

En revanche, les proportions relativement faibles de résistance aux antituberculeux observées dans les cinq pays scandinaves, aux Pays-Bas, en Slovaquie et en Suisse, et plus particulièrement les faibles proportions observées chez les patients originaires du pays, sont vraisemblablement des indicateurs d'une bonne prise en charge thérapeutique de la tuberculose. Dans tous ces pays excepté la Slovaquie, l'épidémiologie de la résistance apparaît fortement influencée par les patients d'origine étrangère qui représentent une grande proportion des cas de tuberculose résistante. Les patients originaires de certaines régions (comme l'Asie ou l'Afrique) peuvent être à haut risque, soit d'être infectés par des bacilles résistants, soit d'acquérir une résistance médicamenteuse en cours de traitement dans leur pays d'origine. Il peut également y avoir des problèmes spécifiques de prise en charge des cas et/ou des conditions de vie difficiles qui exposent les immigrants, dans le pays même où se fait le diagnostic, au risque de résistance primaire ou acquise.

Ces résultats montrent qu'on peut intégrer la surveillance de la résistance aux médicaments au système de déclaration de la tuberculose. La mise en relation des résultats de sensibilité aux antituberculeux et des données de déclaration permet d'évaluer la représentativité des données et d'analyser les informations pertinentes (en particulier l'âge, les antécédents de traitement antituberculeux et l'origine géographique du patient). Dans les années à venir, EuroTB prévoit d'élargir le recueil des données de résistance. ■

EuroTB est financé par la Direction Générale Santé et Protection des Consommateurs (DG SANCO/F4) de la Commission des Communautés européennes.

References

1. Perrocheau A, Schwoebel V, Veen J, and the National Coordinators for Tuberculosis Surveillance in 46 Countries of the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in the WHO European Region in 1995: results of the feasibility study. *Eurosurveillance* 1998; **3**: 2-5.
2. Antoine D, Schwoebel V, Veen J, Raviglione M, Rieder HL, and the National Coordinators for Tuberculosis Surveillance in 50 Countries of the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in the WHO European Region, 1995-1996. *Eurosurveillance* 1998; **3**: 103-7.
3. Schwoebel V, Lambregts-van Weezenbeek CSB, Moro ML, Drobniewski F, Hoffner SE, Raviglione MC, et al. Standardisation of antituberculosis drug resistance surveillance 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). *Eur Respir J* 2000 (in press).
4. Canetti G, The J. Burns Amberson Lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965; **92**: 687-703.
5. Zalesky R, Abdullajev F, Khechinavili G, Safarian M, Madaras T, Grzemska M, et al. Tuberculosis control in the Caucasus: successes and constraints in DOTS implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; **3**: 394-401.

infections. Patients originating from some countries (such as in Asia or Africa) may be at high risk of infection with drug resistant bacilli as well as for acquiring drug resistance during treatment in their countries of origin. There may also be specific problems in case management and/or difficult living conditions, however, which expose immigrants to the risk of both primary and acquired drug resistance in the country of diagnosis.

These results show that it is feasible to integrate the surveillance of drug resistance within the tuberculosis notification system. The linkage of drug susceptibility results with data of the notification allows the representativeness of data to be assessed and the relevant information (particularly age, previous history of tuberculosis treatment, and patient's geographic origin) to be analysed. EuroTB is planning to increase its collection of data on drug resistance in future years. ■

EuroTB is funded by the Directorate General Health and Consumer Protection (DG SANCO/F4) of the Commission of the European Communities.

RAPPORT DE SURVEILLANCE

Le réseau espagnol de surveillance de la tuberculose multirésistante

S. Samper¹, M.J. Iglesias² et O. Tello² au nom du Groupe de Travail Espagnol sur la tuberculose multirésistante³

¹ Université de Saragosse, Saragosse, Espagne

² Institut de Santé Carlos III, Madrid, Espagne

³ Laboratoires Hospitaliers de Mycobactériologie nationaux et régionaux*

Près de 90% des laboratoires du système de santé national participent au réseau mis en place en Espagne en janvier 1998 pour évaluer, sur la base du typage génomique, la diffusion de la tuberculose multirésistante.

Sur les 94 patients multirésistants dans l'étude de 1998, 30% étaient regroupés en clusters. Vingt pour cent des patients étaient co-infectés par le VIH, une proportion similaire à celui observé chez les patients sensibles. L'objectif du réseau est de créer au niveau national un système d'alerte précoce de la tuberculose multirésistante.

L'émergence de souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes aux antituberculeux constitue un frein pour le contrôle de la tuberculose. En Espagne, des épidémies de tuberculose multirésistante (TB-MR) (définie par des isolats résistants au moins à l'isoniazide et la rifampicine) ont attiré l'attention. En effet, elles touchaient des patients infectés par le VIH (1,2) ainsi que des patients non infectés par le VIH ou ne présentant aucune autre cause de déficit immunitaire (3).

En janvier 1998, un réseau basé le typage génomique et destiné à contrôler la dissémination de TB-MR en Espagne, a été mis en place par le Groupe de travail espagnol sur la TB-MR sous la coordination de l'Unité de génétique mycobactérienne de l'Université de Saragosse et de l'Institut de Santé Carlos III. L'objectif de ce réseau est de mettre en œuvre un système d'alerte rapide pour la TB-MR en identifiant des clusters de cas multirésistants qui peuvent révéler la survenue d'une épidémie d'origine commune, et en diffusant rapidement cette information auprès des membres du réseau. ➤

SURVEILLANCE REPORT

The Spanish multidrug resistant tuberculosis network

S. Samper¹, M.J. Iglesias², and O. Tello² on behalf of the Spanish Working Group on MDR-TB³

¹ University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

² Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

³ Hospital Mycobacteriology Laboratories from National and Regional Health System*

The network to monitor the spread of multidrug resistance tuberculosis (MDR-TB) in Spain based on genomic typing and set up in January 1998 benefits from the participation of about 90% of the laboratories of the national health system.

Of the 94 MDR-TB patients in the study in 1998, about 30% shared identical RFLP pattern. Twenty per cent of patients were coinfecting with HIV, a similar ratio to the one observed in patients with susceptible tuberculosis. The network's aim is to establish an early warning system for MDR-TB at national level.

The emergence of *Mycobacterium tuberculosis* strains resistant to antimycobacterial drugs threatens the control of tuberculosis. Outbreaks of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) (defined as isolates with resistance to at least isoniazid and rifampicin) in Spain focused attention because they affected patients with HIV infection (1,2) but patients without HIV infection or other causes of immune deficiency were also affected (3).

A network to monitor the spread of MDR-TB in Spain based on genomic typing was set up in January 1998 by the Spanish Working Group on MDR-TB, coordinated by the Mycobacterial Genetic Unit of the University of Zaragoza and the Instituto de Salud Carlos III. The network's aim is to establish an early warning system for MDR-TB by identifying clusters of cases of MDR-TB that may indicate the occurrence of a common source outbreak and quickly alerting network members about them. ➤

► Méthodes

Un réseau de surveillance de la tuberculose multirésistante basée sur les hôpitaux a été mis en place en janvier 1998 en Espagne. Des laboratoires de mycobactériologie d'origines très diverses, depuis les hôpitaux locaux jusqu'aux laboratoires de référence régionaux et nationaux (dont les deux laboratoires centraux de l'Institut de Santé Carlos III) participent au réseau sur la base du volontariat.

Les laboratoires procèdent aux cultures et aux tests de sensibilité aux médicaments de première intention et dans certains cas de seconde intention. Toutes les souches de TB-MR isolées en 1998 ont été envoyées à l'Université de Saragosse pour un typage moléculaire par RFLP (*restriction fragment length polymorphism*) avec la séquence d'insertion IS6110 (4). Le typage et la différenciation des isolats de *M. tuberculosis* et de *M. bovis* ont été réalisés par spoligotyping, méthode basée sur la PCR (*polymerase chain reaction*) de séquences d'ADN du locus répété hautement polymorphe DR (direct repeat) présent sur le chromosome des membres du complexe *M. tuberculosis* (5). Les empreintes en RFLP et le profil du spoligotyping des isolats de *M. tuberculosis* ont été analysés à l'aide du logiciel GelCompar. Un cluster a été défini comme au moins deux isolats présentant le même profil RFLP.

Les hôpitaux collaborant avec le réseau ont également fourni des informations microbiologiques, des résultats des tests de sensibilité de toutes les souches multirésistantes, ainsi que des données cliniques et épidémiologiques sur les patients. Ces données, recueillies sur un formulaire standard, comprenaient le mois et l'année de naissance, le sexe, le pays de naissance, la localisation de la maladie, l'éventuelle co-infection par le VIH, d'autres facteurs de risque pour la tuberculose et les antécédents de traitements antituberculeux.

Les données épidémiologiques ont été analysées par le département de santé publique de l'Université de Saragosse. Les informations sur les patients regroupés en clusters ont été transmises au Centre National d'Epidémiologie de l'Institut de Santé Carlos III pour une investigation épidémiologique (figure).

Résultats

Cent vingt-sept laboratoires de mycobactériologie ont participé, ce qui représente à peu près 90% des laboratoires du système national de santé. Sur les 127 souches MDR envoyées entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 1998, 33 ont été éliminées pour diverses raisons: elles provenaient du même patient, elles n'étaient pas multirésistantes, il s'agissait de contaminations de laboratoire, ou encore aucun ADN n'était accessible. Finalement, 94 souches du complexe *M. tuberculosis* ont été typées par spoligotyping et 89 par RFLP-IS6110.

Sur les 94 patients présentant une tuberculose multirésistante, 79 étaient des hommes et 15 des femmes. L'âge moyen était de 42 ans (53 pour les hommes, 34 pour les femmes, $p < 0,001$). La tuberculose pulmonaire était la plus courante (80%), suivie par la tuberculose ostéo-articulaire, méningée et la forme diffuse de la maladie. Soixante-sept pour cent des patients souffrant de tuberculose pulmonaire présentaient des frottais d'expectoration positifs. Toutes les souches étaient au moins résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine, ce profil de résistance représentant 41% des souches.

La moitié des patients présentait un facteur de risque pour la tuberculose : 19 étaient infectés par le VIH (20%), 19 étaient des utilisateurs de drogues injectables (20%), et 12 étaient alcooliques (12%).

Presque 30% des patients étaient regroupés en clusters. Les patients plus âgés appartenaient plus rarement à un cluster que les patients plus jeunes (l'infection chez

► Methods

A hospital-based network for the surveillance of MDR-TB in Spain was set up in January 1998. A wide range of mycobacteriology laboratories take part voluntarily in the network from local hospitals to regional and national reference laboratories, including the two central laboratories of the Instituto de Salud Carlos III.

Hospital laboratories or central laboratories perform cultures and susceptibility tests to first-line drugs and, in some cases, to second-line drugs. All MDR strains isolated in 1998 were sent to the University of Zaragoza for molecular typing by the restriction fragment length polymorphism (RFLP) method using IS6110 (4). Spoligotyping, a method based on polymerase chain

reaction (PCR) of DNA sequences of the highly polymorphic direct repeat (DR) locus in the chromosome of members of the *M. tuberculosis* complex, was used to type and differentiate isolates of *M. tuberculosis* and *M. bovis* (5). The IS6110 fingerprints and the spoligopatterns of the isolates of *M. tuberculosis* were analyzed with Gel-Compar software. A cluster was defined as two or more isolates whose RFLP patterns were identical.

Network hospitals also provided microbiological information and susceptibility test results on all MDR strains and clinical and epidemiological data about the patients. These data were collected on a standard form and included month and year of birth, sex, country of birth, site of disease, whether coinfecting with HIV, other risk factors for tuberculosis infection, and previous tuberculosis treatment. Epidemiological data were analysed at the public health unit at the University of Zaragoza. Information about patients in clusters were sent to the National Centre for Epidemiology

(Instituto de Salud Carlos III) for outbreak investigation (figure).

Results

A total of 127 mycobacteriology laboratories took part, accounting for about 90% of the laboratories of the national health system. A total of 127 MDR strains isolated from 1 January to 31 December 1998 were received. Thirty-three were eliminated because they were repeat isolates from the same patient, were not MDR strains, were laboratory contaminations or DNA was unavailable. Finally a total of 94 *M. tuberculosis* complex strains were typed by spoligotyping and 89 were RFLP-IS6110 typed.

Seventy-nine of the 94 MDR-TB patients in our study were men and 15 were women. Their mean age was 42 years (53 years among males and 34 among females, $p < 0.001$). Pulmonary tuberculosis was the commonest presentation (80%), followed by osteoarticular tuberculosis, meningial, and disseminated disease. Sixty-seven per cent of the pulmonary tuberculosis patients had positive sputum smears. All strains were at least resistant to isoniazid and rifampicin: this resistance pattern accounted for 41%.

Half of the patients presented a risk factor for developing tuberculosis: 19 were coinfecting with HIV (20%), 19 were injecting drug users (20%), and 12 had alcohol addiction (12%).

Nearly 30% of the patients were in clusters with identical RFLP patterns. Older patients were less likely to be clustered with other cases than younger patients (infections in older people were more likely to represent reactivation). Twenty-eight patients were in clusters: there were four groups of two patients, three of three, and one cluster included 11 patients from different hospitals whose isolates were MDR *M. bovis* whose pattern has already been described

Figure Organisation du système de surveillance de la tuberculose multirésistante en Espagne / Organisation of the surveillance system for MDR-TB in Spain



des personnes plus âgées correspondant plus souvent à une réactivation). Vingt-huit patients étaient groupés en clusters : quatre clusters de deux patients, trois de trois patients, et un cluster de 11 patients provenant de différents hôpitaux avec des isolats de *M. bovis* multirésistants dont le profil a été décrit précédemment (2). Les liens entre ces clusters sont en cours d'étude au Centre National d'Epidémiologie.

Conclusions

La base de données TB-MR sur les souches isolées en Espagne a été créée pour contrôler la distribution et la transmission de la tuberculose multirésistante. Les méthodes de typage moléculaire permettent de déterminer l'origine et de suivre la dissémination des souches multirésistantes de *M. tuberculosis*.

En Espagne, la multirésistance est plus fréquente chez les jeunes patients, particulièrement chez les femmes. L'association entre infection par le VIH et tuberculose multirésistante est similaire à celle observée entre infection par le VIH et tuberculose sensible, comme cela a été montré lors d'une étude de population dans notre pays (18%) (6), et n'est pas aussi évidente que lors des épidémies survenues chez des patients infectés par le VIH (2). Cette observation montre la nécessité de poursuivre dans le cadre de ce réseau l'étude des variables associées à la tuberculose multirésistante.

Notre objectif est de poursuivre cette étude au moins jusqu'en 2002. Ce réseau a donc montré qu'il était possible de recueillir des informations fiables sur la détection de foyers de TB-MR et sur la dissémination de la maladie.

Financé par FIS97/0042: "Epidemiología Molecular de la Tuberculosis: Tipado de cepas Multirresistentes" et FIS00/1170 "Tuberculosis multirresistentes: bases moleculares y epidemiológicas".

* La liste complète des participants à ce réseau (Université de Saragosse, Instituto de Salud Carlos III, et laboratoires de mycobactériologie nationaux et régionaux) est accessible sur le site d'Eurosurveillance à l'adresse URL suivante : <http://www.ceses.org/eurosurveillance/v5n4/spain-network.htm> ou auprès de Sofia Samper (Dpt. Microbiología. C/Domingo Miral s.n. Universidad de Zaragoza. E-50009. Tél : 34 976 762 420. Fax : 34 976 761 664. e-mail : samper@posta.unizar.es).

References

1. Herrera D, Cano R, Godoy P, Peiro EF, Castell J, Ibanez C, et al. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak on HIV ward - Madrid Spain, 1991-95. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; **45**: 331-2.
2. Samper S, Martín C, Pinedo A, Rivero A, Blázquez J, Baquero F, et al. Transmission between HIV-infected patients of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*. *AIDS* 1997; **11**: 1237-42.
3. Palenque E, Villena V, Rebollo MJ, Jimenez MS, Samper S. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* to an immunocompetent patient. *Clin Infect Dis* 1998; **26**: 995-6.
4. van Embden JDA, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993; **31**: 406-9.
5. Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R, Haas W, Hermans P, Martin C, et al. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. *J Clin Microbiol* 1999; **37**: 2607-18.
6. Grupo de trabajo del PMIT. In: La tuberculosis en España : resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT). Madrid 1999. Ed. Instituto de Salud Carlos III.

(2). The National Centre for Epidemiology is currently investigating links between these clusters.

Conclusions

The MDR-TB database of strains isolated in Spain was set up to monitor the distribution and transmission of MDR-TB. Molecular typing methods enable us to determine the origin and spread of multidrug resistant strains of *M. tuberculosis*.

Multiresistance in Spain is commoner in young people; this is more noticeable among women. The association of HIV infection in patients with MDR-TB was similar to that seen in patients with susceptible tuberculosis as described in a population study in our country (18% PMIT) (6), and not as clear as in outbreaks among HIV positive patients (2). This observation illustrates the need to continue with the network to study the variables associated with MDR-TB.

Our purpose is to continue this study at least until 2002. The network, as described, has shown that valuable information about the detection of MDR-TB clusters and the spread of the disease can be collected.

Supported by FIS97/0042: "Epidemiología Molecular de la Tuberculosis: Tipado de cepas Multirresistentes" and FIS00/1170 "Tuberculosis multirresistente(s): bases moleculares y epidemiológicas".

* A full list of participants in the network: University of Zaragoza, Instituto de Salud Carlos III, and mycobacteriology laboratories from the national and regional health system is available on the Eurosurveillance website at the following URL address: <http://www.ceses.org/eurosurveillance/v5n4/spain-network.htm> or from Sofia Samper (Dpt. Microbiología. C/Domingo Miral s.n. Universidad de Zaragoza. E-50009. Tel: 34 976 762 420. Fax: 34 976 761 664. e-mail: samper@posta.unizar.es).

RAPPORT DE SURVEILLANCE

Surveillance de la tuberculose en Irlande

A. Smith¹, D. Igoe¹, D. O'Flanagan¹, T. Holohan²
¹ National Disease Surveillance Centre, Dublin, Irlande
² Midland Health Board, Irlande

En Irlande, les premières données non agrégées sur la tuberculose ont été recueillies en 1998. Au total, 424 cas ont été déclarés (taux de 11,7/100 000 habitants) dont 241 cas avec une culture positive et 122 cas pulmonaires avec un frottis d'expectoration positif. Seuls 35 cas étaient d'origine étrangère et aucun cas de multirésistance n'a été identifié.

En 1996, le National Working Party irlandais sur la tuberculose (TB) recommandait que les informations sur les cas de tuberculose soient recueillies à l'échelon national selon une série de données standard de manière à disposer de statistiques nationales suffisamment détaillées et à identifier les groupes à haut risque et leurs tendances, afin de procéder à des comparaisons internationales fiables (1). Avant 1996, les seules statistiques disponibles à l'échelon national étaient le nombre total, par service régional de santé, de cas de la TB respiratoire et non respiratoire. Cet article présente les données de 1998, premières données sur l'épidémiologie de TB en Irlande selon ce standard. Par la suite, des développements ont abouti à la mise en place d'un système national de surveillance de la TB basée sur Epi Info (National TB Surveillance System, NTBSS 2000) fonctionnelle depuis le 1^{er} janvier 2000. ➤

SURVEILLANCE REPORT

Surveillance of tuberculosis in Ireland

A. Smith¹, D. Igoe¹, D. O'Flanagan¹, T. Holohan²
¹ National Disease Surveillance Centre, Dublin, Ireland
² Midland Health Board, Ireland.

The first disaggregate data on tuberculosis in Ireland were collected in 1998. A total of 424 cases were notified (rate 11.7/100 000 population), of which 241 cases were culture positive and 122 were smear positive pulmonary cases. Only 35 cases were foreign-born, and no multidrug resistant cases were identified.

In 1996 Ireland's National Working Party on tuberculosis (TB) recommended that information about TB cases be collated nationally using a standard data set, so that national statistics would have sufficient detail to identify high risk groups and trends within these groups to enable valid international comparisons to be made (1). Before 1996 only summary statistics were available at national level giving totals for respiratory and non-respiratory TB cases by health board. This report presents the data for 1998 for Ireland, the first data on the epidemiology of TB in Ireland using this data set. Further developments of the new data set have led to the development of an Epi Info based National TB Surveillance System (NTBSS 2000), which was introduced on 1 January 2000. ➤