



# BEH

Résultats de la surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en 1994 : p. 33.  
Ecole d'été de Santé publique : p. 35.

REN°LE 8/1996

07 MARS 1996 20 février 1996

Centre Européen

## SURVEILLANCE

### RÉSULTATS DE LA SURVEILLANCE DE LA TUBERCULOSE À BACILLES MULTIRÉSISTANTS EN 1994

V. SCHWOEBEL\*, A.-C. de BENOIST\*, B. DECLUDT\*, S. HAEGHEBAERT\*, V. VINCENT\*\*, G. TORREA\*\*, C. PERRONNE\*\*, J. GROSSET\* et les chefs de laboratoires de bactériologie correspondants du Centre national de référence pour la surveillance de la tuberculose et des infections à mycobactéries atypiques

#### 1. INTRODUCTION

Depuis 1992, le Centre national de référence pour la surveillance de la tuberculose et des infections à mycobactéries atypiques (C.N.R.S.T.) conduit, avec le réseau des principaux laboratoires de bactériologie de France, la surveillance de la tuberculose à bacilles résistant à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine, dits multirésistants. Celle-ci a pour objet de préciser les caractéristiques des malades qui en sont porteurs, de déterminer la prévalence de la multirésistance en France, d'en suivre l'évolution annuelle et de suggérer les actions à entreprendre pour en réduire l'importance. Depuis 1993, un typage génomique des souches multirésistantes isolées est effectué par le Centre national de référence des mycobactéries (C.N.R.M.) afin de détecter une éventuelle transmission interhumaine de ces souches. Les résultats de la surveillance durant la troisième année consécutive sont présentés ci-dessous.

#### 2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

La surveillance a été conduite, comme celles de 1992 [1] et 1993 [2], par questionnaire postal adressé aux 360 laboratoires du réseau du C.N.R.S.T. Ces laboratoires, répartis sur tout le territoire français (y compris les D.O.M.), couvrent tous les centres hospitaliers régionaux et universitaires (C.H.R.-C.H.U.), tous les centres hospitaliers généraux (C.H.G.), plusieurs grands laboratoires privés, les instituts Pasteur et le Service de santé des Armées. Le but du questionnaire était d'identifier le nombre des cas pour lesquels au moins une souche de bacilles tuberculeux avait été isolée d'un prélèvement effectué en 1994 et, parmi ces cas, ceux qui étaient porteurs d'une souche résistante au moins à l'isoniazide et à la rifampicine. Il était aussi

prévu de recueillir des précisions d'ordres bactériologique, clinique et thérapeutique sur les malades à bacilles multirésistants.

On a considéré qu'il s'agissait d'une résistance primaire si, lors du premier isolement de bacilles multirésistants le malade n'avait jamais été traité auparavant ou traité depuis moins d'un mois par des antibiotiques antituberculeux, et d'une résistance secondaire, si le malade avait été traité pendant un mois ou plus.

Le typage des souches de *M. tuberculosis* par la méthode R.F.L.P. a permis de déterminer les profils génomiques de distribution des bandes d'IS 6110 de chacune des souches et de les comparer [3]. Ceux-ci ont été considérés comme similaires, et donc les souches correspondantes comme pouvant avoir une origine commune, lorsque la distribution des bandes était rigoureusement identique pour les souches contenant 5 bandes ou moins, ou qu'elle ne différait pas de plus de 2 bandes pour les souches contenant plus de 5 bandes.

L'ensemble des données bactériologiques, cliniques et thérapeutiques a été saisi sur Episurv (Épicentre) et analysé sur Epi-Info (CDC Atlanta/O.M.S.).

#### 3. RÉSULTATS

##### 3.1. Prévalence de la multirésistance

Parmi les 360 laboratoires correspondants du C.N.R.S.T., 356 ont répondu, soit un taux global de réponses de 99%. Le taux de réponses a été de 100% pour les laboratoires des C.H.R.-C.H.U. et de 99% pour ceux des C.H.G. Le nombre total des malades pour lesquels au moins une souche de bacilles tuberculeux a été isolée en 1994 est de 7 752, dont 3 106 (36%) en Île-de-France (tabl. 1).

Tableau 1. - Prévalence de la tuberculose à bacilles multirésistants déclarée de 1992 à 1994 par région où a été effectuée la culture

Régions	Nombre de cas avec multirésistance/ Nombre total de cas de tuberculose à culture positive			Prévalence (%) de la multirésistance parmi les cas de tuberculose à culture positive (I.C.* 95%)		
	1992	1993	1994	1992	1993	1994
Île-de-France . . . . .	18/3 050	14/3 225	20/3 106	0,6 [0,3-0,9]	0,4 [0,2-0,7]	0,7 [0,4-1,0]
Rhône - Alpes . . . . .	5/769	2/780	1/666	0,6 [0,2-1,5]	0,2 [0,0-0,8]	0,1 [0,0-0,4]
Provence - Alpes - Côte d'Azur . . . . .	2/660	9/618	9/587	0,3 [0,0-1,0]	1,4 [0,7-2,6]	1,5 [0,7-2,8]
Midi - Pyrénées . . . . .	0/517	0/455	3/344	0,0 [0,0-0,7]	0,0 [0,0-0,6]	0,9 [0,1-2,5]
Bretagne . . . . .	1/321	0/395	0/317	0,3 [0,0-1,8]	0,0 [0,0-0,7]	0,0 [0,0-1,1]
Nord - Pas-de-Calais . . . . .	5/389	3/345	6/371	2,3 [0,4-2,9]	0,8 [0,2-2,6]	1,6 [0,5-3,4]
Aquitaine . . . . .	0/193	0/309	1/264	0,0 [0,0-1,9]	0,0 [0,0-0,9]	0,4 [0,0-2,0]
Haute-Normandie . . . . .	5/336	3/297	2/286	1,5 [0,4-3,4]	1,0 [0,2-2,7]	0,7 [0,0-2,5]
Languedoc - Roussillon . . . . .	1/232	1/256	2/190	0,4 [0,0-2,2]	0,4 [0,0-0,9]	1,0 [0,1-3,7]
Pays de la Loire . . . . .	1/277	2/241	0/192	0,4 [0,0-1,8]	0,8 [0,1-2,7]	0,0 [0,0-1,9]
France outre-mer . . . . .	2/226	2/219	8/213	0,9 [0,1-2,9]	0,9 [0,1-2,9]	3,7 [1,6-7,2]
Centre . . . . .	2/225	0/205	0/173	0,9 [0,1-2,9]	0,0 [0,0-1,4]	0,0 [0,0-2,1]
Basse-Normandie . . . . .	0/140	1/180	0/111	0,0 [0,0-2,6]	0,5 [0,0-2,7]	0,0 [0,0-3,2]
Lorraine . . . . .	0/190	0/177	0/144	0,0 [0,0-1,9]	0,0 [0,0-1,6]	0,0 [0,0-2,5]
Alsace . . . . .	0/194	1/157	0/151	0,0 [0,0-1,9]	0,6 [0,0-3,1]	0,0 [0,0-2,4]
Picardie . . . . .	1/133	0/126	0/121	0,8 [0,0-4,2]	0,0 [0,0-2,3]	0,0 [0,0-3,0]
Poitou - Charentes . . . . .	0/143	0/125	0/107	0,0 [0,0-2,6]	0,0 [0,0-2,3]	0,0 [0,0-3,3]
Champagne - Ardenne . . . . .	0/103	0/106	0/90	0,0 [0,0-3,6]	0,0 [0,0-2,7]	0,0 [0,0-4,0]
Bourgogne . . . . .	1/130	0/92	0/92	0,8 [0,0-4,2]	0,0 [0,0-3,2]	0,0 [0,0-3,9]
Auvergne . . . . .	0/102	0/81	1/96	0,0 [0,0-3,6]	0,0 [0,0-3,66]	1,0 [0,0-5,6]
Franche-Comté . . . . .	2/90	1/77	3/76	2,2 [0,3-7,8]	1,3 [0,0-6,2]	3,9 [0,8-11,1]
Limousin . . . . .	2/97	1/62	1/49	2,1 [0,3-7,3]	1,6 [0,0-7,6]	2,0 [0,0-10,8]
Corse . . . . .	0/12	0/11	1/6	0,0 [0,0-26,5]	0,0 [0,0-23,8]	16,7 [0,4-64,1]
<b>Total des cas déclarés par les laboratoires . . . . .</b>	<b>48/8 527</b>	<b>40/8 539</b>	<b>58/7 752</b>	<b>0,6 [0,4-0,7]</b>	<b>0,5 [0,3-0,6]</b>	<b>0,7 [0,5-0,9]</b>

[I.C.] = intervalle de confiance.

\* Centre national de référence pour la surveillance de la tuberculose et des infections à mycobactéries atypiques (C.N.R.S.T.), laboratoire de bactériologie-virologie, faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, 75634 Paris cedex 13.

\*\* Centre national de référence des mycobactéries (C.N.R.M.), Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15.

En tout, 67 déclarations de cas de tuberculose avec bacilles multirésistants ont été reçues par le C.N.R.S.T. Parmi elles, 9 ont été secondairement écartées : 4 correspondant à de probables contaminations de laboratoire (cf. § 3.3), 1 en double et 4 ne répondant pas aux critères d'inclusion : 2 fois parce que les bacilles tuberculeux n'étaient pas multirésistants, 1 fois parce qu'il s'agissait de *Mycobacterium xenopi* et 1 fois parce que le malade n'était jamais venu en France. Au total, le nombre de cas de tuberculose multirésistante en France en 1994 est donc de 58, soit un taux de prévalence de 0,7% [I.C. à 95% : 0,5-0,9] (tabl. 1), non significativement différent de celui des années précédentes : 0,6% [0,3-0,9] en 1992 et 0,5% [0,3-0,6] en 1993 (Khi 2 de tendance  $p = 0,1$ ). Les souches de *M. tuberculosis* correspondantes ont été isolées 25 fois dans un laboratoire de C.H.R.C.H.U., 20 fois dans un laboratoire de C.H.G., 12 fois dans le laboratoire d'un autre hôpital et 1 fois dans le laboratoire d'un centre antituberculeux.

### 3.2. Caractéristiques des malades.

La quasi-totalité des 58 cas avec multirésistance ont une localisation tuberculeuse pulmonaire isolée ou mixte (93%). L'examen microscopique des crachats est positif dans 67% des cas. La multirésistance est associée à une résistance à la streptomycine et ou l'éthambutol dans deux tiers des cas (66%).

Parmi les 58 cas, 14 avaient déjà été déclarés les années précédentes, 8 en 1992 et 6 en 1993, tandis que 44 ont été l'objet d'une première déclaration en 1994 (tabl. 2). Ces 44 cas se répartissent en 28 déjà traités (64%), 15 jamais encore traités (34%) et 1 cas (un étranger revenu dans son pays d'origine) pour lequel il n'a pas été possible de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un traitement antibiotique antérieur.

Tableau 2. – Caractéristiques des 58 malades porteurs d'une souche de *M. tuberculosis* multirésistante aux antibiotiques

	Cas déclarés pour la première fois en 1994*				Cas déjà déclarés en 1992 et/ou 1993	
	Résistance secondaire		Résistance primaire		Nombre	%
	Nombre	%	Nombre	%		
<b>Localisation tuberculeuse :</b>						
pulmonaire seule . . .	20	71	11	74	13	93
extrapulmonaire . . . .	1	4	2	13	0	0
mixte . . . . .	7	25	2	13	1	7
<b>Résistance associée :</b>						
aucune . . . . .	12	43	5	33	3	21
à SM seule . . . . .	8	29	4	27	7	50
à EMB seul . . . . .	3	10	1	7	2	14
à SM et EMB . . . . .	5	18	5	33	2	14
<b>Âge :</b>						
< 15 ans . . . . .	0	0	0	0	0	0
15-24 ans . . . . .	0	0	0	0	0	7
25 - 34 ans . . . . .	5	18	9	60	0	0
35 - 44 ans . . . . .	8	29	2	13	2	14
45 - 64 ans . . . . .	6	21	4	27	9	64
≥ 65 ans . . . . .	9	32	0	0	2	14
<b>Pays de naissance :</b>						
France (y compris D.O.M) . . . . .	15	53	6	40	5	36
autre pays . . . . .	12	43	9	60	9	64
inconnu . . . . .	1	4	0	0	0	0
<b>Sérologie V.I.H. :</b>						
positive . . . . .	6	21	5	33	2	14
négative . . . . .	12	43	9	60	10	71
inconnue . . . . .	10	36	1	7	2	14
<b>Total . . . . .</b>	<b>28</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

\* Les antécédents de traitement sont inconnus pour 1 malade. SM = Streptomycine. EMB = Éthambutol.

Les cas de multirésistance secondaire sont distribués dans des classes d'âge significativement plus élevées que les cas de multirésistance primaire. La distribution par pays de naissance est similaire dans les 2 groupes de cas, la moitié d'entre eux étant d'origine française et l'autre d'origine étrangère. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes dans la proportion de malades séropositifs V.I.H.

Parmi les 28 cas déjà traités, 18 (64%) dont 3 d'origine étrangère ont reçu leur premier traitement en France et 8 (29%) ont été traités pour la première fois à l'étranger, tandis que le lieu du premier traitement est inconnu pour 2 cas. L'origine nosocomiale de la contamination a pu être précisée de façon certaine pour un des 15 cas de résistance primaire : il s'agit d'un malade séropositif V.I.H. qui avait été en contact dans le même service hos-

pitalier, avec un cas déclaré en 1993. De plus, un malade résidant en France a probablement été infecté par son conjoint porteur d'une souche multirésistante acquise à la suite d'un traitement mal suivi. Malheureusement, la souche de *M. tuberculosis* isolée de ce malade n'a pu être typée.

En décembre 1995, le devenir d'un certain nombre des 58 cas de tuberculose déclarés en 1994 était connu. Parmi les 14 cas déjà déclarés les années précédentes, 3 dont un V.I.H. + étaient décédés, 5 avaient rechuté, un était perdu de vue et le devenir des 5 derniers était inconnu. Parmi les 44 cas déclarés pour la première fois en 1994, 11 dont 5 V.I.H. + étaient décédés, 4 dont 2 V.I.H. + étaient considérés comme guéris, 3 avaient rechuté, 9 étaient perdus de vue et le devenir des 17 derniers cas était inconnu.

### 3.3. Typage des souches par la méthode R.F.L.P.

Le C.N.R.M. a étudié le profil génomique de 75 souches de *M. tuberculosis* isolées au cours de la surveillance de la multirésistance durant les années 1993 et 1994, 34 souches isolées en 1993, 37 isolées en 1994, et 4 souches correspondant à 4 cas de contamination de laboratoire. Ces 4 dernières souches représentent 2 couples de souches, ayant le même antibiotype et le même profil génomique, isolées dans 2 laboratoires. Chaque couple correspond à 2 malades cliniquement indemnes de tuberculose mais dont l'expectoration avait été cultivée quasi simultanément à celle d'un malade richement bacillifère et dont la souche avait le même profil génomique.

2 souches, l'une isolée en 1994 d'un cas de multirésistance primaire et l'autre isolée en 1993 de son contaminateur (cf. § 3.2), avaient le même profil génomique. Par ailleurs, 2 souches de *M. tuberculosis* multirésistantes ont été isolées successivement en 1993 et 1994 chez 5 malades. Pour chacun d'entre eux, les souches isolées avaient le même profil génomique. Pour les 64 autres souches isolées de 64 malades différents, les profils génomiques étaient tous uniques.

## 4. DISCUSSION

Comme en 1992 et 1993, le nombre total de cas de tuberculose avec bacilles multirésistants est en 1994, relativement limité en France. La prévalence n'est pas significativement différente en 1994 (58 cas, soit 0,7%), en 1992 (48 cas, soit 0,6%) et en 1993 (40 cas, soit 0,5%). Elle est du même ordre de grandeur, bien qu'un peu inférieure, que celle de 0,9% en Belgique en 1994 (M. Fauville, communication personnelle), de 1,1% aux Pays-Bas en 1993 (J. Veen, communication personnelle) et de 2% au Royaume-Uni en 1994 [4]. Le taux de participation du réseau des 360 principaux laboratoires de microbiologie en France étant proche de 100%, il y a tout lieu de penser que le nombre total des cas de tuberculose à bacilles multirésistants déclarés est très proche de la réalité.

Comme les années précédentes, la majorité des cas déclarés pour la première fois en 1994 est observée chez des malades déjà traités et il s'agit donc probablement des cas de résistance secondaire acquise à la suite d'un traitement mal conduit. Parmi les 15 cas de résistance primaire, il est satisfaisant que le typage génomique n'ait montré qu'un seul cas de transmission interhumaine d'une des souches multirésistantes connues.

2 faits méritent une attention particulière. Le premier est la diminution de 9% par rapport aux années précédentes, du nombre total de cas de tuberculose à culture positive déclarés par les laboratoires de microbiologie. Le mode de déclaration des laboratoires et leur taux de participation étant constants depuis 3 ans, cette tendance suggère une diminution réelle de l'incidence de la tuberculose en France, cohérente avec la diminution de 6,5% des cas ayant fait l'objet d'une déclaration obligatoire en 1994 [5]. Le second est représenté par les 14 cas de tuberculose multirésistante déclarés en 1994 qui avaient déjà été déclarés les années précédentes. Certaines de ces sources d'infection à bacilles multirésistants sont restées actives pendant plus de 2 ans et représentent un danger réel et prolongé pour la santé publique. La prise en charge thérapeutique des malades porteurs de bacilles multirésistants devrait faire l'objet d'efforts supplémentaires et d'un suivi spécialisé.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] SCHWOEBEL V., PAPIILLON F., HAEGHEBAERT S., TRUFFOT-PERNOT C., GROSSET J. et les chefs de laboratoire de bactériologie correspondants du C.N.R.S.T. – **Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en 1992.** – *B.E.H.* 1993, n° 50 : 235-36.
- [2] DECLUDT B., SCHWOEBEL V., HAEGHEBAERT S., VINCENT V., CLÉMENT F., PERRONNE C., GROSSET J. et les chefs de laboratoire de bactériologie correspondants du C.N.R.S.T. – **Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en 1993.** – *B.E.H.* 1994, n° 50 : 235-36.
- [3] VAN EMBDEN JD., CAVE MD., CRAWFORD JT. et al. – **Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting recommendations for a standardized methodology.** – *J. Clin. Microbiol.* 1993 : 34 : 406-409.
- [4] BENNETT D., WATSON J., YATES M., JENKINS T., MC GUIRK S. – **The UK Mycobacterium Resistance Network 1994.** – Proceedings of the Conference on Global Lung, Health and the 1995 Annual Meeting of the IUATLD/UICTMR, Paris, France, 9-12 September 1995. *Tuberc Lung Dis*, 75 (S2) : 99.
- [5] TCHAKAMIAN S., HAURY B. – **Les cas déclarés de tuberculose en 1994.** – *B.E.H.* 1995, n° 52 : 225-27.