

La tuberculose à bacilles multirésistants/ ultrarésistants en France

Christine Bernard

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Centre National de Référence des Mycobactéries et de la
Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux

Définitions

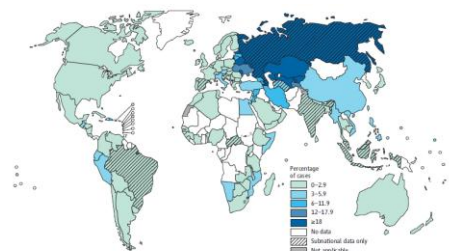
- La multirésistance (MDR) de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques est définie par la résistance simultanée à au moins :
 - isoniazide
 - rifampicine
- L'ultrarésistance (XDR) est définie par la résistance à l'isoniazide et la rifampicine ainsi que
 - fluoroquinolones
 - un des aminosides de réserve (amikacine, kanamycine, capréomycine)

Multirésistance dans le monde

- Estimation : 4 à 500 000 cas/an
 - Primaire : 4% (nouveaux cas)
 - Secondaire : 20% (cas déjà traités)
- Chine, Inde, Russie : = 60% du total des cas MDR

OMS, 2013

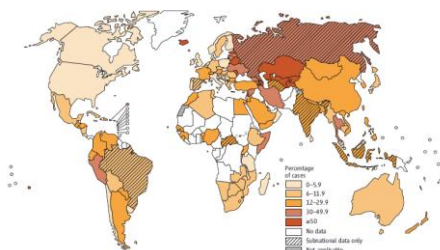
MDR-TB parmi les nouveaux cas (%)



* Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries.

OMS, 2013

MDR-TB parmi les cas déjà traités (%)

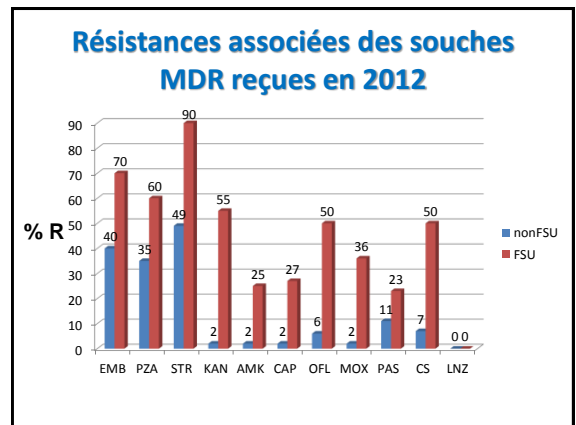
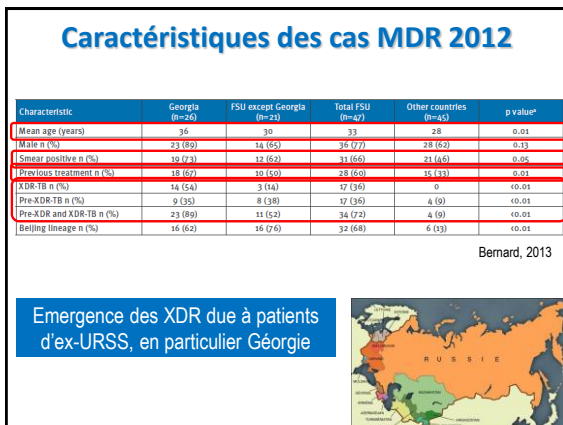
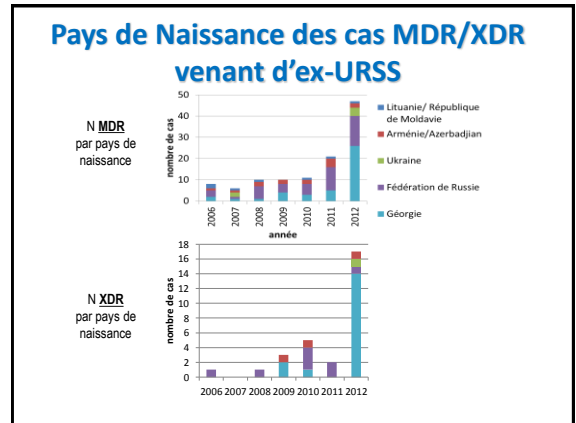
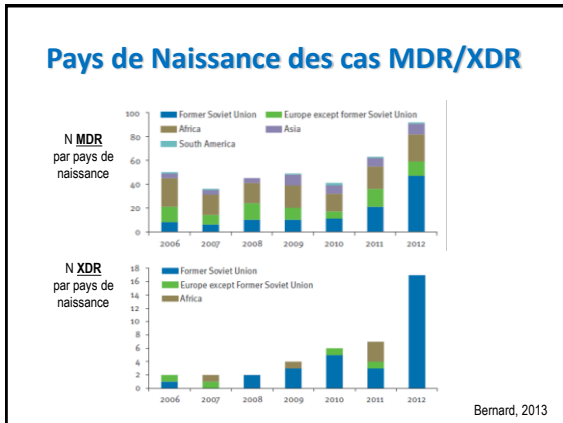
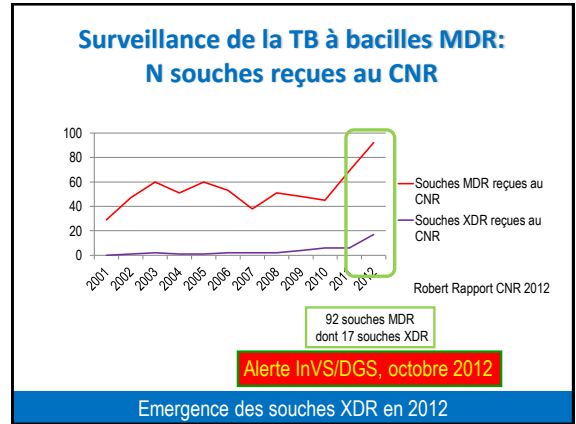
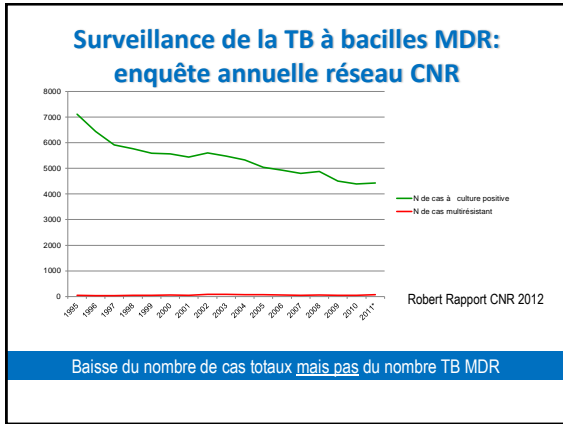


OMS, 2013

Multirésistance en France

- Primaire : 1,9 %
 - 0% chez les patients nés en France
 - 3% chez les patients nés à l'étranger
- Secondaire : 8,2 %
 - 3% chez les patients nés en France
 - 10,8% chez les patients nés à l'étranger

Rapport CNR 2012

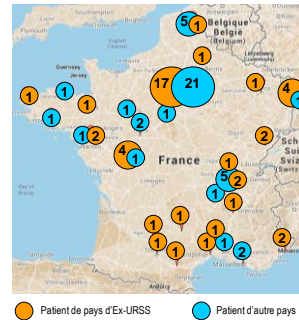


Date d'arrivée en France des patients originaires des pays d'ex-URSS par rapport à la prise en charge

- Arrivée en France connue pour 29 /47 patients



Distribution des cas MDR selon le laboratoire signalant le cas en 2012



Comparaison de souches

Comparaison par génotypage MIRU24 Exemple d'un « cluster » de souches MDR

MIRU	katG	inhA	rpoB	gyrA	gyrB	pnca	rrs	embB	ethA	pays naissance
244 233 352 644 425 173 353 723	S315T	S	S531F	S	S	Q141P	S	M306V	S	Géorgie
244 233 352 644 425 173 353 723	S315T	S	S531L	S	S	M173V	S	M306I	I10dela	Géorgie
244 233 352 644 425 173 353 723	S315T	S	S531L	S	S	S	S	S	I10dela	Tchéchénie
244 233 352 644 425 173 353 723	S315T	S	S531L	D94A	S	L116R	S	M306V	G385D	Géorgie
244 233 352 644 425 173 353 723	S315T	S	S531L	S	S	S	A1401G	M306V	S	Tchéchénie
244 233 352 644 425 173 353 723	S315T	S	S531L	A90V	S	L116R	A1401G	M306V	G385D	Géorgie
244 233 352 644 425 173 353 723	S315T	S	S531L	D94N	S	L159R	A1401G	S	Y140*	Géorgie
244 233 352 644 425 173 353 723	S315T	S	S531L	D94A	S	Q141P	S	M306I	L441P	Russie

Comparaison des souches MDR-XDR reçues au CNR 2006-2012

Année	N cas MDR	N cas secondaires	% cas MDR ayant générés un ou des cas secondaires
2006	53 cas	1 cas (famille, Roumanie)	2%
2007	38 cas	3 cas (famille + voisins, Portugal) 1 cas (famille, Cameroun)	5%
2008	51 cas	1 cas (milieu amical, Corse)	2%
2009	51 cas	1 cas (milieu amical, Corse) 1 cas (famille, Côte d'Ivoire)	4%
2010	45 cas	1 cas (milieu amical, Corse) 1 cas (famille, Tibet) 1 cas (famille, Mongolie) 1 cas (famille, Vietnam)	9%
2011	67 cas	2 cas (famille, Arménie) 1 cas (patient → soignant, France) 2 cas (famille, Algérie) 1 cas (famille, Roumanie) 1 cas (contact occasionnel, France)	7%
2012	92 cas	1 cas (famille, Géorgie) 1 cas (famille, Géorgie) 1 cas (famille, Géorgie) 3 cas (famille Congo + Milieu universitaire)	4%

Transmissions essentiellement intra-familiales

Prise en charge des contacts de cas de TB MDR

Transmission of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a metropolitan city.

Eric Chung Ching Leung et al. Eur Respir J 2013

- 704 contacts de patients TB-MDR
- Dépistage initial
 - 12 cas (1,7%) de tuberculose
 - **8 cas (sur 12) TB MDR**
 - 17 cas (2,4%) ont développé, dans les deux années, une TB active
 - **3 cas (sur 17) une TB-MDR**



Les sujets contacts d'un malade TB-MDR ne font pas nécessairement une tuberculose multirésistante

Lack of evidence to support policy development for management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients : two systematic reviews.

Van der Werf et al. Int J Tuberc Lung Dis 2012;16(3):288-96.

- Etude de l'efficacité de la chimioprophylaxie chez les personnes à risque de développer une TB-MDR
- Méthodologie : Revue systématique des bases de données : Medline, Embase, Central, LILACS, TRIP et BIOSIS
- Résultats : 1195 références étudiées, 3 études sélectionnées
 - Une étude : aucun cas de TB parmi les contacts (chimioprophylaxie/surveillance simple).
 - Deux études : pas de différence significative entre les 2 groupes traités par chimioprophylaxie et non traités

DIAGNOSTIC DE LA RESISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX

Rappel sur la résistance acquise de *M. tuberculosis* aux antibiotiques

- de nature exclusivement chromosomique
- par mutation –sélection
- apparaît facilement car:
 - taux de mutation élevé (1 pour 10⁵)
 - cavernes très riches en bacilles (jusqu'à 10⁸)
 - antibiotiques fortement bactéricides (isoniazide, rifampicine,...)

Différentes méthodes pour tester la sensibilité aux antituberculeux

- Phénotypiques (= antibiogramme)
 - Etude du comportement de souches bactériennes en présence d'antibiotique
 - Sensibilité ou résistance définies selon des critères cliniques
- Génotypiques (=PCR)
 - Mise en évidence de mutations qui confèrent la résistance à l'antibiotique
 - Amplification du gène et étude des mutations sur les amplifiats
 - Leur principale limite est la connaissance des mécanismes de résistance (= gènes à amplifier + effets des différentes mutations)

Confirmation diagnostique rapide = diagnostic de la résistance à la Rifampicine

- **Pourquoi ?**
 - Antibiotique clef du traitement de la tuberculose
 - La résistance
 - est synonyme de multirésistance: >90% souche RIF-R sont MDR
- **Comment ?**
 - diagnostic moléculaire basé sur l'étude des mutations présentes dans la cible de la rifampicine (gène *rpoB*)
- **Avec quoi ?**
 - Culture ou prélèvement si riche en bacilles (=BAAR +)
 - Kits commercialisés : Genotype MTBDRplus, INNOLIPA rif-TB, GenExpert ou séquençage du gène *rpoB*

Diagnostic moléculaire de la résistance: l'exemple de la bandelette genotype MTBDRplus

Sondes d'oligonucléotides complémentaires aux séquences d'ADN

Brossier et al., IJTL 2009

Cepheid Xpert MTB/RIF

Test automatisé d'amplification d'acide nucléique en cartouche

Résultats en 2 heures

Un test génotypique *rpoB* est-il toujours synonyme de multirésistance?

En admettant une sensibilité de 100% pour la détection de la résistance à la rifampicine et une spécificité de 98%, quel est la valeur prédictive positive d'un test moléculaire « *rpoB* » ?

	France		
	Antécédents de traitement	Pas d'antécédents de traitement	
Prévalence de la résistance	30%	9%	2%
N souches-R pour 1000 patients	300	90	20
N faux positifs pour 1000 tests (pour une Sp=98%)	20	20	20
VPP	94%	82%	50%

⇒ A interpréter en fonction de la prevalence de la résistance à la rifampicine de la population étudiée

De plus, environ 10% rifampicine-R sensible isoniazide (France, CNR)

⇒ Certaines souches authentiquement RIF-R ne sont pas MDR

Résumé de l'expertise du CNR pour la prise en charge globale des MDR/XDR en France

Expertise appuyée sur des travaux de recherche

En collaboration avec laboratoires, équipes cliniques, CLAT, InVS, DGS

Conclusion

- Centralisation de l'expertise permet d'être « prêt » en cas d'émergence de souches très résistantes
- « prêt »=
 - Réseau de surveillance en place
 - Expertise microbiologique
 - Conseil thérapeutique organisé
- Ce qu'il faudrait améliorer:
 - Meilleure transmission de l'information à tous les niveaux : laboratoires, services cliniques, CLAT, etc

MERCI!!