélèvement à culture positive à mycobactérie du complexe *tuberculosis*. Le nombre total de malades signalés a été de 5 742. Parmi ces malades, 39 avaient une souche MDR, soit un taux de prévalence de multirésistance de 0,7% (tableau 1). Ces 39 malades ont été signalés par 30 laboratoires.

Tableau 1

Nombre de cas de tuberculose à bacilles multirésistants et nombre de cas de tuberculose à culture positive signalés de 1992 à 1998

Cas	Nombre de cas déclarés en						
	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Multirésistant	48	40	58	40	29	26	39
Total culture positive	8 441	8 539	7 751	7 119	6 441	5 917	5 742
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 [0,3-0,6]	0,4 [0,3-0,6]	0,7 [0,5-0,9]

* IC95 : intervalle de confiance à 95 %

La répartition régionale de la multirésistance était la suivante : Aquitaine, 1 pour 217 (0,5 %) cas de tuberculose à culture positive ; Centre, 1 pour 135 (0,7 %) ; DOM, 2 pour 160 (1,3 %) ; Ile-de-France, 26 pour 2 228 (1,2 %) ; Midi-Pyrénées, 2 pour 170 (1,2 %) ; Nord-Pas-de-Calais, 3 pour 308 (1,0 %) ; PACA, 1 pour 315 (0,3 %) ; Rhône-Alpes, 3 pour 505 (0,6 %).

Caractéristiques des cas de tuberculose MDR

Parmi les 39 cas de tuberculose MDR signalés au CNR-SIM en 1998, 8 (21 %) avaient déjà fait l'objet d'un signalement au cours des années précédentes, tandis que 31 (79 %) étaient signalés pour la première fois en 1998 (tableau 2).

Tableau 2

Année de première déclaration des cas de tuberculose à bacilles multirésistants de 1992 à 1998

Année de signalement	Nbre total de cas	Nombre de cas signalés pour la première fois en						
		1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
1992	48	48						
1993	40	7	33					
1994	58	8	6	44				
1995	40	3	7	4	26			
1996	29	1	0	3	3	22		
1997	26	2	1	1	0	4	18	
1998	39	1	0	2	1	1	3	31

Caractéristiques des malades signalés pour la première fois en 1998

Parmi les 31 malades signalés pour la première fois en 1998, 19 (61 %) avaient déjà reçu un traitement antituberculeux et 12 (39 %) n'avaient jamais été traités auparavant (tableau 3). L'âge médian des 31 malades était de 39 ans et 20 (65 %) d'entre eux étaient des hommes.

La quasi totalité des malades (29 sur 31, soit 94 %) avaient une tuberculose pulmonaire, dont quatre avaient aussi une localisation extra-pulmonaire (trois ganglionnaire et une osseuse). Seuls deux malades avaient une localisation extra-pulmonaire isolée (un ganglionnaire et un cutané).

La sérologie VIH était positive chez neuf (29 %) malades, négative chez 19 (61 %) et inconnue pour les trois derniers malades. Parmi les neuf malades séropositifs pour le VIH, dont quatre avaient déjà été traités auparavant, sept avaient une localisation pulmonaire isolée et deux une tuberculose mixte pulmonaire et ganglionnaire.

Deux tiers (21 sur 31) des malades étaient nés à l'étranger dont 12 en Afrique sub-saharienne, deux dans le Maghreb, deux en Asie, deux en Europe de l'est, un en Europe du sud et un en Amérique du sud. Parmi ces 21 malades nés à l'étranger, 8 (38 %) étaient séropositifs pour le VIH alors qu'un seul (10 %) des 10 malades nés en France l'était ($P=0,21$). Les malades nés à l'étranger n'avaient pas été plus souvent traités auparavant (13 sur 21, soit 62 %) que ceux nés en France (6 sur 10, soit 60 % ; $P=1,0$).

Tableau 3

Caractéristiques des 39 cas de tuberculose à bacilles multirésistants aux antibiotiques signalés en 1998

Caractéristiques	Cas signalés pour la première fois en 1998						Cas déjà signalés en 1992/1997		Total des cas signalés en 1998	
	Total		Déjà traités		Jamais traités					
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Total	31	100	19	100	12	100	8	100	39	100
Age										
15 - 24 ans	3	10	1	5	2	17	0	0	3	7
25 - 34 ans	8	26	5	26	3	25	2	25	10	26
35 - 44 ans	9	29	5	26	4	33	3	38	12	31
45 - 64 ans	5	16	5	26	0	0	2	25	7	18
= 65 ans	6	19	3	17	3	25	1	12	7	18
Sexe										
Homme	20	65	15	79	5	42	4	50	24	62
Femme	11	35	4	21	7	58	4	50	15	38
Pays de naissance										
France	10	32	6	32	4	33	2	25	12	31
Autre pays	21	68	13	68	8	67	6	75	27	69
Sérologie VIH										
Positive	9	29	4	21	5	42	1	12	10	26
Négative	19	61	14	74	5	42	7	88	26	67
Inconnue	3	10	1	5	2	16	0	0	3	7
Localisation tuberculeuse										
Pulmonaire seule	25	81	17	90	8	67	7	87	32	82
Extra-pulmonaire	2	6	1	5	1	8	0	0	2	5
Mixte	4	13	1	5	3	25	1	13	5	13
Examen microscopique										
Positif	18	58	13	68	5	42	6	75	24	62
Négatif	13	42	6	32	7	58	2	25	15	38
Résistance associée										
Aucune	9	29	7	37	2	17	3	37	12	31
À SM seule	11	36	5	26	6	50	4	50	15	38
À EMB seul	1	3	0	0	1	8	0	0	1	3
À SM et EMB	10	32	7	37	3	25	1	13	11	28

Caractéristiques des malades signalés à plusieurs reprises

Parmi les huit malades déjà signalés au cours des années précédentes, quatre avaient été signalés la première fois entre 1992 et 1995 (tableau 2). Parmi ces huit malades, cinq (63 %) avaient déjà reçu un traitement antituberculeux avant le premier diagnostic de tuberculose MDR et leur multirésistance était donc probablement acquise. Les trois autres malades n'avaient jamais reçu de traitement antituberculeux avant le diagnostic de tuberculose MDR et avaient donc une tuberculose MDR primaire. L'âge médian des huit malades était de 40 ans, la moitié étaient des hommes et les trois quarts étaient nés à l'étranger (Afrique subsaharienne, 3 ; Asie, 1 ; Europe de l'est, 1 ; Europe du sud, 1). Sept des huit malades (88 %) avaient une localisation pulmonaire isolée et un seul (12 %) une localisation extra-pulmonaire (atteinte osseuse) associée à une tuberculose pulmonaire. L'atteinte pulmonaire à bacilles MDR diagnostiquée l'année précédente chez ce dernier malade était considérée comme guérie bien que la maladie ait été traitée par quadrithérapie standard. Le seul malade séropositif pour le VIH était originaire des DOM, avait une localisation pulmonaire isolée et n'avait jamais été traité auparavant. Ce malade avait été signalé pour la première fois au CNR-SIM en 1997 mais n'avait pas suivi son traitement de manière régulière. Parmi les six malades restants, trois n'avaient jamais reçu de traitement comprenant au moins trois antibiotiques actifs, un ne prenait pas régulièrement son traitement, un avait une probable rechute après avoir été considéré comme guéri et le dernier avait soit une rechute, soit avait été contaminé à nouveau par un membre de sa famille.

Sensibilité des bacilles aux antituberculeux

Par définition, toutes les souches isolées étaient résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine. La multirésistance était associée à une résistance à la streptomycine, à l'éthambutol ou à ces deux antibiotiques dans 27 cas sur 39 (9 %). Cette proportion n'était pas significativement plus élevée chez les malades signalés à plusieurs reprises (5 sur 8, soit 62 %) que chez ceux signalés pour la première fois en 1998 (22 sur 31, soit 71 % ; $P=0,68$). Chez les malades signalés pour la première fois, une résistance associée à la streptomycine ou à l'éthambutol était moins fréquente chez les malades nés en France (5 sur 10, soit 50 %) que chez ceux nés à l'étranger (17 sur 21, soit 81 %) mais cette différence n'est pas significative ($P=0,10$).

DISCUSSION

Le nombre total de cas de tuberculose MDR en France signalés en 1998 est un peu supérieur au nombre de cas signalés en 1996 ($n=31$) et 1997

($n=26$) [1]. Toutefois, le taux de prévalence de la tuberculose MDR en 1998 (0,7 %) n'est pas significativement différent des taux observés depuis 1992. Ce taux est du même ordre que celui observé dans la majorité des pays d'Europe de l'ouest (moins de 1%) à l'exception de l'Allemagne (1,4 %), de la Grèce (5,1 %) et de l'Italie (6,3 %) [2]. La situation épidémiologique de la multirésistance du bacille tuberculeux en France reste donc stable et rassurante bien que, comme les années précédentes, plus de 20 % des malades signalés en 1998 l'avaient déjà été durant les années précédentes et ont donc constitué des sources persistantes de bacilles multirésistants [1]. Les caractéristiques démographiques, cliniques et microbiologiques de ces derniers étant similaires à celles des malades signalés pour la première fois en 1998, il est difficile de définir, à partir de ces données, un profil de malades ayant une tuberculose MDR à risque de chronicité ou de rechute. Des informations complémentaires sur les données socio-économiques, la sensibilité aux antituberculeux de seconde ligne ainsi que sur les traitements reçus seront probablement plus pertinentes pour apprécier le risque d'échec thérapeutique. Elles sont néanmoins difficiles à recueillir étant donné (a) les délais prolongés entre le signalement d'un cas et la fin du traitement et (b) la multiplicité des intervenants. Actuellement, en France, seules des enquêtes spécifiques comme celles menées par le CNR-SIM [3] et 1999-2001 (CNR-SIM en cours de publication) permettent d'évaluer la qualité de la prise en charge des tuberculose MDR. Les résultats présentés ici permettent toutefois de confirmer la difficulté d'obtenir une guérison chez les malades atteints de tuberculose MDR. L'OMS conseille de créer une ou plusieurs structures multidisciplinaires spécialisées dans la prise en charge de ces malades [4], ce qui permettrait aussi de recueillir des données continues sur le devenir des malades.

L'exhaustivité du réseau semble bonne car (a) celui-ci a été établi sur la base d'une liste très complète des laboratoires de biologie, et (b) il comprend tous les laboratoires hospitaliers et (c) même de nombreux laboratoires d'activité modeste en terme de mycobactériologie (médiane : 9 cas en 1998). Ce réseau étant stable, il permet d'apprécier l'évolution temporelle de l'incidence de la tuberculose MDR ainsi que des caractéristiques des malades atteints de tuberculose MDR.

Cependant, la surveillance effectuée par le réseau des laboratoires correspondant du CNR-SIM a certaines limites. Tout d'abord, la surveillance repose sur un questionnaire postal. En revanche, la quasi totalité (37 sur 39) des souches multirésistantes de bacille tuberculeux a été adressée au CNR-SIM ou au CNR des mycobactéries pour antibiogramme complémentaire. A cette occasion, la multirésistance a été confirmée pour toutes les souches ce qui est en faveur d'une bonne qualité des données microbiologiques concernant les souches MDR. Deuxièmement, les informations recueillies ne concernent que les malades atteints de tuberculose MDR. La comparaison directe des caractéristiques des malades atteints de tuberculose à bacilles MDR et à bacilles sensibles n'est donc pas possible. Ceci n'est d'ailleurs pas le but de la surveillance effectuée par le CNR-SIM qui cherche avant tout à surveiller quantitativement la multirésistance. Une telle comparaison a été réalisée au cours d'une enquête spécifique pour les cas signalés en 1994 [3]. L'analyse comparative des caractéristiques des malades atteints de tuberculose MDR et de celles des malades signalés aux autorités sanitaires dans le cadre de la déclaration obligatoire [5] pourrait également être envisagée.

REMERCIEMENTS

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

RÉFÉRENCES

- [1] Robert J., Trystram D., Truffot-Pernot C., Grosset J., Jarlier V.. Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1996 et 1997. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. 2000 (40):175-177.
- [2] EuroTB (InVS/KNVCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis case notified in 1998. February 2001. <http://www.euroTB.org>
- [3] Flament-Saillour M., Robert J., Jarlier V., Grosset J.. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France : a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:587-593.
- [4] Crofton J., Chaulet P., Maher D.. In « Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis ». World Health Organization ed. Geneva 1996; WHO/TB/96.210.
- [5] Decludt B., Campese C.. Les cas de tuberculose déclarés en France en 1998 et 1999 *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2001 (10) : 41-43.

Contribution du typage moléculaire à la surveillance de la tuberculose multirésistante en France, 1995-2000

M. C. Gutiérrez, V. Vincent, Centre national de référence des mycobactéries, Institut Pasteur

INTRODUCTION

Le Centre national de référence des mycobactéries réalise l'analyse génétique systématique des bacilles de la tuberculose multirésistants (BT-MR) qui lui sont adressés. Initiée en 1993 [1, 2], cette analyse génomique a été standardisée selon les recommandations internationales en 1995 [3] et entre dans les missions de notre laboratoire en tant que CNR.

L'appellation « multirésistant » correspond aux bacilles résistants à la fois à la rifampicine et à l'isoniazide, les deux antituberculeux majeurs. Le taux de prévalence de multirésistance aux antituberculeux en France est de 0,5 % chez les nouveaux cas et 3,9 % chez les cas déjà traités, avec un taux global de 0,9 % selon les estimations de 1995-96 [4]. Les dernières estimations disponibles montrent un taux global de multirésistance de 0,7 % pour 1998 (cf article du Centre national de référence pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux, CNR-SIM, publié dans ce numéro).

La surveillance de la tuberculose multirésistante en France par typage moléculaire a comme objectifs de contribuer à la connaissance de la circulation et de la transmission des BT-MR dans la communauté, à la détection et l'analyse d'infections nosocomiales, au suivi de l'évolution génétique des BT-MR et à la surveillance de familles génétiques comme la famille dite Beijing [1] ; elle s'intègre dans les réseaux de surveillance internationaux mis en place pour la surveillance de la tuberculose multirésistante en Europe.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Souches bactériennes

L'analyse standardisée initiée en 1995 comprend 164 souches de BT-MR, qui correspondent à 143 malades atteints d'une tuberculose multirésistante dans la période 1995-2000 (tableau 1). L'étude a porté sur les souches transmises à notre CNR pour antibiogramme et typage moléculaire dans le cadre de la surveillance de la tuberculose multirésistante en France, les données épidémiologiques des patients étant recueillies par le CNR-SIM. Le typage moléculaire a permis de confirmer que deux des patients étaient infectés par *M. bovis* et un troisième par *M. africanum*. Pour les patients chez lesquels des BT-MR ont été isolés à plusieurs reprises pendant la même année, l'analyse n'inclut qu'une souche par malade.

Tableau 1

Distribution annuelle des 164 BT-MR inclus dans l'étude de typage moléculaire (ces 164 souches correspondent à 143 patients)

Année	Total des souches typées	Cas BT-MR connus pour la première fois en					
		1995	1996	1997	1998	1999	2000
1995	24	24					
1996	23	4	19				
1997	25	3	3	19			
1998	34	2	0	2	30		
1999	32	1	0	0	3	28	
2000	26	1	0	0	2	0	23

Pour les 11 patients chez lesquels des BT-MR ont été isolés lors de différentes années, l'analyse génétique inclut une souche de BT-MR par an avec un intervalle de six mois minimum. L'évaluation de l'exhaustivité de notre analyse pour les années 1995-1998 montre que l'effectif étudié correspond à la plupart des cas de BT-MR déclarés en France pour la première fois, représentant 94,8 % de ces cas (cf article du CNR-SIM publié dans ce numéro). Pour les années 1999-2000, les données épidémiologiques ne sont pas encore disponibles.

Typage génomique

Le génotypage a été réalisé par l'étude du polymorphisme de longueur des fragments de restriction avec la séquence d'insertion IS6110 (RFLP-

IS6110) et par l'analyse du locus « direct repeat » grâce à la technique dite « spoligotyping ». La méthode RFLP-IS6110 repose sur le polymorphisme de distribution de la séquence d'insertion IS6110 dans le génome. Il s'agit de la méthode la plus discriminante disponible aujourd'hui, qui constitue la méthode de typage de référence de *M. tuberculosis*. La comparaison des profils génomiques permet de reconnaître les souches à profil identique pouvant avoir une origine commune et d'en déduire des groupes de patients épidémiologiquement liés. Le spoligotyping analyse une région unique du génome composée d'un nombre variable de petites séquences répétées disposées en tandem et séparées par des fragments d'ADN de séquence variable. Cette méthode, moins discriminante que le RFLP-IS6110, permet néanmoins d'identifier des familles génétiques de souches (comme la famille Beijing décrite plus loin) et d'établir leur distribution et leur prévalence.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Surveillance des souches successives : patients chroniques et cas de rechute

Pour les 11 patients qui présentaient des souches isolées sur plusieurs années, l'analyse montre un profil identique ou des modifications mineures des profils génomiques (perte ou acquisition d'une copie d'IS6110) pour les isollements d'un même patient indiquant la persistance ou la réactivation de la souche initiale. Sept patients présentaient régulièrement des isollements chaque année (pendant quatre années consécutives pour l'un des patients et pendant trois années consécutives pour deux autres patients). Ces patients qui restent contagieux pendant des années constituent d'importantes sources d'infection de BT-MR pour la communauté, comme le montre la présence de cinq d'entre eux dans des groupes de transmission. Les quatre autres patients, pour lesquels le délai entre les isollements variait de deux ans à cinq ans, correspondent à des cas de rechute.

Pour deux patients inclus dans l'étude, des souches antérieures initialement sensibles à la rifampicine ont pu être étudiées. Le typage moléculaire a montré un profil génétique identique pour ces souches séquentielles, indiquant qu'il s'agit bien de sélection de résistance et non de nouvelles infections.

En dehors de la période d'étude, nous avons mis en évidence en 2001 un cas de nouvelle infection chez un malade qui en 1997 avait été traité avec succès pour une infection à BT-MR. La souche du deuxième épisode était sensible à tous les antituberculeux et présentait un profil génomique distinct de celui de la première souche. Ce cas doit attirer l'attention sur la possibilité de réinfection. Seul le typage moléculaire permet la démonstration de ces cas rares.

Surveillance des groupes des BT-MR

La comparaison des profils génomiques a été faite à l'aide du logiciel Gel Compar 4.1 (Applied Maths, Kortrijk, Belgium). Les souches ont été classées en groupes quand le nombre de copies d'IS6110 et la taille des bandes correspondantes étaient identiques. L'analyse a regroupé 42 souches (soit 30 %) en 19 groupes. Les 101 autres souches présentaient des profils génomiques uniques. Ce pourcentage de 30 % de souches incluses dans des groupes est proche de celui obtenu lors de l'étude menée sur les cas diagnostiqués dans divers hôpitaux de la région parisienne en 1995 ou en Gironde en 1997, et reflète une hétérogénéité génétique comparable [5, 6].

La taille des groupes est réduite et chacun représente un petit effectif de patients (16 groupes comportent deux souches, deux groupes trois souches et un groupe quatre souches). Dans huit des 19 groupes, le diagnostic de tuberculose des patients impliqués était porté la même année ou sur deux années consécutives. Cependant dans les 11 autres groupes, le délai pouvait aller jusqu'à quatre ans, ce qui montre l'intérêt de mener ces études de typage moléculaire sur plusieurs années, au risque de ne pas mettre en évidence la plupart des groupes. La durée du délai de diagnostic séparant les cas groupés est néanmoins

un facteur limitant pour établir les liens épidémiologiques entre les patients.

Le groupe le plus large comprend quatre souches Beijing, isolées de quatre patients d'origine subsaharienne. Une transmission intra-familiale a été démontrée pour un groupe de trois patients. Pour l'autre groupe impliquant trois cas, l'appartenance des trois patients au même groupe social (patients d'origine sub-saharienne demeurant en région parisienne, en situation de précarité) suggère un lien épidémiologique probable. L'origine géographique commune (lieu de naissance, résidence actuelle) s'avère aussi comme le principal facteur suggérant des liens épidémiologiques pour les groupes à deux patients, identifiés notamment pour des patients résidant à la Réunion ou dans le département du Nord, et pour des patients d'origine asiatique ou portugaise.

Deux exemples soulignent l'intérêt de constituer des banques de données internationales qui permettent de suivre la diffusion des souches au-delà des frontières. Ainsi, un groupe de deux souches a été identifié avec le même profil que celui d'une souche responsable au Portugal d'une épidémie de tuberculose multirésistante dans les années 1996-97. Un des deux malades du groupe provenait de ce pays où il avait déjà eu un diagnostic de tuberculose en 1991. La souche isolée au Portugal chez ce patient, directement transmise de Lisbonne à notre CNR pour analyse comparative, montre également un profil identique à celui de la souche de 1991. De plus, deux souches identiques de la famille Beijing ont été isolées chez deux patients français qui, dans les mois précédant la maladie, avaient voyagé au Vietnam.

Trois épisodes de transmission nosocomiale ont été décrits précédemment en France et confirmés par typage moléculaire. Le premier épisode en 1989-1992 impliquait six patients atteints de SIDA et un membre du personnel soignant, le deuxième en 1993-1994 impliquait deux patients atteints de SIDA, et enfin le dernier épisode en 1995 concernait deux patients qui avaient fréquenté la même consultation hospitalière en 1992 [2, 3]. Aucun autre cas de transmission nosocomiale n'a été détecté dans l'enquête 1995-2000, ce qui souligne la qualité et l'efficacité de la prévention de la transmission de la tuberculose multirésistante au niveau du milieu hospitalier français.

Surveillance des contaminations de laboratoire et de fibroscope

Cinq souches BT-MR ont été à l'origine de cinq épisodes de contamination de laboratoire et ont concerné les prélèvements de sept patients. Une de ces souches a contaminé trois prélèvements et les quatre autres ont chacune contaminé un prélèvement. Quatre de ces contaminations ont impliqué des prélèvements provenant de patients qui n'avaient pas la tuberculose. Dans un autre cas, le prélèvement contaminé provenait d'un patient atteint de tuberculose mais porteur d'une souche sensible, comme cela a été vérifié postérieurement avec d'autres prélèvements où les bacilles isolés étaient sensibles à tous les antituberculeux. Une souche BT-MR a été aussi à l'origine d'un épisode de contamination de fibroscope contaminant les prélèvements de deux autres patients. Ces contaminations de prélèvements par des bacilles de la tuberculose exogènes peuvent générer de faux diagnostics de tuberculose, conduire à l'utilisation d'antibiotiques de deuxième ligne sans nécessité et retarder le diagnostic d'autres pathologies. Généralement les bactériologistes soupçonnent rapidement la survenue de ces épisodes de contamination que le typage moléculaire contribue à confirmer ou infirmer grâce à la capacité de la séquence d'insertion IS6110 à différencier les souches d'origine différente. Le typage génomique des BT-MR avait déjà mis en évidence des contaminations dans les enquêtes précédentes. L'enquête actuelle montre la persistance du problème et la difficulté de sa prévention.

Surveillance des souches Beijing

Les souches Beijing sont un groupe génétique de *M. tuberculosis* initialement isolé dans en Chine à Beijing et retrouvé dans plusieurs pays du monde. Ainsi, cette famille de souches a été associée à la transmission de BT-MR à Cuba, en Allemagne, Russie, Estonie ainsi qu'aux Etats-Unis, où une épidémie due à la souche dite « W », un variant du génotype Beijing, a touché plus de 250 personnes. L'infection nosocomiale diagnostiquée en France en 1993-1994 impliquant deux patients était due à une souche W, le cas index étant revenu des Etats-Unis pour soigner sa tuberculose en France (2). Des études suggèrent que la famille Beijing a émergé récemment et serait en expansion dans le monde. Pendant les cinq premières années de la surveillance (période 1995-1999), la présence des souches BT-MR appartenant à la famille

Beijing était sporadique en France, avec deux-trois cas par an. L'année 2000 est marquée par une augmentation substantielle avec sept patients sur 23. Aucune des 20 souches Beijing isolées pendant ces six ans n'avait le profil de la souche épidémique W. Parmi l'ensemble des 19 groupes de souches identifiés dans l'étude, cinq correspondaient à des souches de la famille Beijing. Sur les 20 patients infectés par une souche Beijing, 13 étaient inclus dans un de ces groupes de transmission. L'association préférentielle des souches Beijing à des groupes de transmission est statistiquement significative ($P < 0,001$ pour un intervalle de confiance de 95%), ce qui conforte l'hypothèse d'une plus grande transmissibilité de cette famille génétique (7). La majorité des patients avec des souches Beijing était d'origine étrangère et provenait principalement des pays asiatiques (six cas) mais cinq patients étaient nés et résidaient en France.

Résistance des BT-MR aux antibiotiques de première et deuxième ligne

Les souches des 143 patients ont fait l'objet d'un antibiogramme comprenant les antibiotiques de première et de deuxième ligne. Les 2/3 des souches étaient résistantes au moins à un autre antibiotique de première ligne (tableau 2). La résistance globale des souches BT-MR à l'éthambutol était de 36,4 %, au pyrazinamide de 16,1 %, à la streptomycine de 49,0 % mais de seulement 3,5 % à l'amikacine. Quand aux fluoroquinolones, la résistance était de 16,1 %. Il est important de souligner que cinq souches BT-MR qui restaient sensibles aux autres antituberculeux majeurs présentaient comme seule résistance associée celle aux fluoroquinolones.

Tableau 2

Résistance des BT-MR aux autres antibiotiques majeurs pendant les années 1995-2000 en France

Résistance à*	nombre	(%)
INH + RMP seuls	38	(32,3)
INH + RMP + au moins 1 autre antibiotique majeur :		
SM	26	(22,4)
EMB	11	(9,5)
PZA	6	(5,2)
SM + EMB	18	(15,5)
SM + PZA	7	(6,0)
EMB + PZA	3	(2,6)
SM + EMB + PZA	7	(6,0)
Total	116	(100,0)

* L'analyse a été déterminée avec les résultats de 116 souches pour lesquelles tous les antituberculeux de première ligne (INH, RMP, SM, EMB, PZA) avaient été testés

CONCLUSION

La persistance tout au long de l'enquête d'incidents de contaminations de laboratoire ou de fibroscope par des bacilles de la tuberculose exogènes aux prélèvements des patients démontre la nécessité de maintenir le typage systématique des souches BT-MR. Le typage génomique s'avère ainsi un outil pertinent pour s'assurer de la validité des données de surveillance en excluant de l'analyse les cas faussement positifs.

L'étude du typage moléculaire des souches BT-MR isolées en France ces six dernières années montre que 30% des cas sont inclus dans des groupes. La plupart de ces groupes sont constitués de deux patients seulement. La faible incidence, la diversité génétique des souches et le petit effectif des groupes de transmission soulignent une bonne prise en charge de la plupart des patients et un contrôle globalement efficace de la transmission. De plus, aucune nouvelle infection nosocomiale n'a été mise en évidence, soulignant l'efficacité de la prise en charge au niveau hospitalier.

Néanmoins, il persiste quelques patients chroniques qui peuvent contribuer à l'extension de la maladie dans la communauté et qui méritent une surveillance particulièrement attentive. Il faut rappeler que les antibiotiques de seconde ligne sont moins efficaces, donnent plus d'effets secondaires que les médicaments antituberculeux majeurs et doivent être prescrits pendant un minimum de 18 mois. Les malades ont donc besoin d'un suivi médical étroit ainsi que d'un soutien psychologique permanent. Enfin, l'augmentation des cas de tuberculose multirésistante dus à des souches de la famille Beijing semble indiquer que ce groupe génétique de bacilles est en expansion

en France, et devrait faire l'objet d'une attention particulière dans les années à venir. Leur détection rapide pourrait être envisagée par le typage systématique des souches isolées de patients ayant effectué des voyages dans des régions de haute prévalence de souches Beijing (Sud-Est asiatique, Europe de l'Est) ou isolées de patients issus de l'immigration de ces régions.

Les résultats de cette étude font partie d'une base de données internationale en construction dans le cadre d'une action concertée de la communauté européenne (EU-project QLK2-CT-2000-00630), pour la surveillance de la tuberculose multirésistante en Europe.

RÉFÉRENCES

- [1] Decludt B, Schwoebel V, Haeghebaert S, Vincent V, Clément F, Perronne C, et al. Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en 1993. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 1994(50) : 235-236.
- [2] Schwoebel V, de Benoist AC, Decludt B, Haeghebaert S, Vincent V, Torrea G, et al. Résultats de la surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en 1994. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 1996(8) : 33-34.
- [3] Grosset J, Trystram D, de Benoist AC, Schwoebel V, Vincent V, Gutierrez MC, et al. La tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1995. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 1998(13) : 53-54.
- [4] Trystram D, Robert J, Truffot-Pernot C, Jarlier V, Grosset J. Infections à Mycobactéries et résistance aux antituberculeux. *Bulletin Epidémiologique Annuel* 1999 ; *Epidémiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1997 et tendances évolutives récentes. Réseau national de Santé Publique, Saint-Maurice, France* : 119-121.
- [5] Gutierrez MC, Vincent V, Aubert D, Bizet J, Gaillot O, Lebrun L, et al. Molecular fingerprinting of Mycobacterium tuberculosis and risk factors for tuberculosis transmission in Paris, France, and surrounding area. *J Clin Microbiol* 1998;36(2):486-92.
- [6] Elia-Pasquet S, Dabis F, Texier-Maugien J, Dessus-Babus S, Meynard J, Bouiges M, et al. Transmission de la tuberculose en Gironde, approche épidémiologique par l'analyse génomique du Mycobacterium tuberculosis. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000 ; 48(2) : 127-36.
- [7] Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodríguez JC, Garcia I, Cabrera P, et al. Epidemiological evidence of the spread of a Mycobacterium tuberculosis strain of the Beijing genotype on Gran Canaria Island. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(7):1165-70.

