

# Epidémiologie de la tuberculose et état de la résistance

Dr N. Lemaître, DUACAI 2009

# Pénétration du bacille tuberculeux dans l'organisme

- **Voie de transmission = aérienne → forme pulmonaire+++**
  - **Inhalation de particules (gouttelette) contenant des bacilles tuberculeux**
    - émises par malade bacillifère à l'occasion de la parole, de la toux, éternuements
  - **Élimination des grosses particules par le tapis muco-cillaire**
  - **Atteinte des alvéoles par les petites particules et phagocytose par les macrophages alvéolaires**

# Lésion primaire de tuberculose (1)

- multiplication dans les macrophages
- lyse des macrophages **CD8+ killer**
- arrivée de nouveaux monocytes/macrophages (**CD4+**)
- lyse des macrophages



**Lésion primaire initiale pulmonaire**

peu de bactéries  $10^5$  car multiplication limitée.

## Lésion primaire de tuberculose (2)

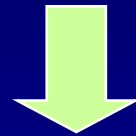
- Le bacille → le ganglion drainant le territoire pulmonaire de la lésion
  - Multiplication du bacille et lyse des macrophages



- **Complexe primaire de la tuberculose** : lésion primaire pulmonaire et ganglion drainant = **primo infection tuberculeuse**
- **Passage limitée de bacille dans le sang**
  - **Dissémination sanguine favorisée par immunodépression**  
→ formes extra pulmonaires

# Mise en jeu de l'immunité spécifique

- **1 à 2 mois après pénétration du bacille tuberculeux**
  - Manifestations d'immunité cellulaire et d'hypersensibilité (IDR positive)
  - Production d'IFN  $\gamma$ , TNF $\alpha$ ... de cytokines



- Nécrose caséuse des macrophages et du tissu pulmonaire environnant (2ème stade lésionnel)
  - Multiplication des bacilles dans la nécrose est lente (bacille persistants ou semi-dormants)  $\leq 10^5$
  - **Caséification → processus bénéfique**
  - Au cours du SIDA peu ou pas de caséification

# Liquéfaction du caséum

- **Dans 90% des cas**
  - foyer de caséification éliminé (petit) ou sclérose et calcification
- **Dans 10% des cas → maladie tuberculeuse**
  - Les bacilles continuent de se multiplier ou après un temps de latence se multiplient à nouveau
  - Liquéfaction de la lésion caséuse (3ème stade lésionnel) qui peut s'évacuer dans une bronche et formation d'une caverne → malade bacillifère
  - Caverne très oxygénée et donc multiplication des bacilles très abondante ( $10^8$  bacilles)

## Fréquence de l'infection tuberculeuse parmi les sujets contacts de 0 à 14 ans selon la source de contamination

Source de contamination	Nombre de sujets étudiés	% de sujets-contacts infectés
M+/C+	374	65,2
M-/C+	228	26,8
M0/C0	221	17,7
Population témoin	709	22,1

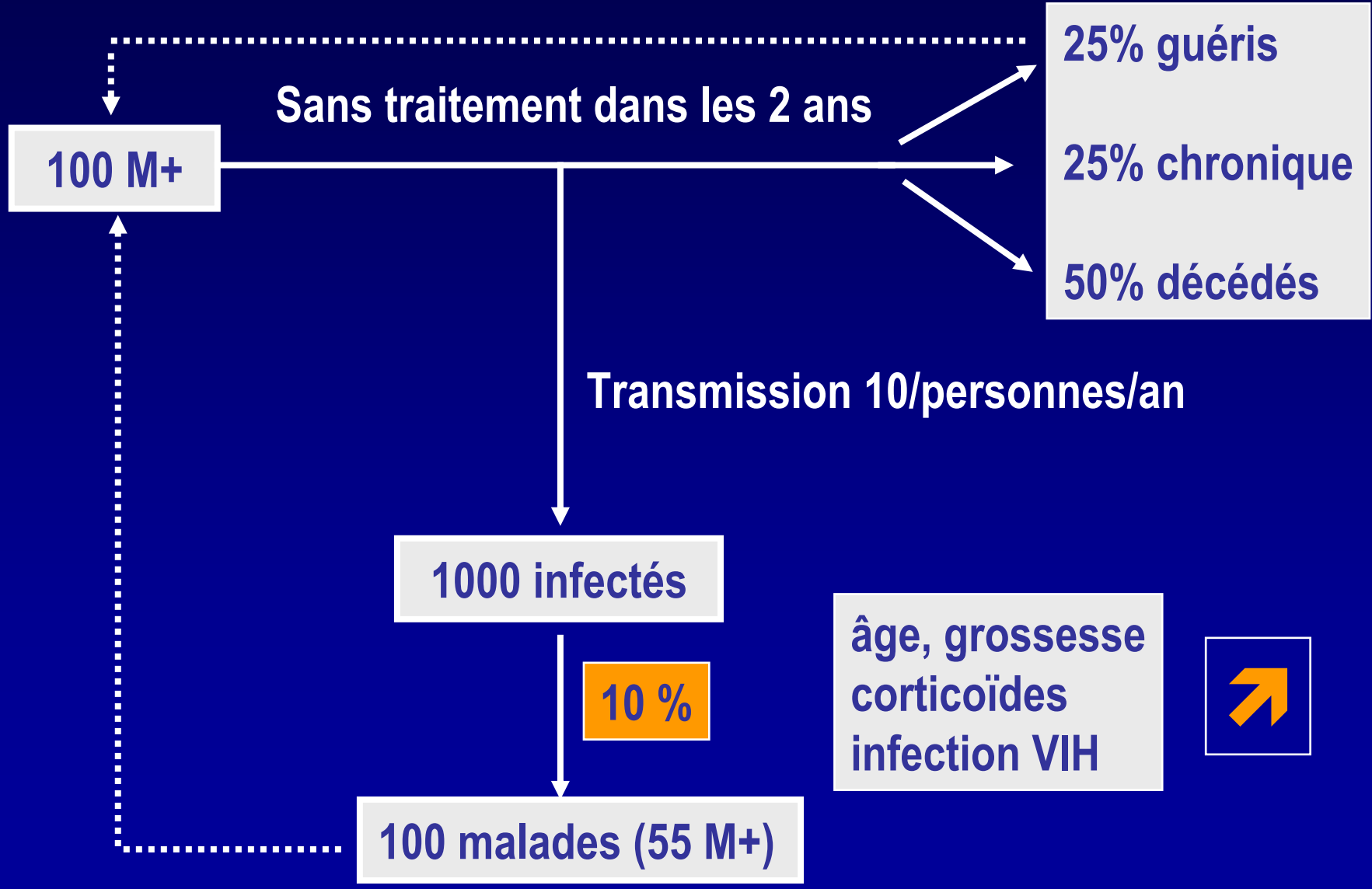
*Shaw et Wynn-Williams, 1954*

# Fréquence de l'infection tuberculeuse selon la proximité du contact avec les différentes sources de contamination

Source de contamination	% d'infection parmi les contacts		
	A domicile	Proches parents amis	autres
M+	20	4	0.3
C+	1.2	0	0
C0	1	0	0

*Van Geuns, 1971*

# Schéma simplifiée de l'épidémiologie de la tuberculose

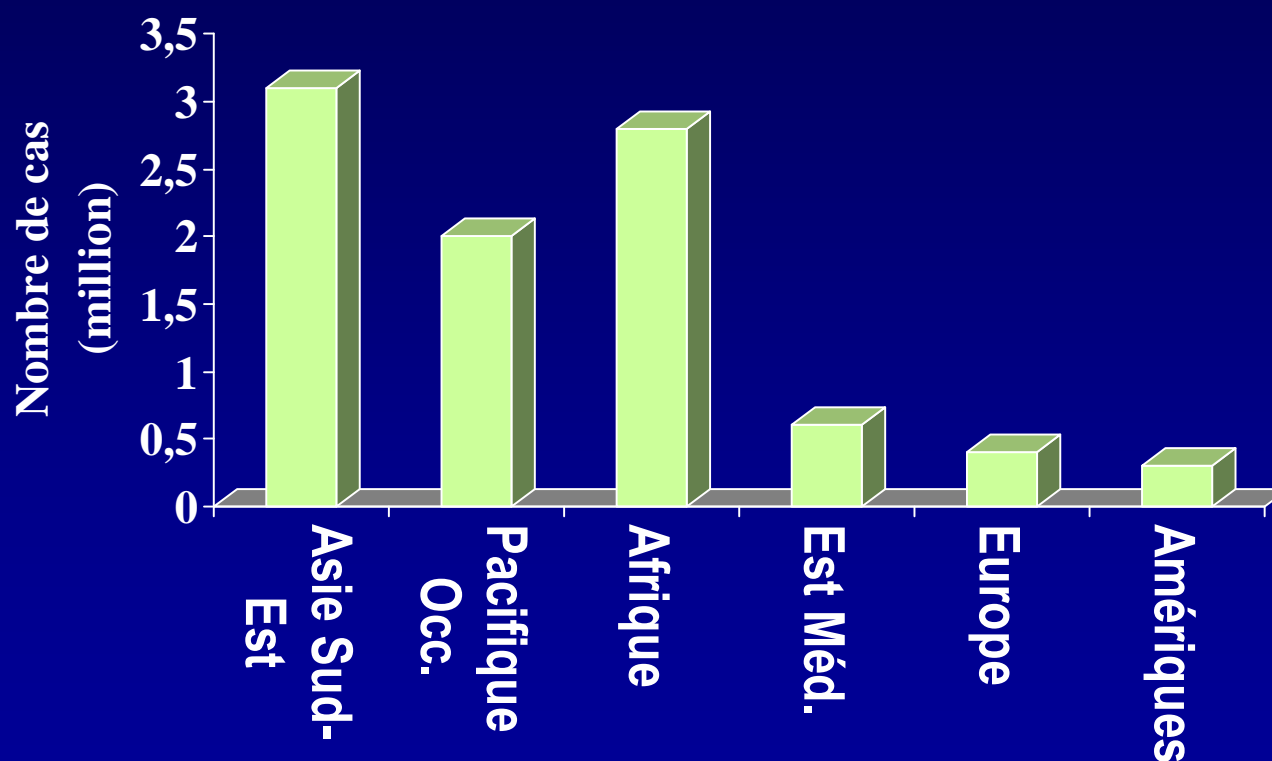


# Données générales

**En 2006 (estimations OMS) : 202 pays déclarant sur 212**

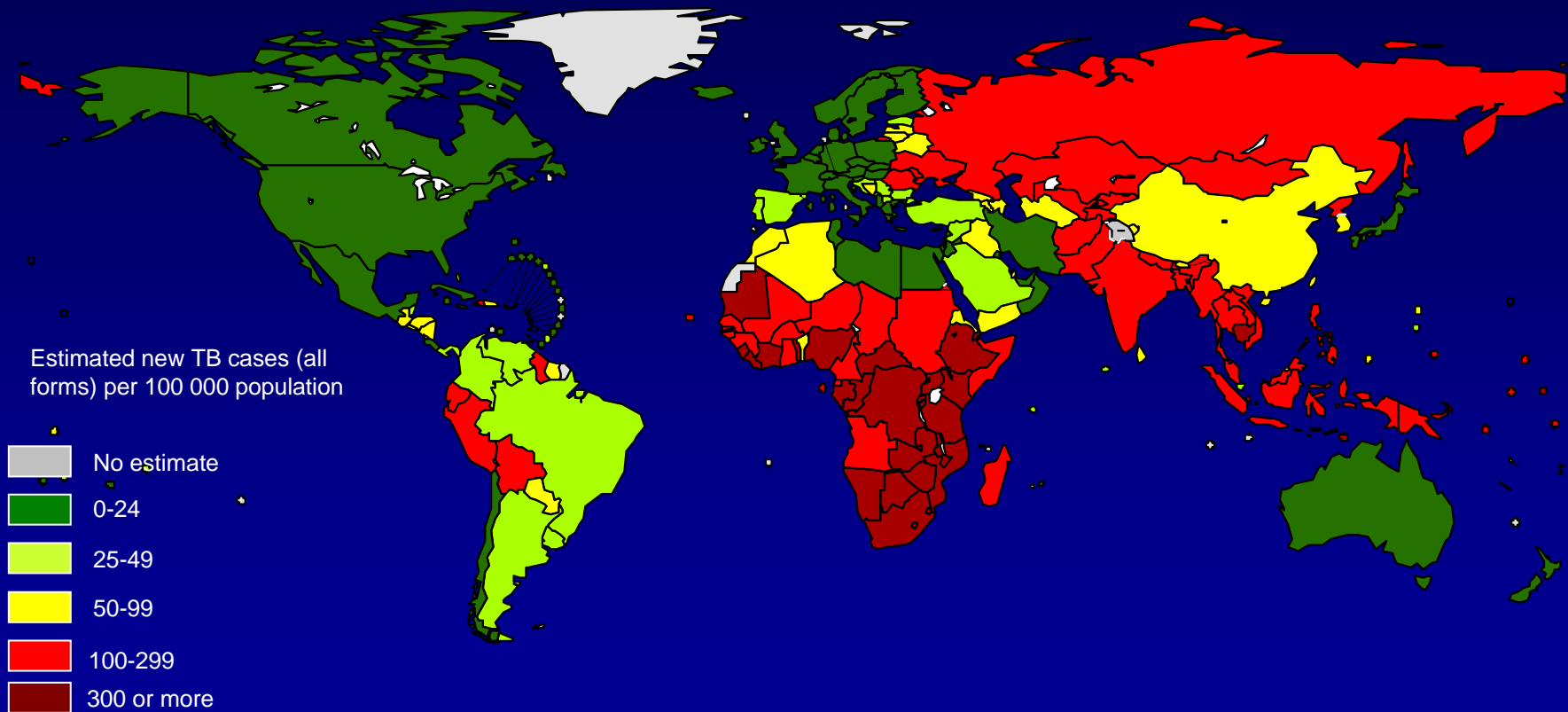
- **1,8 milliard de personnes infectées → 1/3 de la population mondiale**
  - **Une nouvelle infection/seconde**
- **9,2 millions de nouveaux cas dont ≈ 50% de malades M+**
  - **↗ 0,6 % par rapport à 2005 (↗ de la population)**
  - **Incidence 139/100 000**
- **1,7 millions de décès**

## Distribution mondiale de la tuberculose en 2006 (données OMS)



- **83% des cas en Asie, Pacifique occidentale et Afrique subsaharienne**  
*Rapport OMS 2008*

# Estimation de l'incidence de la tuberculose en 2006



## Incidence estimée des 22 pays les plus touchés (7,3 millions de nouveaux cas)

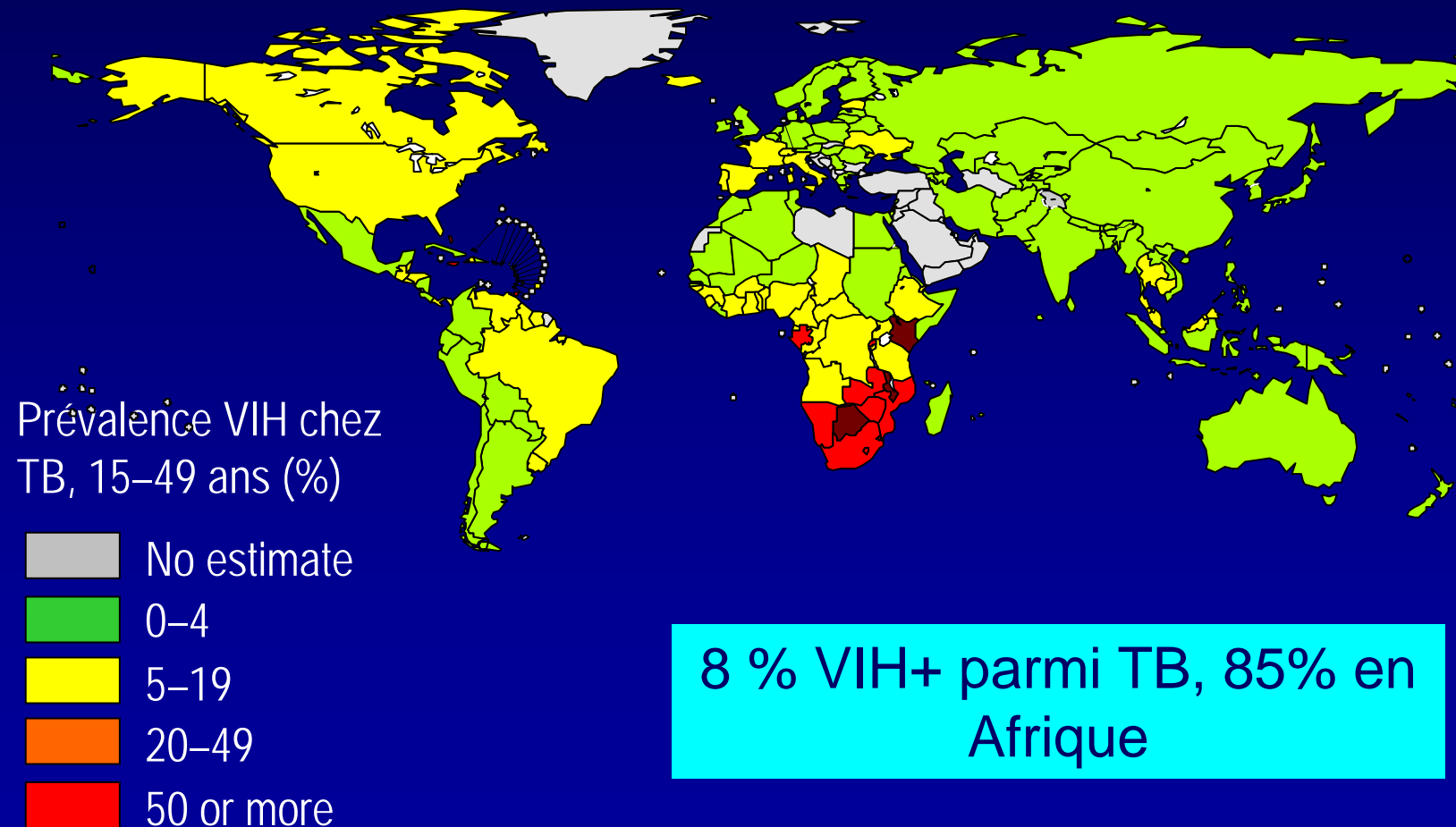
Inde	168
Bengladesh	225
Afghanistan	161
Pakistan	181
Chine	99
Indonésie	234
Philippines	287
Thaïlande	142
Birmanie	171
Cambodge	500
Vietnam	173

Brésil	50
--------	----

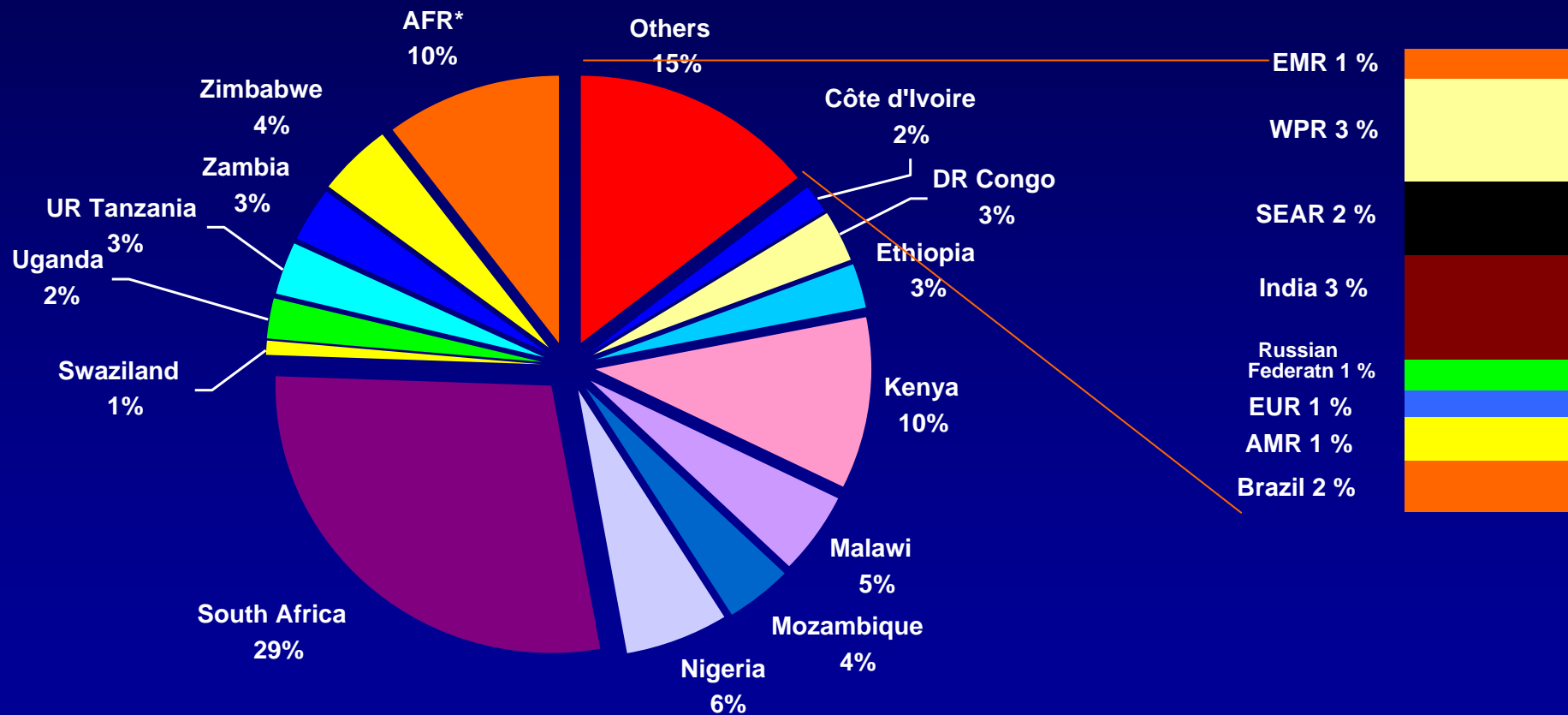
Afrique du Sud	940
Nigéria	311
Ethiopie	378
Congo démo.	392
Kenya	384
Tanzanie	312
Ouganda	355
Mozambique	443
Zimbabwe	557

Fédération Russe	107
------------------	-----

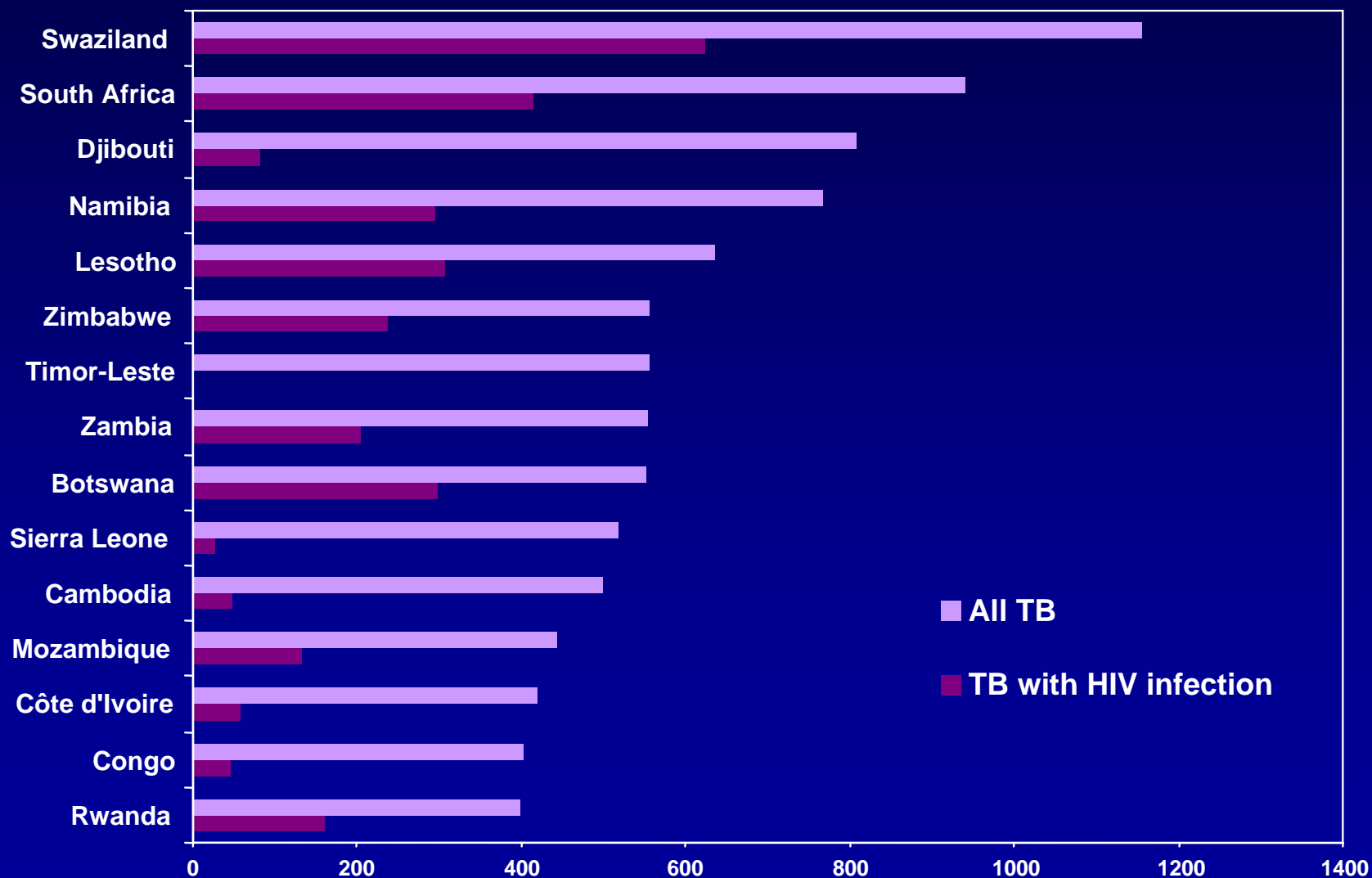
# Estimation de la prévalence de l'infection par VIH chez les nouveaux cas de tuberculose, 2006



# Distribution géographique des cas estimés de TB chez les VIH+, 2006



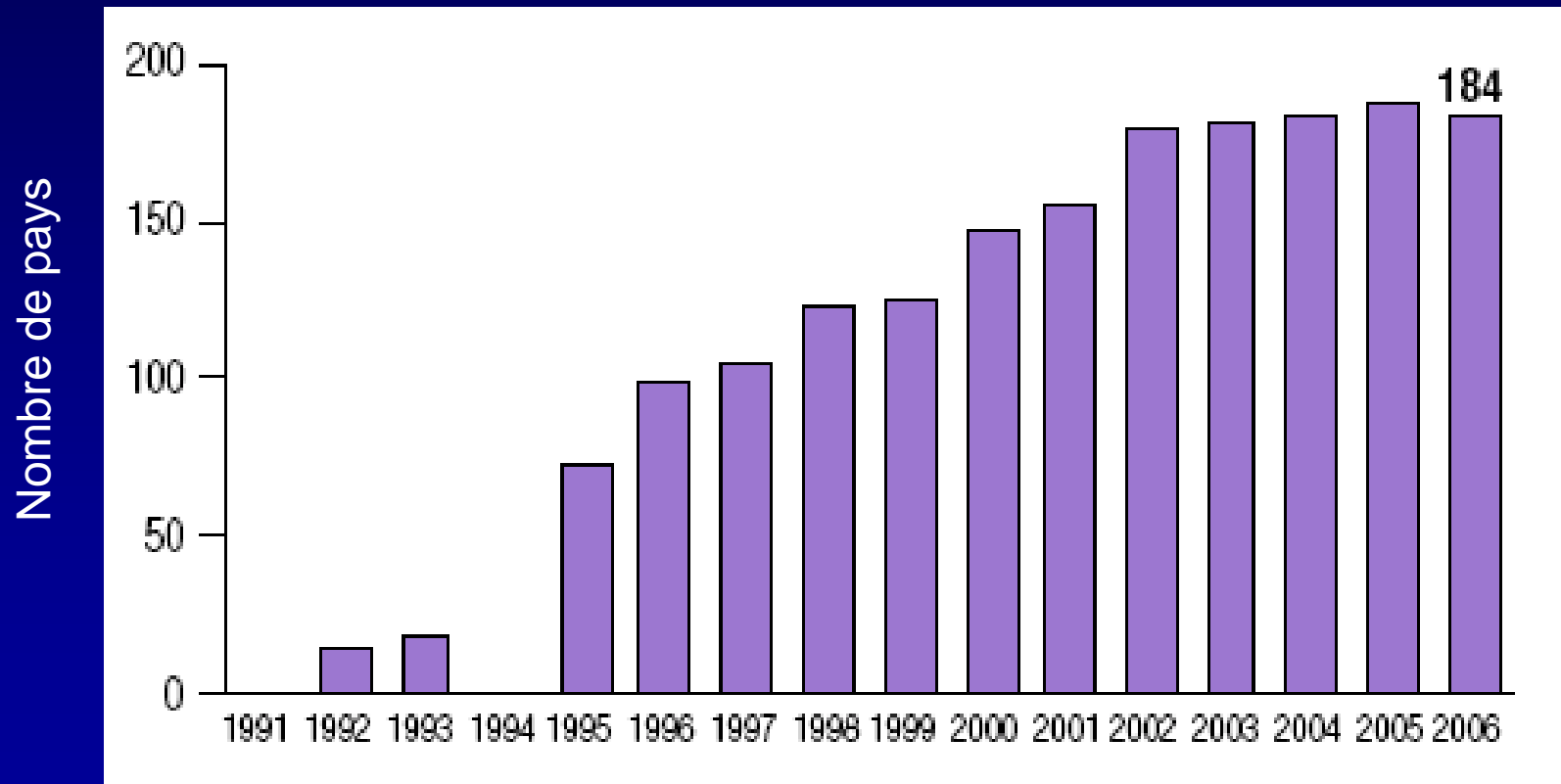
## 15 pays avec l'incidence estimée de TB la plus élevée et incidence des VIH+ parmi les cas de TB, 2006



# Stratégie DOTS

- **1) détection des cas (au moins 70 % des M+)**
- **2) traitement standardisé supervisé des M+ (au moins 85 %)**
- **3) approvisionnement en antituberculeux**
- **4) recueil des données pour évaluer**
- **5) engagement politique et financement accru et durable**

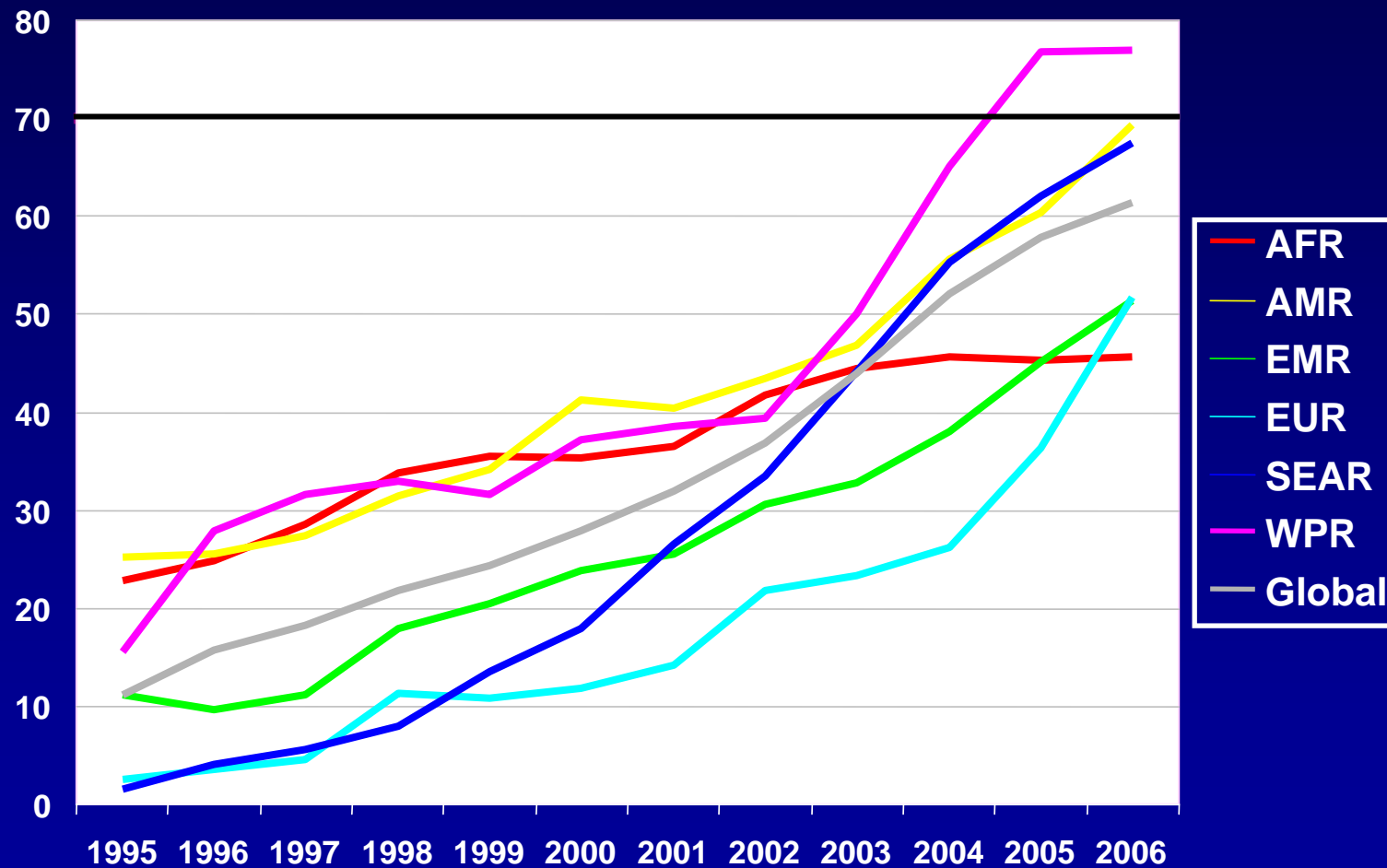
# Nombre de pays sous stratégie DOTS



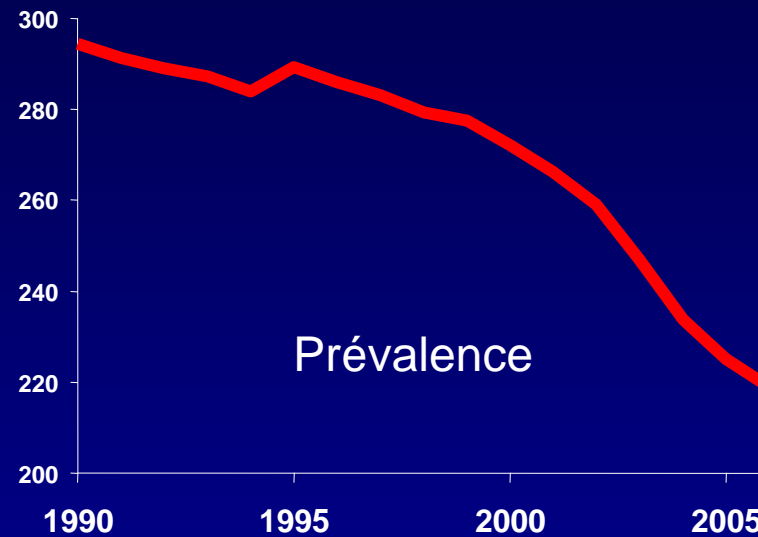
NB : 212 pays

*Rapport OMS 2008*

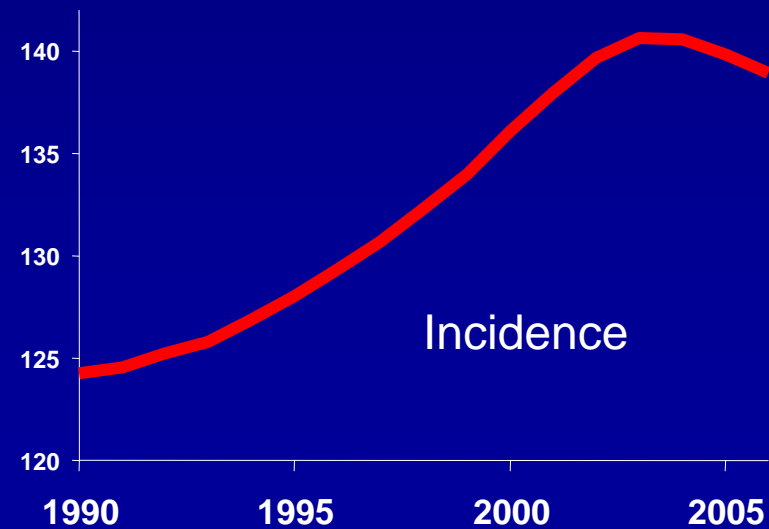
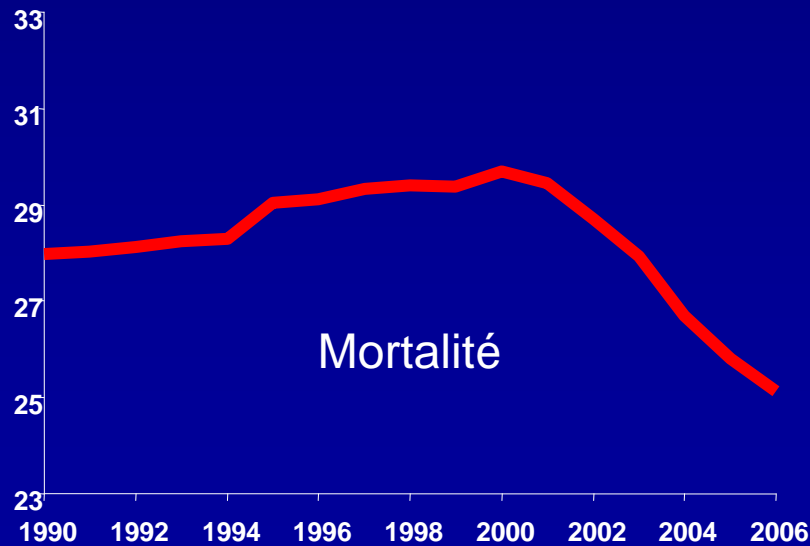
# Détection des M+ par la stratégie DOTS, par région OMS, 1995–2006



# Prévalence, mortalité et incidence estimées, 1990–2006

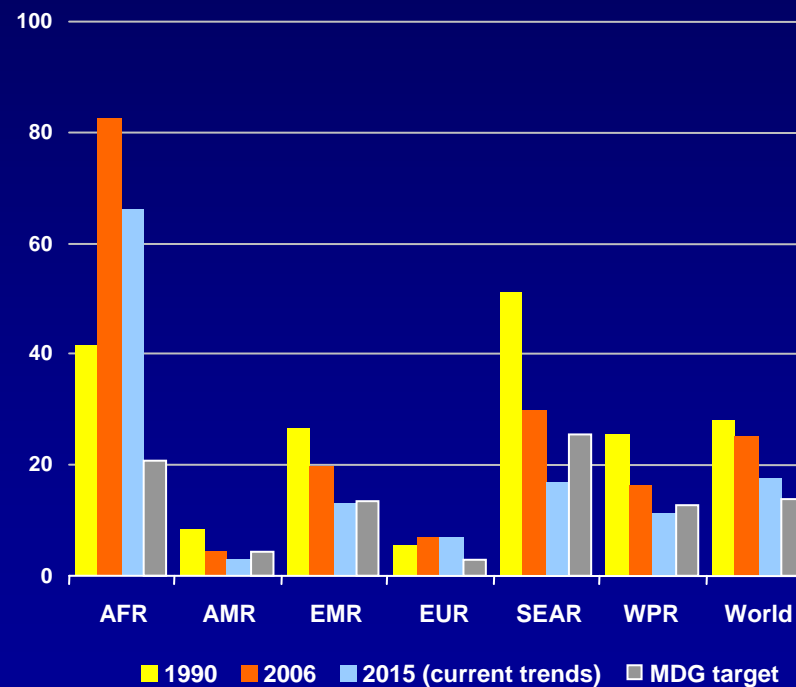
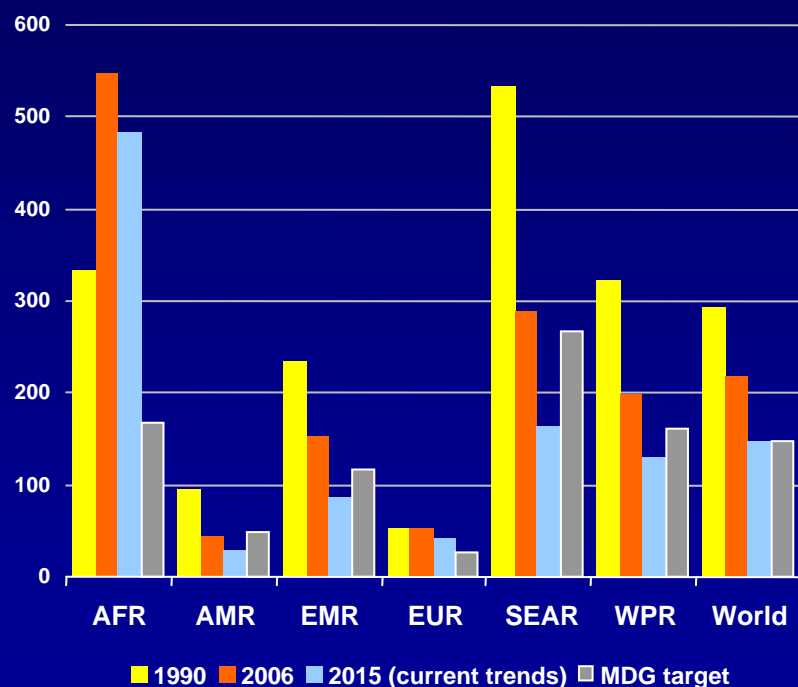


*Rapport OMS 2008*



# Prévalence estimée de la TB (a) et mortalité (b), par région OMS, comparées aux objectifs du millénaire pour le développement (MDG)

(a) TB prevalence rate per 100 000 population (b) TB death rate per 100 000 population



MDG : maîtriser TB et inverser la tendance d'ici 2015

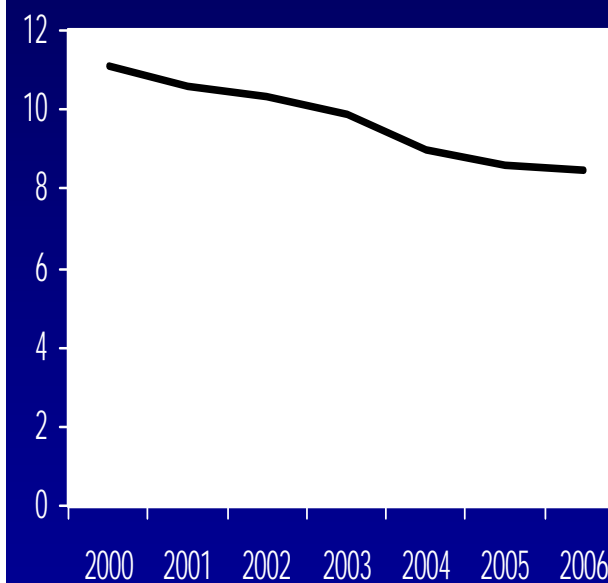
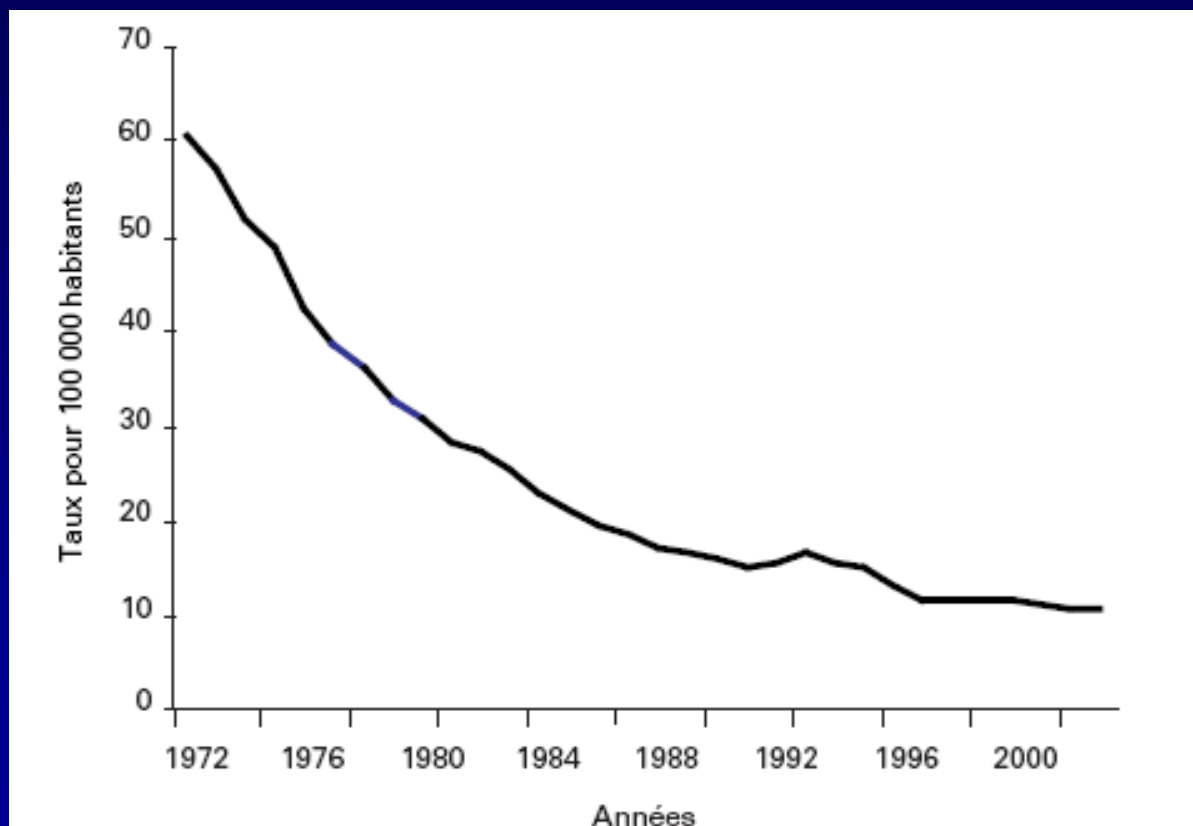
# Données euroTB, 2006

	Zones géographiques			Total (n=53)
	CEE et ouest (n=34)	Balkans (n=7)	Est (n=12)	
<b>Incidence</b>	17,4 / 10 <sup>5</sup>	28,1 / 10 <sup>5</sup>	110,3 / 10 <sup>5</sup>	47,7 / 10 <sup>5</sup>
<b>Etrangers</b>	20 %	1 %	0 %	4 %
<b>Age &gt; 64 ans (nationaux)</b>	20 %	15 %	7 %	10 %
<b>VIH+</b>	2,5 %	0,3%	1,9 %	2 %
<b>Mortalité</b>	0,7/ 10 <sup>5</sup>	3,3/10 <sup>5</sup>	22/10 <sup>5</sup>	0,8/ 10 <sup>5</sup>

Balkans : Albanie, Bosnie Herzegovine, Croatie, Macédoine, Monténégro, Serbie, Turquie

Est : Arménie, Azerbadjian, Bielo-russie, Georgie, Kazakhstan, Kyrgystan, Moldavie, Ukraine Féd. Russe, Tadjikistan, Turkmenistan, Ousbekistan.

## Taux d'incidence de la tuberculose déclarée, France métropolitaine, 1972-2003



**En 2006 : incidence = 8,5/100 000 h (5336 nouveaux cas)**

# Tuberculose en France

- **Disparités géographiques**

– Nord Pas de Calais	5,5*	(2005)
– Ile de France	17,3	(2006)
– Seine Saint Denis	32,6	(2006)
– Guyane	27,3	(2006)

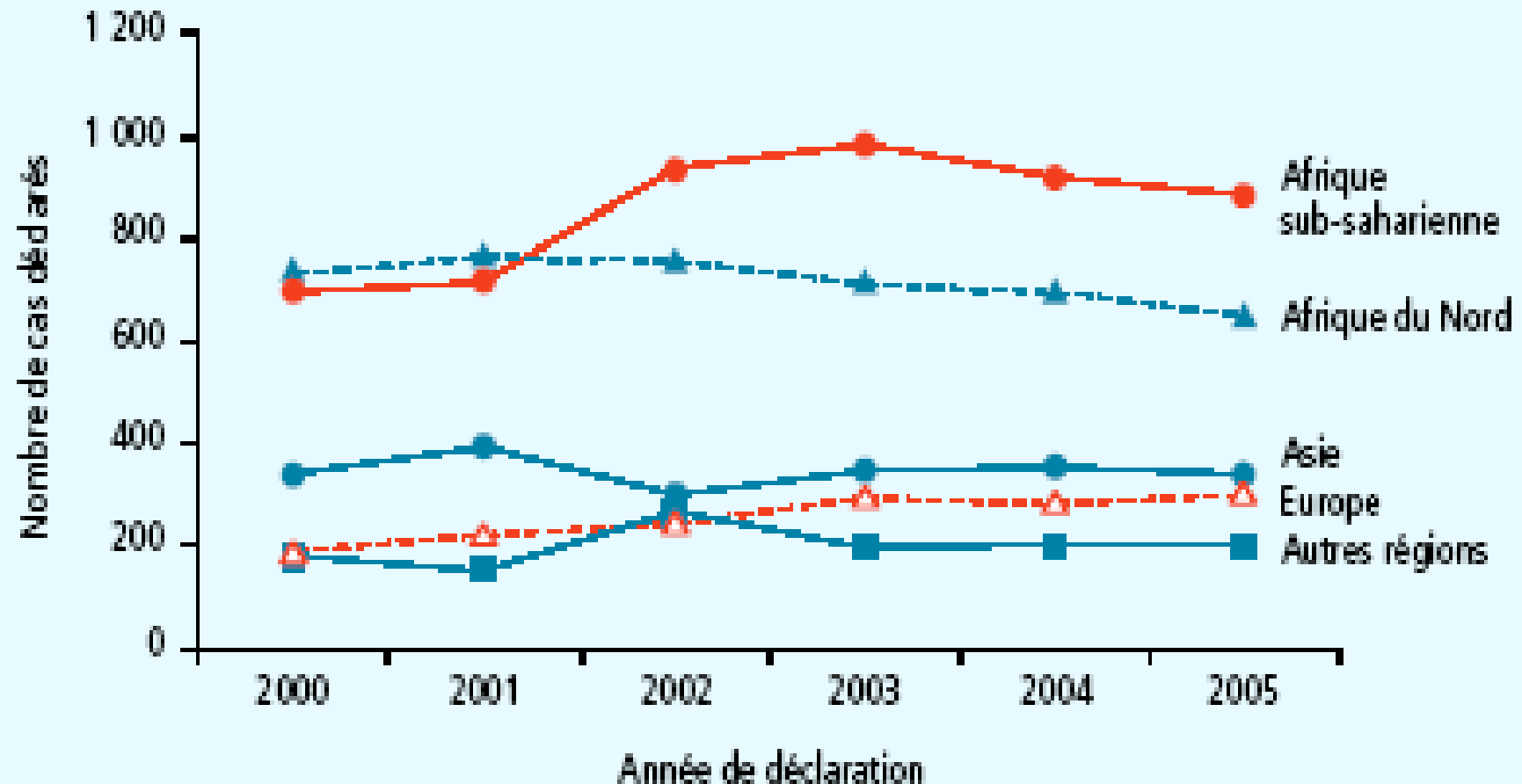
\* 100 000 h

# Tuberculose en France

Incidence né en France = 5/1000 000 vs 41,5/100 000 né à l'étranger

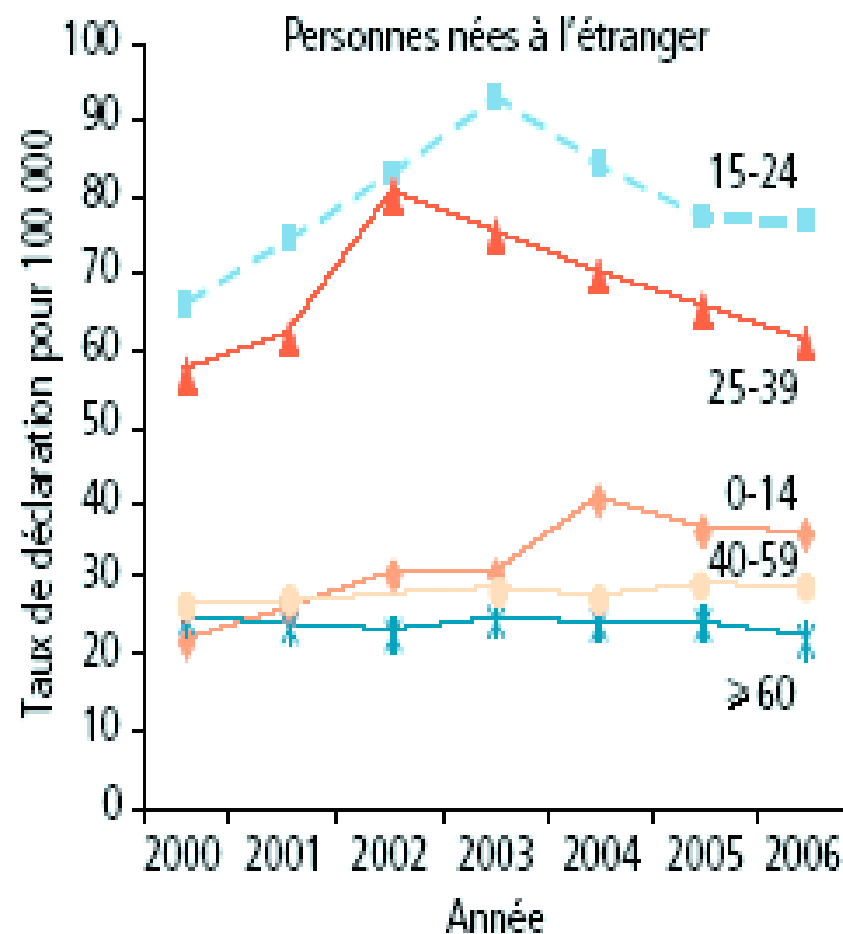
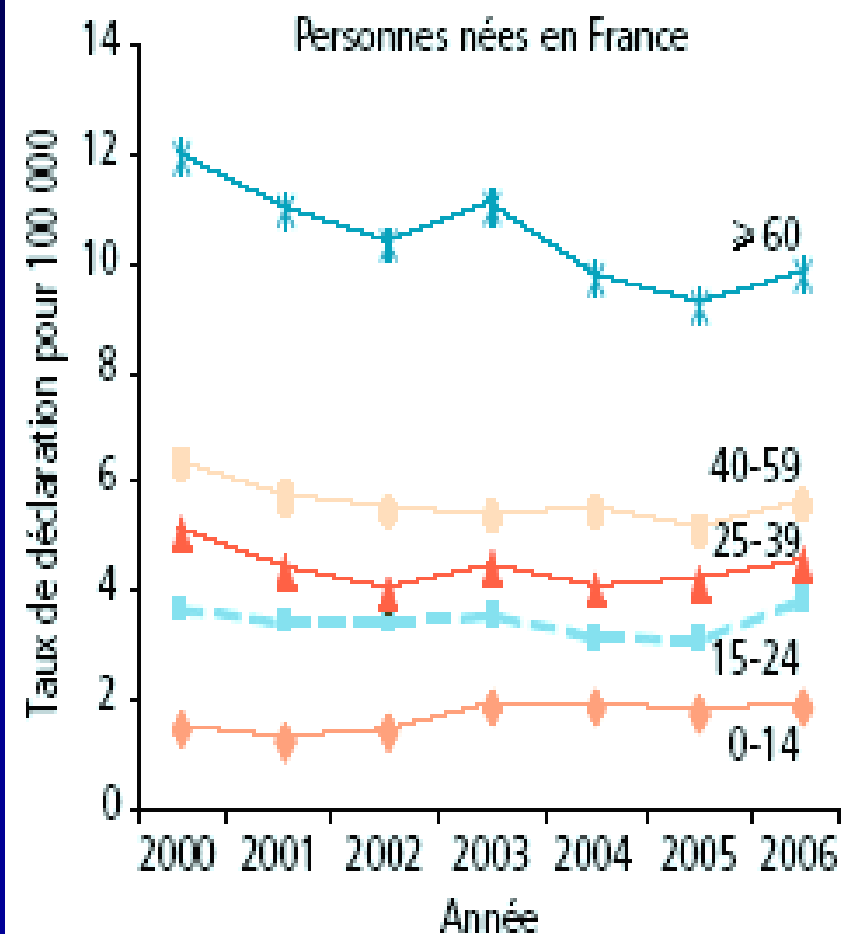
<b>Zone géographique</b>	<b>Incidence</b>
<b>Afrique subsaharienne</b>	<b>160/100 000</b>
<b>Asie</b>	<b>53,2/100 000</b>
<b>Afrique du Nord</b>	<b>13,7/100 000</b>
<b>France</b>	<b>5/100 000</b>

## Groupes à risque en France (1)



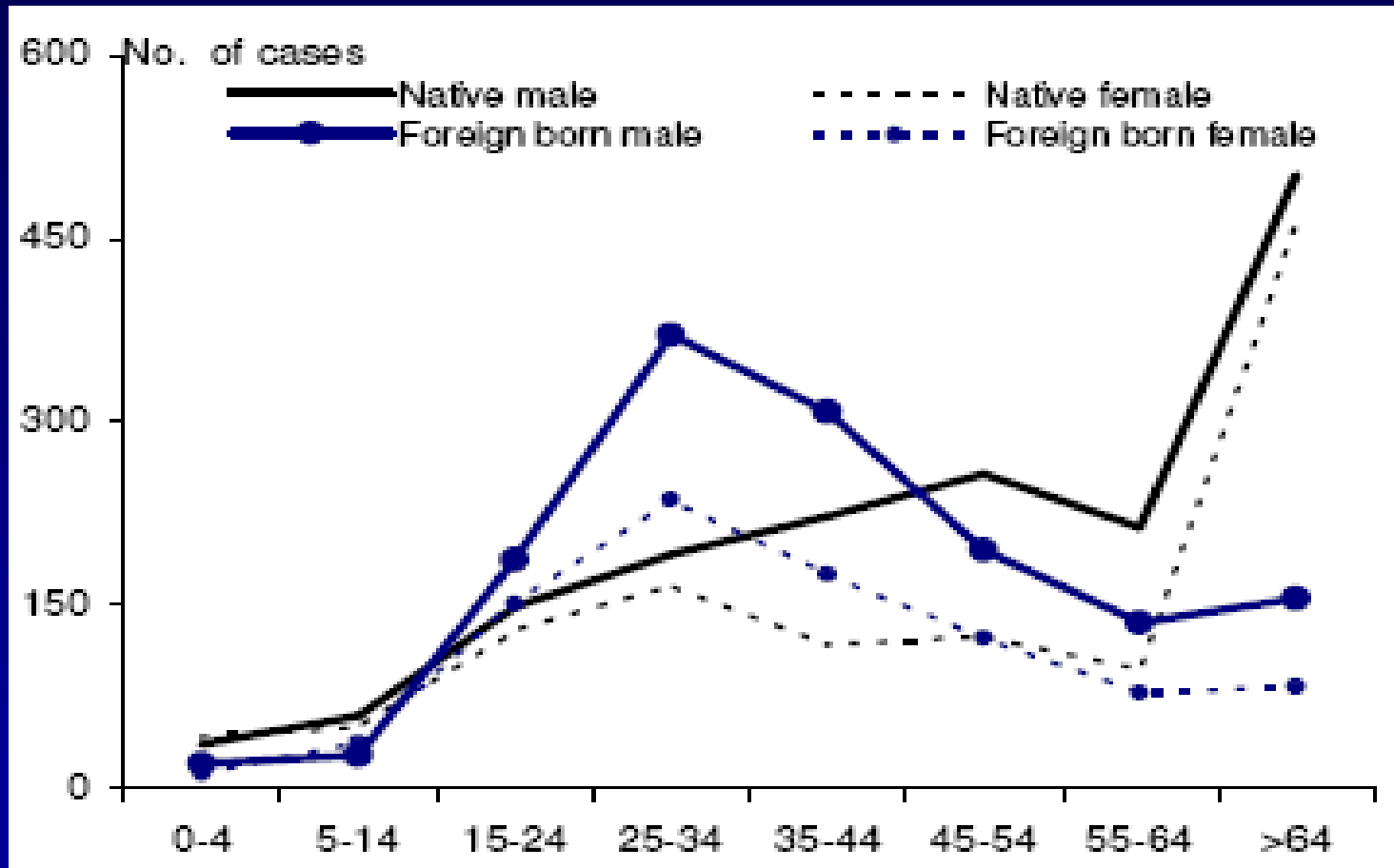
Nombre de cas de TB chez les personnes nées à l'étranger, France 2000-2005  
(BEH, 2007)

# Taux de déclaration de tuberculose par groupe d'âges et lieu de naissance, France métropolitaine (2000-2006)



Attention à l'échelle !!!!

# Cas de tuberculose en France par origine, sexe et âge en 2006



# Tuberculose en France

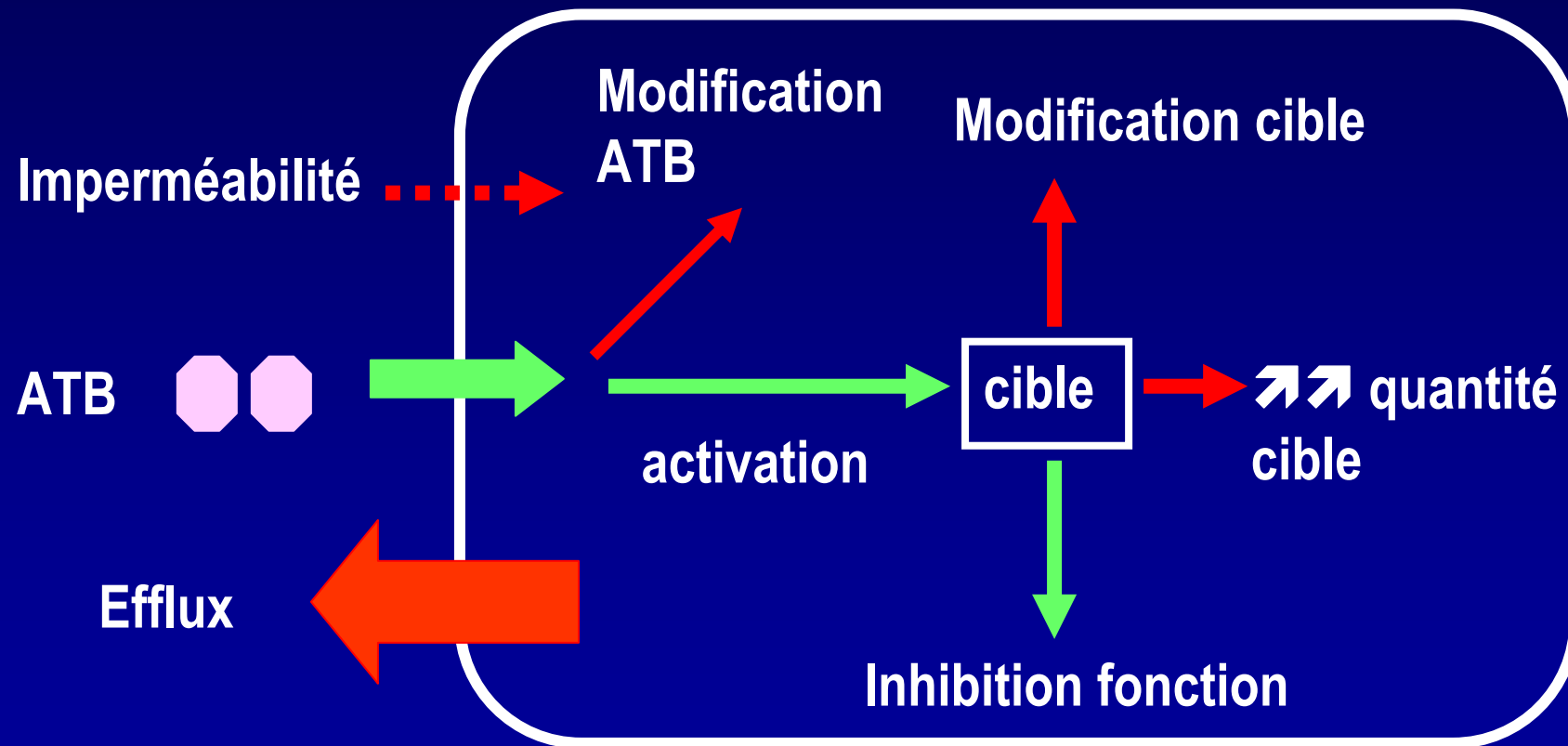
- **Caractéristiques cliniques**
  - **74 % TB pulmonaire isolée ou mixte**
  - **26 % TB extra pulmonaire stricte**
    - **28 % forme ganglionnaire pulmonaire ou pleurale**
    - **1,9 % méningite (98 cas dont 45 associés à une forma pulmonaire)**

**Résistance acquise de *M. tuberculosis***

# Définitions (1)

- **Résistance naturelle**
  - Caractéristique de l'espèce
- **Résistance acquise**
  - Aux antibiotiques naturellement actifs par sélection de mutants résistants

# Mécanismes de résistance : généralités



# Résistance naturelle de *M. tuberculosis*

- **Nombreux antibiotiques**
  - $\beta$ -lactamines, macrolides, cyclines, glycopeptides
  - Imperméabilité de la paroi
  - Enzymes : type  $\beta$ -lactamase classe A (pénicillinase)
  - Efflux : Major Facilitator Superfamily,
    - Tap, P55, pompe à protons de la famille MFS → résistance cyclines? SM
    - LrfA pompe à efflux quinolones ???
    - Rôle en clinique ????

**Résistance acquise de *M. tuberculosis***

# Historique

- **Streptomycine : 1948**
- **Isoniazide : 1963**
- **Rifampicine : 1972**
- **Quinolones : 1985**

# Quelques définitions

- **Résistance primaire**
  - Observée chez des malades sans ATCD de traitement antituberculeux
  - Transmission interhumaine de bacilles résistants
  - Reflet de la prévalence des sources d'infection à bacilles résistants
- **Résistance secondaire**
  - Sélection de mutants résistants durant un traitement mal conduit
  - Reflet de l'inadéquation de la prise en charge thérapeutique
- **Multirésistance (MDR-TB)**
  - Résistance aux 2 antituberculeux majeurs : RMP et INH
- **Ultrarésistance (XDR-TB)**
  - Résistance RMP et INH et FQ et au moins un ATB injectable (amikacine, kanamycine, capréomycine)

# Facteurs général d'acquisition de la résistance

- Toujours origine chromosomique

## 2 mécanismes de résistance

Mutation du gène codant la cible

Mutation du gène codant l'enzyme activatrice

Diminution de l'affinité de la cible  
RMP, INH, EMB, aminosides, ETH,  
quinolones

Pas d'activation de l'antibiotique  
INH, PZA, et ETH

# Récapitulatifs des mutations

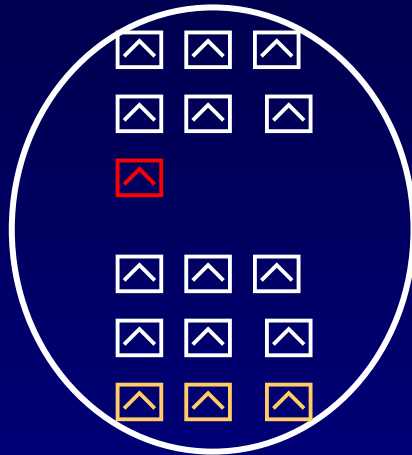
<b>Antibiotiques</b>	<b>% de souches R avec mutation</b>
<b>Isoniazide</b>	<b>85</b>
<b>Rifampicine</b>	<b>95</b>
<b>Pyrazinamide</b>	<b>80</b>
<b>Streptomycine</b>	<b>70</b>
<b>Amikacine/kanamycine</b>	<b>50</b>
<b>Fluoroquinolones</b>	<b>95</b>
<b>Thioamides</b>	<b>75</b>

# Conditions à la sélection de mutants chromosomiques

- Population bacillaire abondante : caverne  $\approx 10^8$  bacilles
- Monothérapie
  - Erreurs les plus fréquentes
    - Addition d'un seul ATB à une polychimiothérapie inefficace
    - Absence d'interrogatoire pour connaître ATCD de traitement
    - Absence de surveillance thérapeutique des malades

**Association d'antibiotiques = règle absolue**

## Sélection de mutants résistants



Caverne  $10^8$  bacilles

Fréquence de mutation **RMP** =  $10^{-7}$  donc 10 bacilles d'emblée résistants

Fréquence de mutation **INH** =  $10^{-6}$  donc 100 bacilles d'emblée résistants

Mutations indépendantes donc probabilité résistance à INH et RMP =  $10^{-6} \times 10^{-7}$  soit  **$10^{-13}$**  donc dans une caverne  $10^{-13} \times 10^8$  bacilles (1/100000) résistants aux 2 ATB

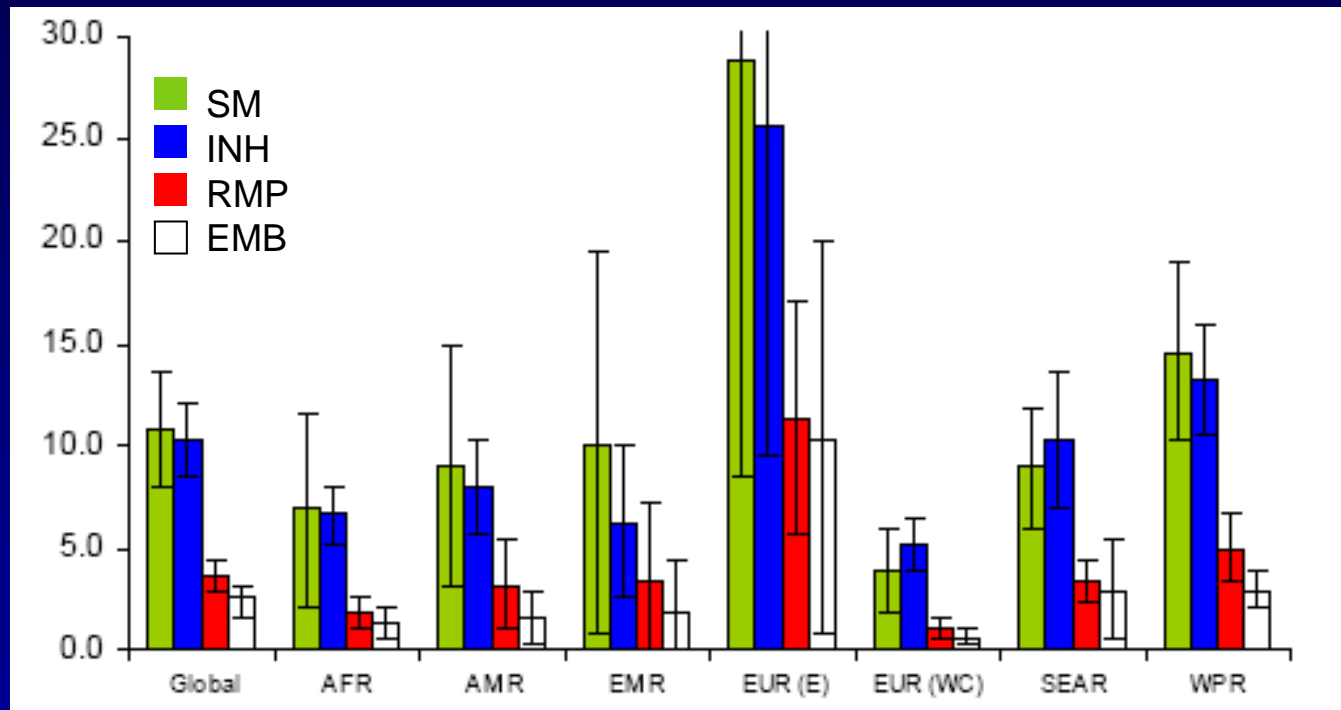
# Taux moyen de résistance aux antituberculeux 1994-2007

<b>Antécédents de traitement</b>	<b>Au moins 1 ATB</b>	<b>INH</b>	<b>RMP</b>	<b>SM</b>	<b>EMB</b>
<b>non</b>	<b>17</b>	<b>10,3</b>	<b>3,7</b>	<b>10,9</b>	<b>2,5</b>
<b>oui</b>	<b>35</b>	<b>27,7</b>	<b>17,5</b>	<b>20,1</b>	<b>10,3</b>
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>13,3</b>	<b>6,3</b>	<b>12,6</b>	<b>3,9</b>

*OMS rapport N°4*

114 pays, 138 services

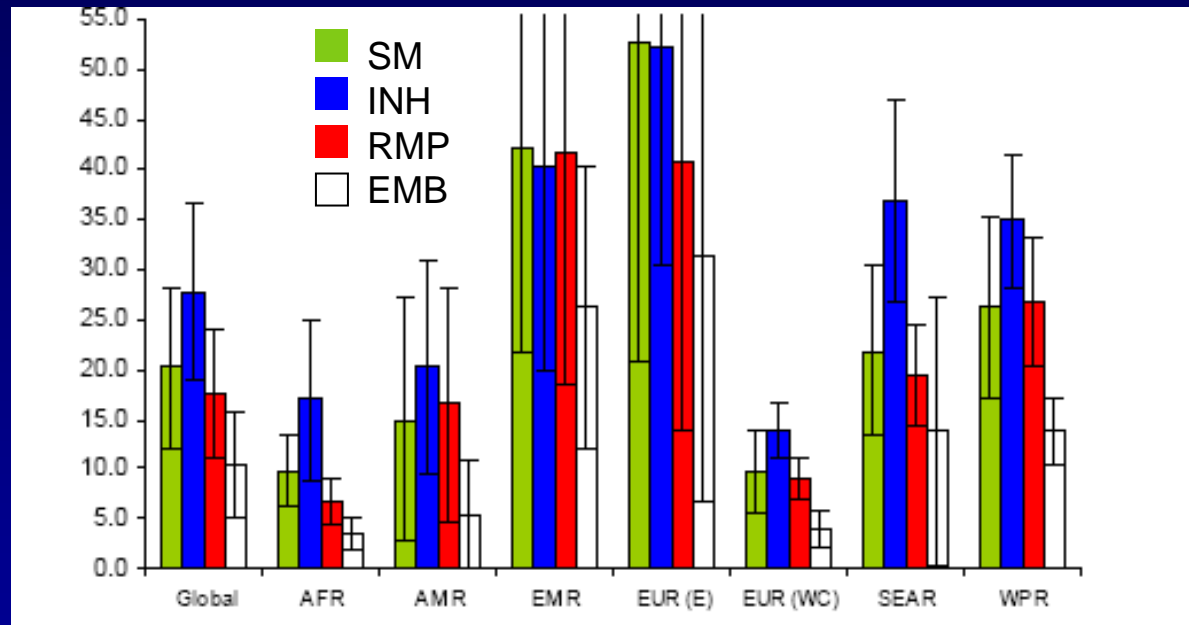
# Résistance aux antituberculeux parmi les nouveaux cas, par région OMS (1994-2007)



Rapport OMS surveillance 2002-2007 = 81 pays et 2 régions administratives de Chine = 91577 malades

*OMS rapport N°4*

# Résistance aux antituberculeux parmi les cas déjà traités, par région OMS (1994-2007)

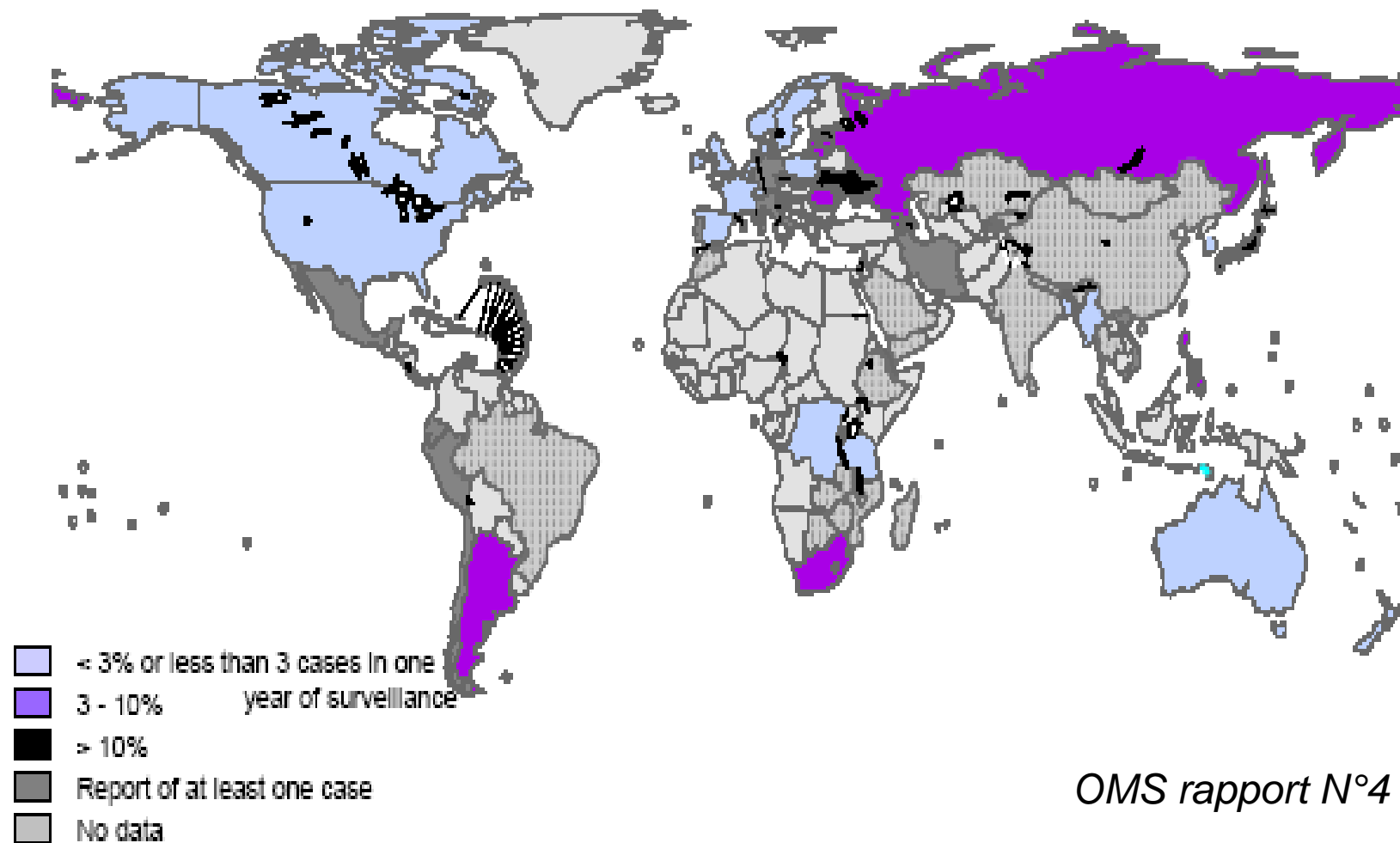


Rapport OMS surveillance 2002-2007 : 81 pays et 2 régions administratives de Chine = 91577 malades

# Taux moyen de TBMR 1994-2007

	Nouveaux cas	Déjà traités	Total
AFR (21)	1,5	5,8	2,2
AMR (19)	2,2	13,2	4,0
EMR (7)	2,0	35,3	5,4
EUR est (13)	10	37,7	22,6
EUR (27)	0,9	7,7	1,5
SEAR (6)	2,8	18,8	6,3
WPR (12)	3,9	21,6	6,7
TOTAL	2,9	15,3	5,3

# Proportion de TB-XDR parmi TBMR, 2002-2007



## Proportion de TB-XDR notifiée entre 2002-2007

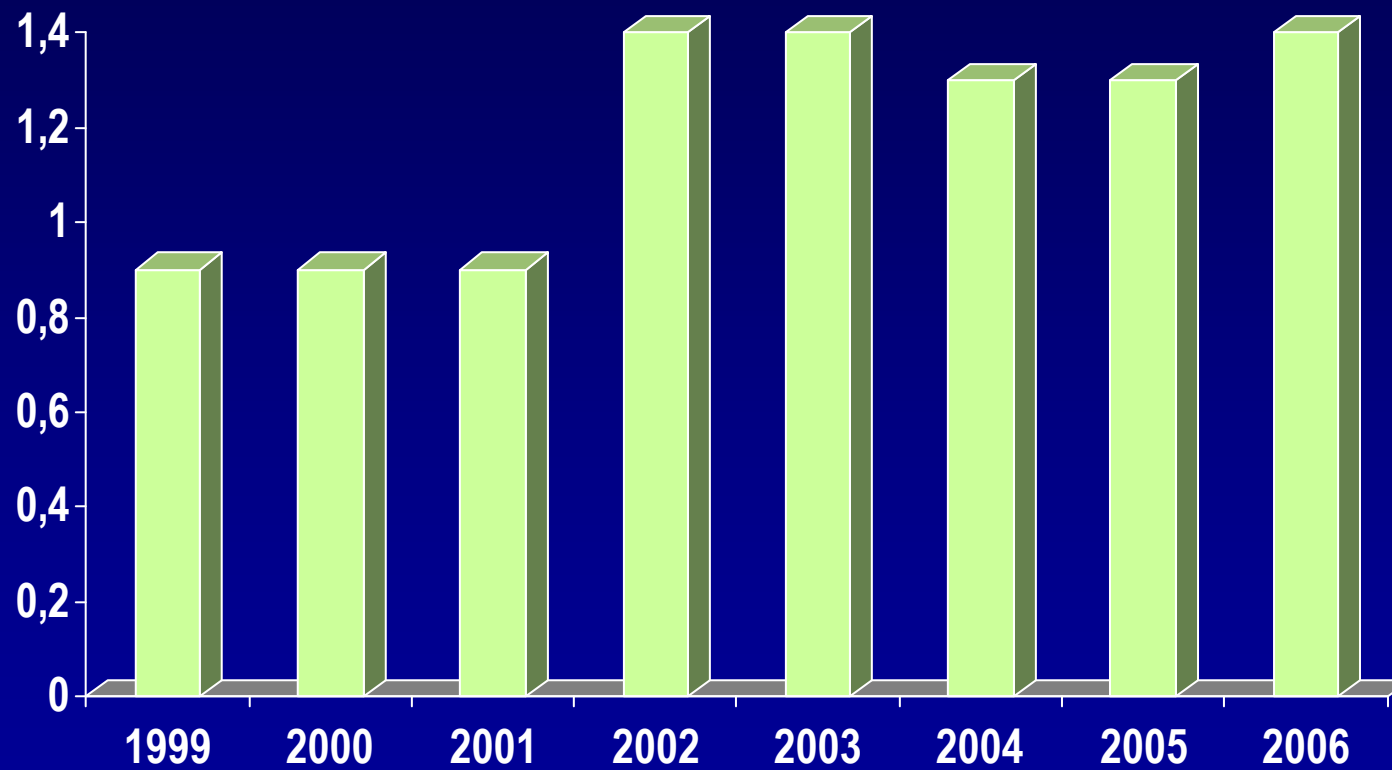
	Nombre de MDR	Nombre MDR testées	% XDR
Japon	60	55	30,9
Estonie	248	245	23,7
Lettonie	712	688	7,7
Lituanie	656	173	14,5
Hong Kong	41	41	14,6
Tchéquie	38	25	20
USA	925	601	3
Royaume-unis	174	62	0
France	152	149	0,7

## Prévalence de la résistance du bacille tuberculeux en France, 2006 (groupe AZAY)

Antécédents de traitement	Résistance à	
	au moins un antibiotique*	RMP+INH
1254	6,3	1,4
110	14,6	10

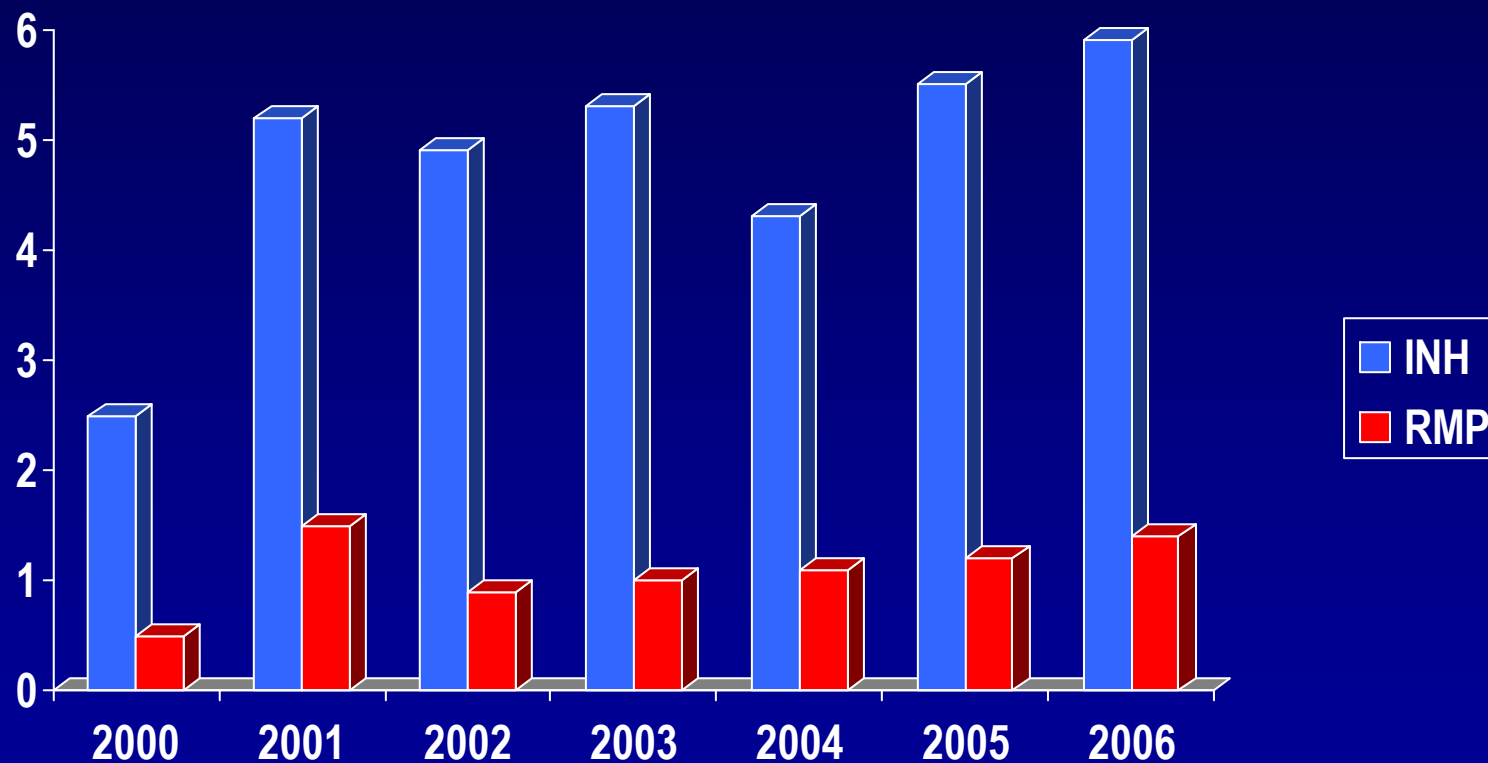
\* Streptomycine, rifampicine (RMP), isoniazide (INH) et éthambutol

# Proportion de TBMR en France



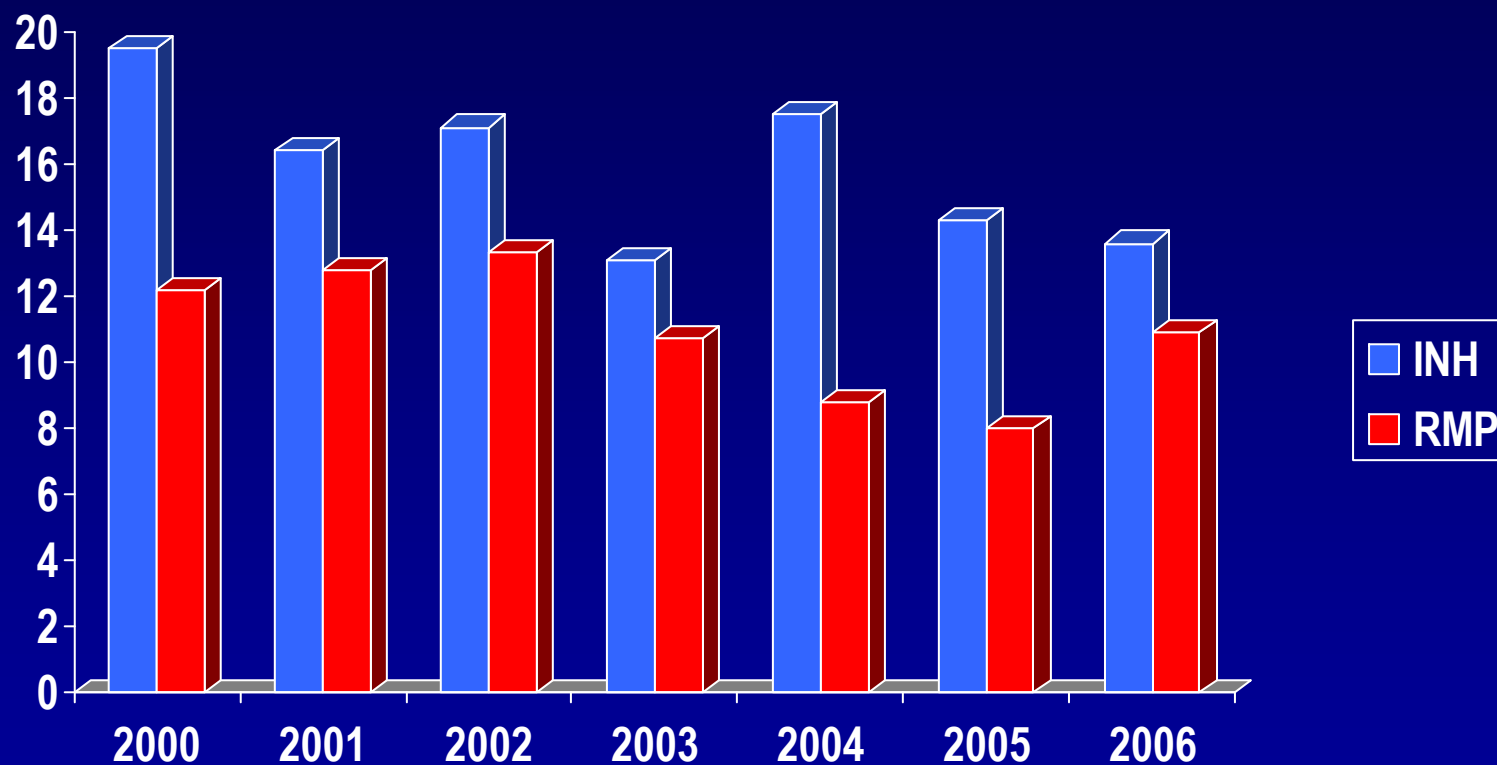
*Réseau AZAY*

# Evolution de la résistance chez les nouveaux cas



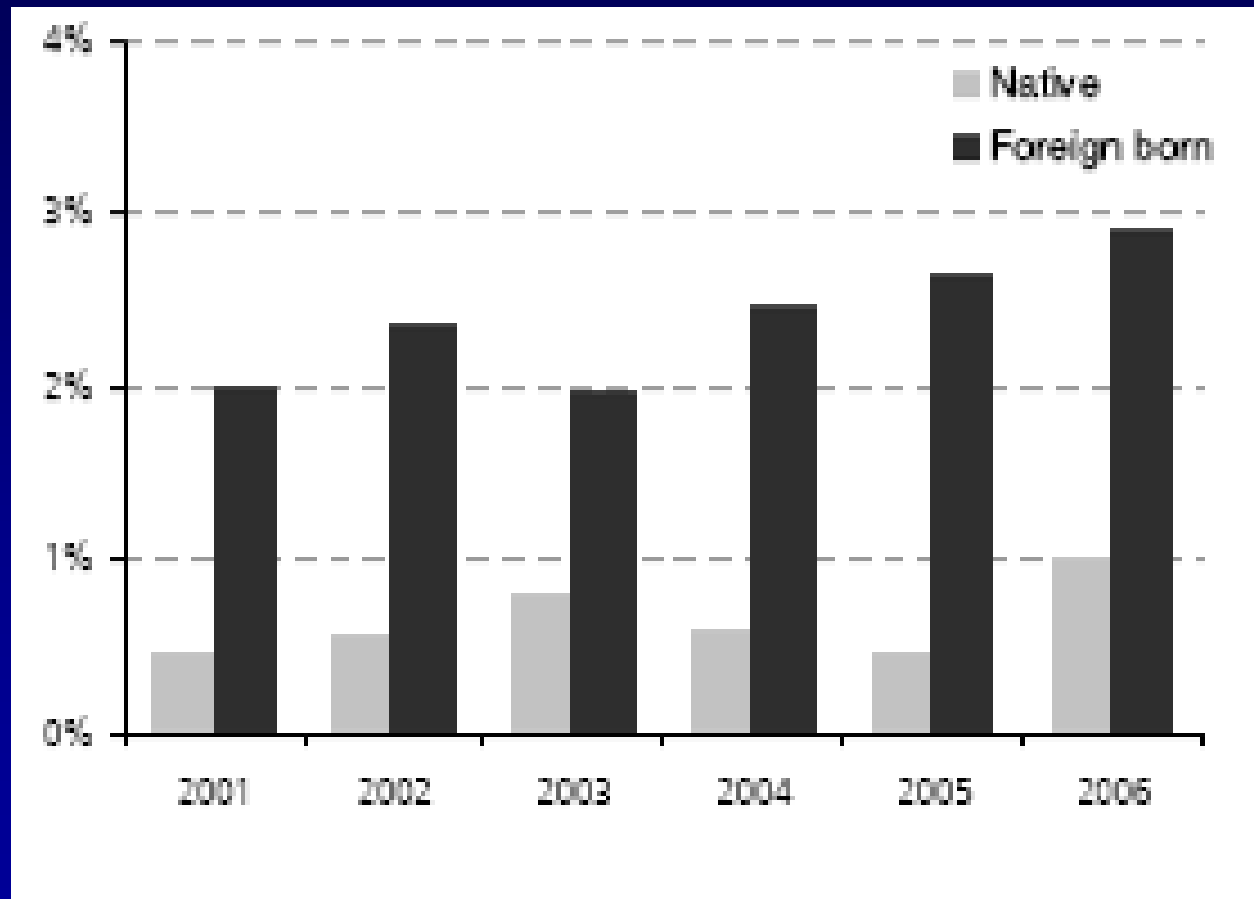
*Réseau AZAY*

## Evolution de la résistance chez les malades ayant déjà été traités



*Réseau AZAY*

# Cas de TBMR en France selon l'origine des patients



# Conclusions

- **Disparités géographiques**
  - **pays industrialisés → épidémie globalement maîtrisée et faible prévalence de la résistance mais, attention groupes à risque**
  - **pays en voie de développement et Europe de l'Est → épidémie non maîtrisée (Afrique) et forte prévalence de la résistance (Europe de l'Est) :**
    - **coinfection VIH : 10 millions de coinfectés dont 9 millions en Asie et en Afrique.**
    - **manque de ressources, insuffisance des programmes nationaux, approvisionnement irrégulier des antibiotiques...**

# Stratégie halte à la tuberculose

- **Poursuivre l'extension d'une stratégie DOTS de qualité et son amélioration**
  - 184 pays = 99 % des cas de TB et 93 % de la population mondiale en 2006
    - 4,9 millions de cas notifiés par DOTS sur les 5,1 millions de nouveaux cas
- **Lutter contre la coinfection VIH-TB**
  - Dépistage VIH chez TB, traitement antiviral
- **Lutter contre la TBMR**
  - Un peu plus de la moitié des cas en Europe
- **Renforcer les systèmes de santé**
- **Impliquer tous les soignants**
- **Développer des réseaux**
- **Favoriser et promouvoir la recherche (nouveaux diagnostics, nouveaux antituberculeux, nouveaux vaccins)**