

Tuberculose résistante : épidémiologie, multi-résistance, ultra-résistance, prise en charge)



Pr Alexandra Aubry

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène,
Pitié-Salpêtrière

Centre National de Référence
des Mycobactéries



MÉDECINE
SORBONNE
UNIVERSITÉ

PARIS Centre
d'Immunologie
et des Maladies
Infectieuses
www.cimi-paris.upmc.fr

DESC MI - 2022

1

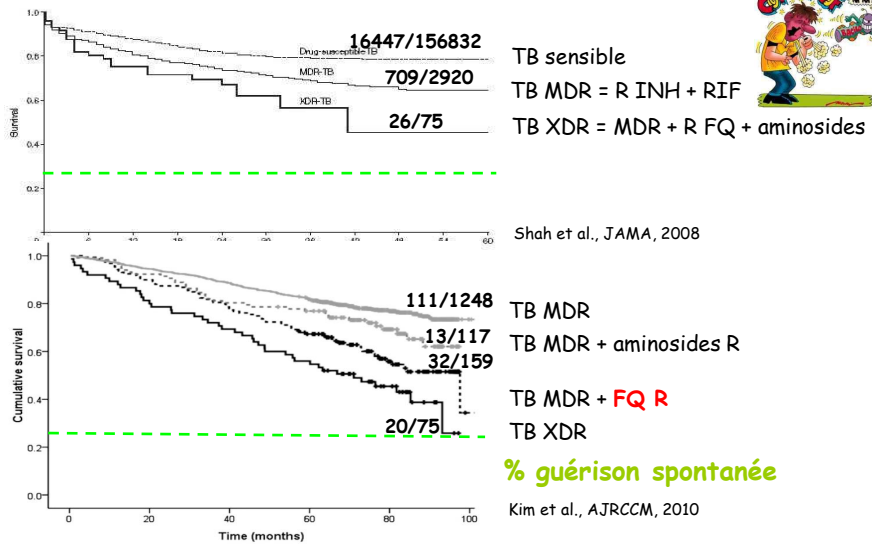
Définitions

- 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

Depuis janvier 2021 : résistance aux fluoroquinolones +
résistance à bédaquiline ou linézolide (groupe A OMS)

2

Pronostic des cas MDR et XDR : pire que celui des K sein/prostate

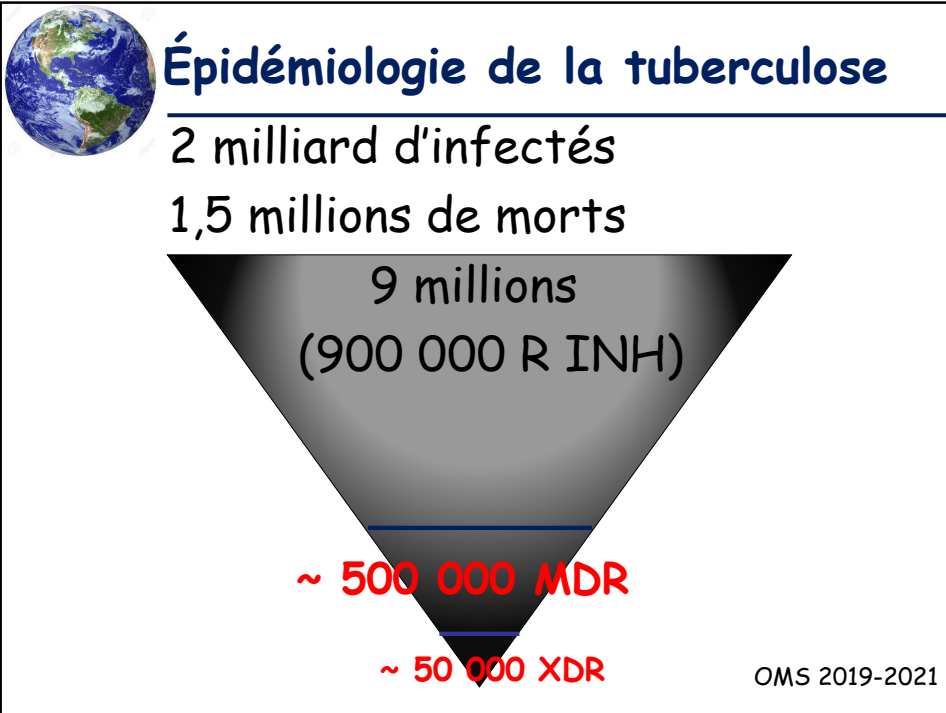


3

Le meilleur outil diagnostique



4




5

Tuberculose : résistance dans le monde

- 484 000 nouveaux cas (417 000-556 000)
 - primaire : 3% des nouveaux cas
 - secondaire : 20% des cas déjà traités
- 10% des cas MDR sont XDR ancienne définition (??? avec la nouvelle définition)

Chiffres très variables selon les pays +++

(rapport OMS 2019)

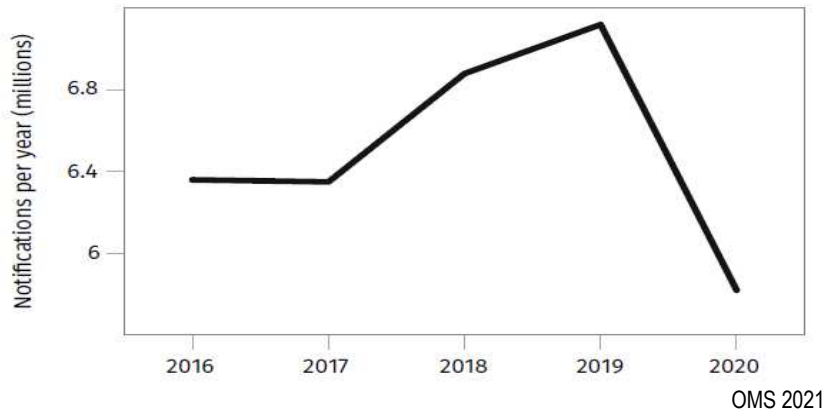


6

Epidémiologie de la TB : données fiables ?

FIG. 1

Global trend in case notifications of people newly diagnosed with TB, 2016–2020



7

Modifications des priorités- politiques de santé



- 78% laboratoires → réalloués au covid-19
- ↳ déclaration (-52% Chine, -78% Inde, -33% Afrique Sud ...)
- 10% traitement complet
- 66,8% vaccination

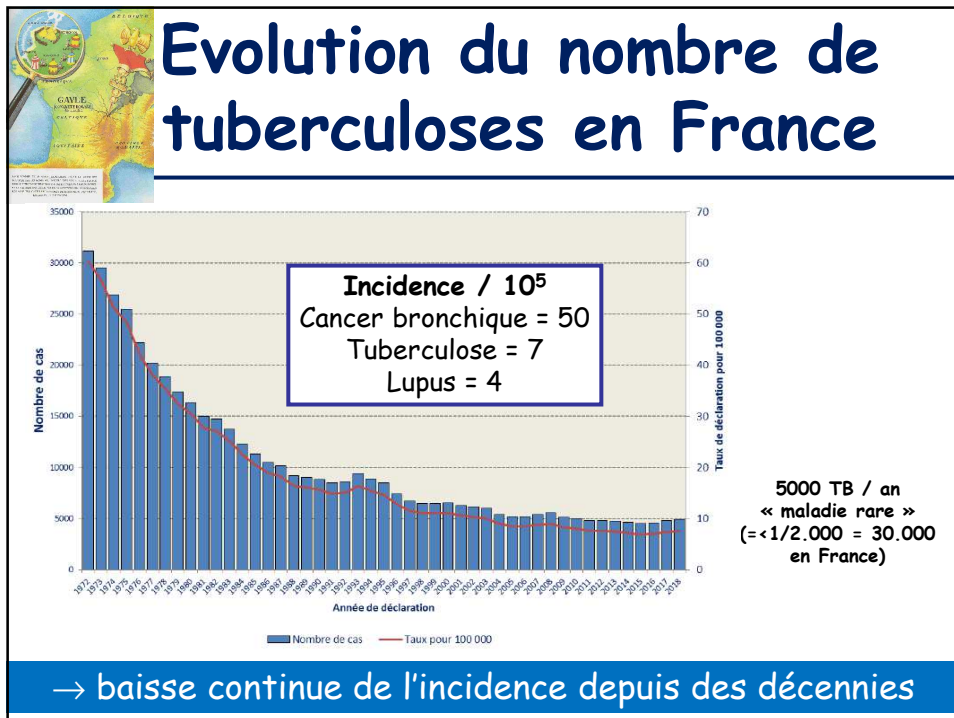
Conséquences dans les 5 ans à venir :

+ 6,4 millions de cas de TB

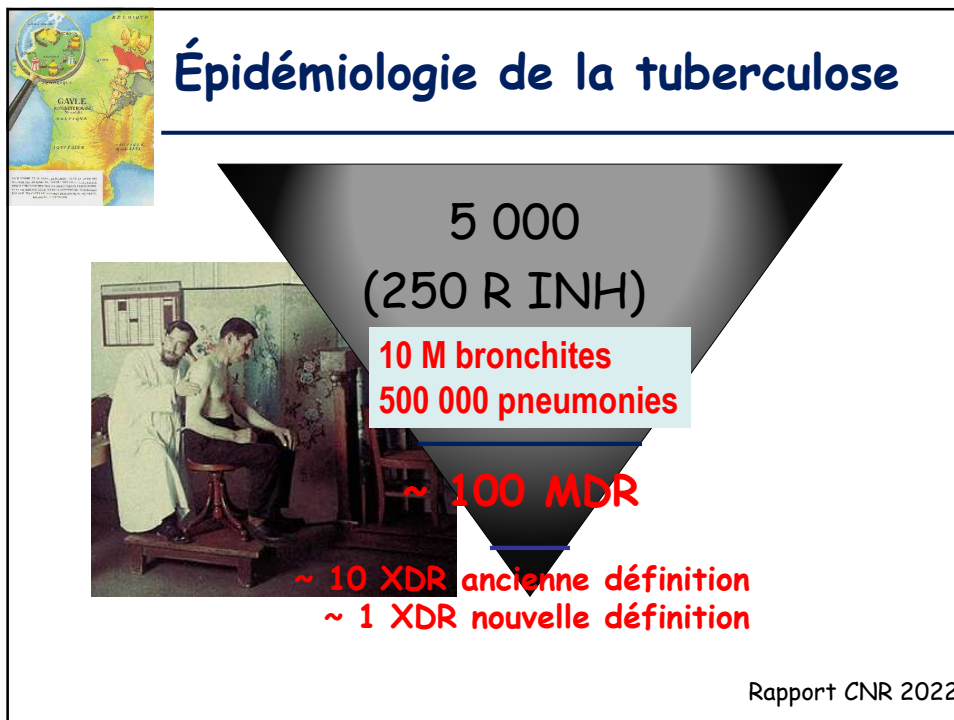
+ 1,4 millions de morts

(http://stoptb.org/news/stories/2020/ns20_014.html.)

8



9



10

Augmentation du nombre de cas diagnostiqués chez des patients nés à l'étranger

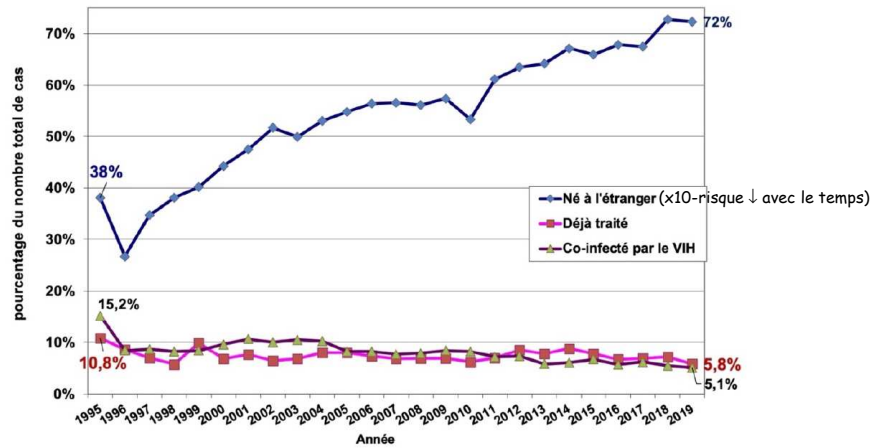
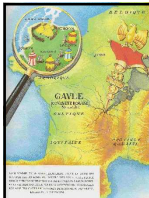


Figure 9. Caractéristiques des cas de tuberculose à culture positive (en %). Réseau Azay-Mycobactéries 1995-2019

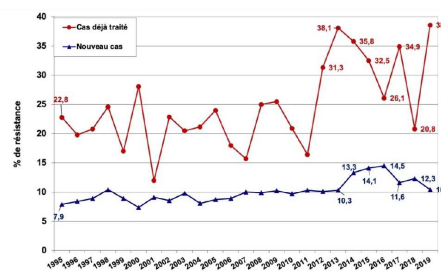
Rapport CNR 2020

11

Résistance aux antituberculeux



Impact des antécédents de traitement sur le risque de résistance



% de souches résistantes selon les antécédents de traitement et les antibiotiques

Résultats	Nouveaux cas (R1)		Cas déjà traités (R2)	
	N	(%)	N	(%)
Total testés	1548	(100%)	130	(100%)
Résistant à au moins				
- isoniazide	104	(6,7%)	25	(19,2%)
- rifampicine	38	(2,5%)	20	(15,4%)
- éthambutol	25	(1,6%)	17	(13,1%)
- streptomycine	132	(13,2%)	19	(15,7%)

Rapport CNR 2020

12

Un petit cas clinique

13

Histoire de la maladie

- Homme, 44 ans
- Né en Côte d'ivoire (en France depuis 2016)
- Antécédents : béta-thalassémie homozygote, hypothyroïdie, lithiases biliaires (pas d'antécédent de tuberculose)
- Toux + fièvre + sueurs nocturnes depuis plusieurs semaines → consultation aux urgences → hospitalisation en pneumologie

14

Examens complémentaires

- Radiologiques : images nodulaires apicales bilatérales
 - Prélèvements microbiologiques :
 - 3 expectorations : négatives à l'examen microscopique
 - fibroscopie bronchique : aspiration bronchique négative à l'examen microscopique
- **sortie sans traitement**

15

Suite de la prise en charge

- Culture positive 12 jours plus tard à *M.tuberculosis*

16

Quelle attitude thérapeutique adoptez-vous ?

1. Vous débutez le traitement d'emblée
2. Vous attendez le résultat de l'antibiogramme pour débiter le traitement
3. Vous avez besoin d'une information complémentaire pour débiter le traitement

17

Quelle attitude thérapeutique adoptez-vous ?

1. Vous débutez le traitement d'emblée
2. Vous attendez le résultat de l'antibiogramme pour débiter le traitement
3. Vous avez besoin d'une information complémentaire pour débiter le traitement

18

Suite de la prise en charge

- Patient hospitalisé
- Quadrithérapie standard débutée



Antibiogramme disponible après 3 semaines

= MDR (souche multi-résistante = résistance à la rifampicine et l'isoniazide)

19

19

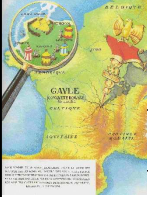
Evolution des caractéristiques des tuberculose MDR en France 1992-2005

	1992-99 (n=264)	2002-03 (n=137)	2004-05 (n=118)
< 24 ans	8	32	31
25-34 ans	30	39	38
35-44 ans	25	18	13
45-64 ans	23	16	13
> 65 ans	14	5	5
Hommes	70	56	64
Nés à l'étranger	56	84	83
HIV +	21	16	17
Pulmonaire	85	89	91
M +	59	64	56
Resistance Primaire	41	61	58

Evolution d'un profil "né en France déjà traité" vers "né à l'étranger jamais traité"
 → justifie un dépistage moléculaire systématique de la résistance de chaque nouveau cas M+

HSCP 2014

20



Evolution des caractéristiques des tuberculose MDR en France 1992-2005

	1992-99 (n=264)	2002-03 (n=137)	2004-05 (n=118)
< 24 ans	8	32	31
25-34 ans	30	39	28
35-44 ans	25	30	28
45-64 ans	30	30	31
> 64 ans	31	36	91
Primaire	41	61	58

cf. cours dédié aux méthodes de diagnostic de Florence Doucet - Populaire

Evolution d'un profil "né en France déjà traité" vers "né à l'étranger jamais traité"
→ justifie un dépistage moléculaire systématique de la résistance de chaque nouveau cas M+

HSCP 2014

21

Parmi ces pays dans lesquels la proportion de MDR parmi les nouveaux cas de tuberculoses est-elle supérieure à 10 % ?

1. Bangladesh
2. Biélorussie
3. Afrique du Sud
4. Roumanie
5. Egypte

22

22

Parmi ces pays dans lesquels la proportion de MDR parmi les nouveaux cas de tuberculoses est-elle supérieure à 10 % ?

1. Bangladesh
2. Biélorussie
3. Afrique du Sud
4. Roumanie
5. Egypte



23

23

MDR-TB : pays les plus touchés



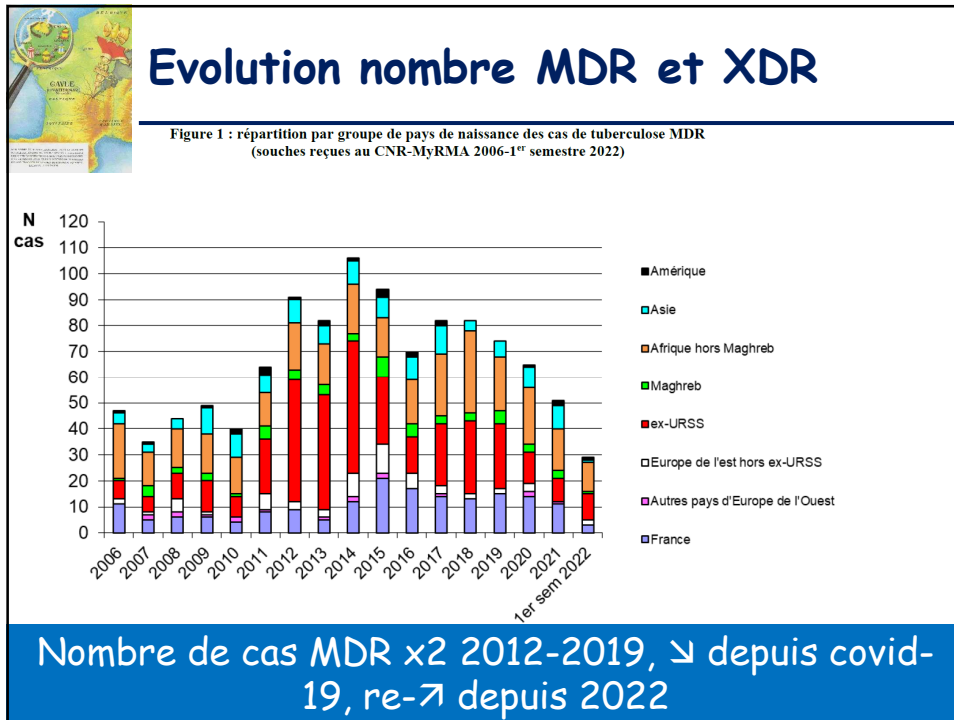
OMS 2016-2018

Pays	% de MDR chez les nouveaux	% de MDR chez les déjà traités
Belarus	38	67
Russian Federation	32	67
Republic of Moldova	28	55
Ukraine	28	48
Kazakhstan	26	44
Kyrgyzstan	26	61
Congo	21	
Estonia	21	52
Tajikistan	20	23
Armenia	16	44
Burundi	16	
Uzbekistan	15	57
Egypt	14	30
Lithuania	14	54
Niger	14	
Turkmenistan	14	38
Bhutan	13	33
Azerbaijan	12	28
Georgia	11	30
Somalia	8,7	47
Latvia	8	31
Syrian Arab Republic	8	24
Ecuador	7,3	28
China	7,1	24
Eswatini	6,8	16
Jordan	6,3	29

24

Pays	% de MDR chez les nouveaux cas de tuberculose	% de MDR chez les tuberculoses déjà traitées
China	7,1	24
Eswatini	6,8	16
Jordan	6,3	29
Prati	6,3	20
Irak	5,1	30
Suriname	6,1	0
Mongolie	5,5	11
Israël	5,4	50
Myanmar	5,1	27
Namibia	5	12
Lesotho	4,8	14
Côte d'Ivoire	4,6	24
Zimbabwe	4,6	14
Norvège	4,5	0
Djibouti	4,3	35
Nigeria	4,3	25
Pakistan	4,2	16
Espagne	4,2	18
El Salvador	4,1	
Slovaquie	4,1	7,7
Viet Nam	4,1	17
New Caledonia	4	0
Mozambique	3,7	20
Botswana	3,6	13
Guam	3,6	100
Papua New Guinea	3,4	26
South Africa	3,4	7,1
French Polynesia	3,3	14
Turkey	3,3	14
Republic of Korea	3,2	10
Sweden	3,2	9,5
Switzerland	3,2	26
Finland	3	67
Hungary	2,9	8,1
Sudan	2,9	13
India	2,8	12
Italy	2,8	13
Ethiopia	2,7	14
Luxembourg	2,7	12

25



26

Evolution nombre MDR et XDR

Tableau 2 : répartition par pays de naissance (détail) des patients pour lesquels des souches ultrarésistantes (XDR) ont été reçues au CNR-MY-RMA de 2004 au 1^{er} semestre 2022

Année	Europe occidentale	Afrique du Nord	Afrique subsaharienne	Amérique	Asie	Europe de l'Est et ex-URSS	Total (% parmi les MDR)	
							Ancienne définition	Nouvelle définition ¹⁾
2004		1 (Algérie)					1 (1,9)	
2005			1 (Mali)				1 (1,7)	
2006	1 (France)					1 (Tchatchéaie)	2 (4,2)	
2007	1 (France)		1 (Congo)				2 (5,7)	
2008						2 (Russie, Roumanie)	2 (4,5)	
2009		1 (Algérie)				2 (Georgie, 1 Arménie)	4 (8,3)	
2010	1 (Portugal)					5 (3 Tchatchéaie, 1 Géorgie, 1 Azerbaïdjan)	6 (15,0)	
2011	1 (Portugal)	2 (Algérie)	1 (Côte d'Ivoire)			2 (Russie)	6 (9,4)	
2012						17 (15 Géorgie, 1 Arménie, 1 Ukraine)	17 (28,5)	
2013	1 (France)					21 (19 Géorgie, 1 Roumanie, 1 Ukraine)	22 (24,5)	
2014	2 (France, Portugal)		1 (RD Congo)			20 (20 Géorgie, 3 Russie)	26 (23,4)	
2015	1 (France)					9 (5 Géorgie, 1 Arménie, 1 Russie, 1 Tchatchéaie)	10 (10,3)	
2016	3 (France)					3 (1 Géorgie, 1 Moldavie, 1 Tchatchéaie)	6 (8,4)	
2017	1 (France)					9 (7 Géorgie, 1 Lituanie, 1 Russie)	10 (12,3)	2 (3,8)
2018	1 (France)					10 (9 Géorgie, 1 Moldavie)	11 (13,4)	2 (2,5)
2019						10 (7 Géorgie, 1 Bulgarie, 1 Moldavie, 1 Ukraine)	10 (13,5)	1 (1,4)
2020						6 (3 Géorgie, 1 Moldavie, 1 Russie, 1 Tchatchéaie)	6 (9,1)	1 (1,5)
2021						1 (1 Géorgie)	1 (1,9)	1 (1,9)
2022				1 (Pérou)		2 (2 Géorgie, 1 Ukraine)	4 (3,3)	1 (3,3)

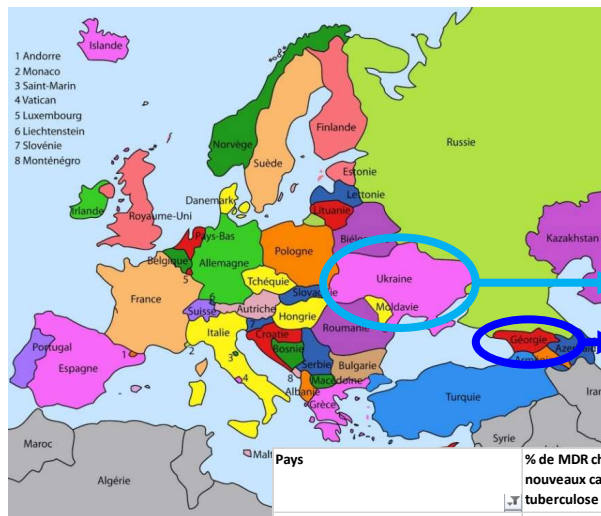
Ancienne définition toujours pertinente → définition MOT ANSM

Augmentation du % XDR parmi les MDR depuis 2010
Principalement liée aux patients originaires ex. URSS

27

Epidémiologie MDR, XDR en France

N XDR par pays de naissance



Depuis 2022

Bernard, 2013

Pays	% de MDR chez les nouveaux cas de tuberculose	% de MDR chez les tuberculoses déjà traitées
Ukraine	28	48
Georgia	11	30

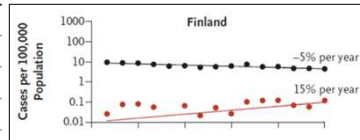
28

A retenir (1ere partie)

- problème de santé publique national et international
- prise en charge d'un patient MDR
 - diagnostic précoce de la maladie : ● perte d'expertise
 - dépistage précoce de la (multi-)résistance : ● labos privés (abs. cotation)

	TB pour 10 000 admissions			p
	0,2-3,3	3,4-9,9	>10	
N hôpitaux	7	7	2	
N patients	79	223	127	
Dg initial erroné	56%	58%	16%	<0.0001
Délai traitement > 7jours	43%	35%	12%	<0.0001
Décès	23%	12%	6%	<0.0001

(Greenaway, AJRCCM 2002)



- vers le remplacement des TB sensibles par des TB résistantes dans certains pays ?
- résistance en France = rare ! (<1 cas / an / praticien) : dépistage **systematique** de la résistance +++ (connaitre FDR)
- éviter de « fabriquer » des TB-MDR