



## SITUATION EN FRANCE

### À PROPOS DU CHOLÉRA EN 1991

25 NOV 1991

Entre le 28 août et le 5 octobre 1991, 7 cas de choléra ont été déclarés dont 6 ont été confirmés par le Centre national de référence pour le typage des vibrions (Institut Pasteur de Paris, Pr Dodin). Aucun autre cas n'a été signalé.

Parmi ces malades, 6 ont séjourné au Maroc soit à Casablanca ou dans ses environs soit au sud près de Marrakech. Dans ces 6 cas, la maladie s'est déclarée au retour des vacances passées dans le pays d'origine. L'enquête épidémiologique menée à l'aide du questionnaire publié dans la circulaire D.G.S./S.D.1C./90 n° 6 du 7 septembre 1990, montre que la source de contamination est essentiellement des fruits et légumes achetés sur les marchés et consommés crus ainsi que la consommation d'eau du robinet. À noter cependant dans un cas la consommation d'huîtres et de coquillages, achetés au marché central de Casablanca, par un homme de 68 ans qui a présenté 2 jours après à son retour en France des signes graves de déshydratation avec diarrhée et vomissements ayant nécessité son transfert en service de réanimation.

Le septième cas de choléra est apparu chez une jeune femme de 28 ans qui a séjourné en Inde et a consommé des fruits pressés achetés sur les marchés.

La distribution par âge indique que 3 cas sont survenus chez des enfants de moins de 5 ans; par ailleurs dans 5 cas sur 7 il s'agissait de malades de sexe féminin. Tous les cas ont nécessité une hospitalisation car la diarrhée, les vomissements et la déshydratation étaient importants. Deux cas ont dû être transférés en réanimation. Chez tous les patients, après un traitement approprié, d'une durée de 4 à 7 jours, l'évolution a été favorable sans séquelles.

L'agent responsable isolé a toujours été un vibron El Tor Ogawa. Une seule souche n'a pas été adressée pour confirmation au Centre national de référence.

Les mesures préventives immédiates autour de chaque cas et dans l'entourage ont été les suivantes : prélèvement de selles, chimioprophylaxie et désinfection. Aucun cas secondaire n'a été observé.

À long terme le risque de voir se développer en France des foyers autochtones de choléra est extrêmement faible en raison de la surveillance et du traitement des eaux destinées à la consommation humaine. Comme les années précédentes, les quelques cas de choléra enregistrés en France coïncident avec le retour des vacances de pays où le choléra sévit à l'état endémique.

En conclusion, le choléra en France est une maladie, qui traitée précocement, reste sans gravité. Cependant, il est important de rappeler que le choléra est une maladie à déclaration obligatoire qui justifie des mesures nationales. La déclaration doit être faite immédiatement à la Direction générale de la Santé par téléphone, télex ou minitel, et confirmée par écrit sur la fiche d'enquête épidémiologique. En 1991, les 7 cas de choléra ont fait l'objet d'une enquête épidémiologique. Le choléra est une maladie quarantenaire relevant du Règlement sanitaire international. À ce titre, tout cas de choléra autochtone, importé ou transféré doit être signalé immédiatement à l'O.M.S. par les autorités sanitaires nationales qui doivent fournir tous les renseignements disponibles sur l'origine de l'infection et la confirmation par les examens de laboratoire.

## ENQUÊTE

### TRANSMISSION NOSOCOMIALE DE TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE PARMI LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE V.I.H.

#### AUX U.S.A. EN 1990 ET 1991 (Traduction)

4 foyers de transmission hospitaliers de tuberculose multirésistante (M.D.R.-T.B.) ont été investigués par le C.D.C. (1 hôpital à Miami et 3 à New York). Nous rapportons ici la synthèse des résultats préliminaires obtenus par ces enquêtes. Ces données ont été publiées dans le *M.M.W.R.* du 30 août 1991.

#### I. Description des foyers (hôpitaux A, B, C, et D)

Dans l'hôpital A, entre janvier 1988 et janvier 1990, 29 patients diagnostiqués avec un M.D.R.-T.B. avaient des souches résistantes à l'I.N.H. et rifampicine. Chez 9 patients, les souches étaient aussi résistantes à l'éthambutol. Sur les 29 patients, 27 (93 %) étaient infectés par le V.I.H.; 23 étaient porteurs de SIDA. Parmi les 29, 21 (27 %) sont décédés dans un délai médian de 7 semaines après le diagnostic de tuberculose multirésistante.

Par rapport à 29 patients V.I.H. atteints de tuberculose sensible à l'I.N.H. et à la rifampicine, les patients atteints de M.D.R.-T.B. avaient été plus souvent hospitalisés dans le même hôpital, en même temps qu'un autre cas atteint de M.D.R.-T.B.

De février 1990 à février 1991, 36 autres patients ont été diagnostiqués avec un M.D.R.-T.B. Sur les 36 patients, 35 étaient infectés par le V.I.H. 30 de ces cas ont été diagnostiqués pendant la première période de 6 mois précédant la mise en place de mesures de contrôle.

Dans l'hôpital B, entre janvier 1989 et avril 1990, 18 patients sidéens ont été diagnostiqués porteurs d'une tuberculose à M.D.R.-T.B. résistants au moins à l'I.N.H. et à la streptomycine. Pour 12 de ces patients, les souches étaient aussi résistantes à la rifampicine et à l'éthambutol. 16 de ces patients (89 %) sont morts dans une durée médiane de 16 semaines après le diagnostic de tuberculose; dans 6 cas, le décès était attribué à la tuberculose.

La comparaison de ces 18 patients avec 30 patients atteints de SIDA et souffrant de tuberculose non résistante montre que les patients avec M.D.R.-T.B. ont été significativement plus souvent hospitalisés en même temps qu'un autre cas dans les 6 mois précédant le diagnostic de tuberculose. Le délai d'incubation pour la tuberculose chez les patients était de 30 à 105 jours. Sur 13 des 14 souches étudiées, une méthode expérimentale d'analyse du D.N.A. a mis en évidence des empreintes identiques.

Entre mai 1990 et janvier 1991, 17 patients supplémentaires avec M.D.R.-T.B. ont été diagnostiqués dans cet hôpital.

Dans l'hôpital C, entre septembre 1989 et mars 1991, chez 17 patients diagnostiqués avec M.D.R.-T.B., on retrouvait une résistance au moins à l'I.N.H., la rifampicine et la streptomycine. Dans 10 cas, il y avait aussi une résistance à l'éthambutol. Parmi les 16 patients infectés par le V.I.H., 11 étaient atteints de SIDA.

14 des 17 patients sont décédés dans un délai médian de 6 semaines après le diagnostic de tuberculose. Dans 10 cas, la cause de la mort était la tuberculose. Le facteur de risque principal des cas par rapport à des témoins était

d'avoir séjourné dans cet hôpital au moins 30 jours avant une première culture positive à *Mycobacterium tuberculosis*. Depuis mars 1991, 4 cas supplémentaires ont été diagnostiqués.

**Dans l'hôpital D**, de janvier 1990 à mars 1991, 23 patients ont été découverts atteints de tuberculose M.D.R.-T.B. avec des souches au moins résistantes à l'I.N.H. et à la rifampicine. Pour 13 de ces patients, les souches étaient résistantes à un autre antituberculeux. 91 % des patients, soit 21 d'entre eux étaient V.I.H. positifs et 20 avaient les critères du SIDA. 19 (83 %) sont décédés dans un délai médian de 4 semaines après le diagnostic et dans 16 cas, la cause de la mort était la tuberculose. Le facteur de risque des patients par rapport à des témoins atteints de tuberculose sensible était d'avoir été hospitalisés dans l'hôpital D auparavant.

Depuis avril 1991, 3 autres cas de tuberculose résistante à l'I.N.H. et à la rifampicine ont été diagnostiqués dans cet hôpital.

## II. Autres caractéristiques de ces foyers

1. **Diagnostic tardif** de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux. Dans ces 4 hôpitaux, en raison de signes cliniques et radiologiques atypiques, le diagnostic a été retardé chez plusieurs patients.

Par exemple, une image excavée était présente chez seulement 7 des 87 cas (8 %). Dans 3 des hôpitaux, le B.A.A.R. n'a pas été détecté dans les crachats de 25 % des patients. Dans le 4<sup>e</sup> hôpital, la recherche des B.A.A.R. dans les crachats n'était pas pratiquée en routine. De plus, le temps pris pour évaluer la sensibilité aux antibiotiques, la compléter, puis la vérifier, a souvent contribué à retarder la reconnaissance de la résistance.

En général, l'évaluation de la sensibilité a pris au moins 8 semaines. Dans de nombreux cas, différents facteurs, dont la répétition des tests de sensibilité pour confirmer les résultats a pris jusqu'à 6 mois.

2. **Isolement non efficace.** L'analyse des rapports médicaux met en évidence que, en raison du caractère tardif du diagnostic et de la reconnaissance de la résistance, les précautions d'isolement ont été parfois prises avec beaucoup de retard et non maintenues suffisamment.

Dans certains cas, les portes d'isolement des patients n'étaient pas fermées, les soignants et les visiteurs entraient sans porter de masque, les patients eux-mêmes quittaient la pièce sans porter de masque. De plus, dans certaines pièces à isolement aérien, on retrouvait des pressions positives par rapport au couloir.

3. **Transmission nosocomiale probable aux soignants.** 8 cas de tuberculose ont été rapportés chez les soignants de ces hôpitaux. 2 de ces 8 soignants avaient été en contact avec les souches résistantes et avaient des souches résistantes aux mêmes antituberculeux. L'un de ces soignants, V.I.H. positif, est mort d'une évolution fulminante de tuberculose.

L'autre, qui n'était pas V.I.H. positif, a présenté des signes typiques de tuberculose primaire et a guéri sous traitement. Parmi les 6 autres soignants, il n'a pas été possible de mettre en évidence un lien entre la tuberculose et les foyers de tuberculose résistante. 4 des 6 étaient connus comme V.I.H. positifs.

## NOTE DU M.M.W.R.

Les constatations de ce rapport illustrent la grande susceptibilité des sujets V.I.H. positifs, en particulier les plus immunodéprimés, aux formes de tuberculose grave à transmission nosocomiale et souligne l'importance des mesures de contrôle pour éviter la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* aux patients et aux soignants. Il identifie d'autres mesures propres à la prévention et aux contrôles des foyers de tuberculose résistante à au moins 2 antituberculeux.

Ces investigations mettent aussi en évidence la contagiosité de la tuberculose en général, la réceptivité des patients infectés par le V.I.H., la susceptibilité des patients V.I.H. positifs à une évolution clinique rapide après l'infection et le potentiel de diffusion rapide de tuberculose quand des sujets immunodéprimés et des personnels soignants sont exposés aux patients atteints de tuberculose bacillifère. Sur les 83 patients V.I.H. identifiés, 76 avaient un diagnostic clinique de SIDA témoignant d'une immunodépression sévère.

Au moins 2 séries de facteur ont pu contribuer à ces épidémies.

1. Le diagnostic de tuberculose chez les patients V.I.H. a été souvent retardé en raison des atypies cliniques et radiographiques ; et la reconnaissance de la résistance aux antituberculeux a été retardée en raison de la lenteur du temps requis par les identifications au laboratoire. Pendant la période où la résistance n'était pas identifiée, les traitements entrepris étaient inefficaces. Ainsi, certains patients sont restés contagieux pendant des périodes très prolongées.

2. Dans les 4 hôpitaux les précautions d'isolement aérien ont parfois été retardées en raison des délais au diagnostic de tuberculose et de résistance. De plus, les précautions d'isolement n'ont pas toujours été maintenues suffisamment longtemps. Enfin, des failles sont survenues dans les précautions d'isolement respiratoire ; les chambres n'avaient pas souvent les pressions négatives nécessaires. D'autres facteurs ont pu contribuer au développement de ces épidémies intra-hospitalières, en particulier le regroupement de patients hautement susceptibles dans ces hôpitaux (patients H.I.V. immunodéprimés) et le nombre insuffisant de chambres d'isolement respiratoire.

Bien que le nombre de nouveaux cas de tuberculose multirésistante ait nettement baissé après la mise en œuvre des mesures de contrôle, le poids spécifique de chaque mesure dans cette décroissance est actuellement inconnu. Une évaluation de l'efficacité des différentes mesures est en cours dans 3 des hôpitaux concernés. De plus, étant donné le risque de diffusion des souches résistantes dans la communauté, des enquêtes chez les contacts communautaires des patients ont été entreprises en collaboration avec les départements de santé publique locaux.

Ces épidémies soulignent aussi la nécessité de diffuser des recommandations pour la prévention de la transmission de la tuberculose dans toutes les structures de soins où sont reçus des patients infectés par le V.I.H. Cependant, la présence de micro-organismes résistants à l'I.N.H. et à la rifampicine suggère la nécessité de mesures supplémentaires. L'évaluation de la sensibilité aux antituberculeux devrait être pratiquée lors du premier isolement de *Mycobacterium tuberculosis* chez tous les patients tuberculeux. Les résultats devraient en être très rapidement transmis. L'utilisation de techniques permettant une culture plus rapide pourrait faciliter la détection précoce des souches résistantes. Les hôpitaux devraient régulièrement évaluer l'incidence de la résistance et son type pour dépister les épidémies et fournir des bases thérapeutiques pour les patients suspects.

Avant de pouvoir disposer en routine de test de détections rapides, la suspicion d'une résistance sur des arguments cliniques et épidémiologiques est le seul moyen disponible pour une détection précoce des formes résistantes de tuberculose et en conséquence une prévention des épidémies par un traitement efficace. Les personnes qui doivent être considérées à haut risque de développer une tuberculose multirésistante sont :

1° Les immunodéprimés qui ont été récemment exposés à une tuberculose résistante ;

2° Les personnes qui ont été préalablement traitées pour tuberculose et qui n'ont pas pris correctement le traitement prescrit.

Il n'existe pas de donnée disponible concernant des essais contrôlés des traitements de patients atteints de tuberculose résistante à l'I.N.H. et à la rifampicine. Cependant, compte tenu des connaissances actuelles, les patients susceptibles d'avoir une tuberculose multirésistante doivent être traités rapidement avec une association comportant l'I.N.H., rifampicine, pyrazinamide et au moins deux autres antibiotiques susceptibles d'être actifs selon les résultats de la surveillance locale.

Tous les personnels hospitaliers et tous les contacts qui auraient pu être exposés aux patients connus suspects de tuberculose devront être informés des risques de la tuberculose résistante et devraient suivre des précautions appropriées pour limiter les risques d'exposition.

L'intérêt de la vaccination par le B.C.G. dans la protection contre la tuberculose chez les personnels de santé n'est pas connu. De plus, la vaccination par le B.C.G. est contre-indiquée chez les personnes contaminées par le V.I.H.

## EN FRANCE, À PARIS (E. Bouvet)

Une épidémie nosocomiale d'infection à *Mycobacterium bovis* multirésistant dans un hôpital parisien chez des patients infectés par le V.I.H. est en cours d'investigation. 6 cas de tuberculose à *Mycobacterium bovis* multirésistant ont été diagnostiqués dans le même service hospitalier entre août 1989 et septembre 1991. Le cas index est celui d'un patient sidéen hospitalisé en août 1989 après un séjour de plusieurs mois au Brésil. Le tableau clinique comportait de volumineuses adénopathies cervicales fistulisées et une pneumopathie. L'analyse des crachats et du suc ganglionnaire a permis de retrouver de nombreuses colonies de B.A.A.R. dont la culture n'a poussé qu'après 3 mois. L'identification de la mycobactérie et l'antibiogramme n'a été disponible qu'après le décès du patient, 5 mois après le diagnostic initial. Un traitement par quadrithérapie (I.N.H., rifampicine, éthambutol, pyrazinamide) avait été entrepris dès l'isolement du B.A.A.R. en septembre 1989. Devant l'aggravation des manifestations cliniques, le traitement avait été complété par l'association clofazimine-quinolone. Malgré ce traitement, le patient est décédé des conséquences de la tuberculose en janvier 1990. Ce premier patient est donc resté plusieurs mois dans le même service, contagieux et sans précaution respiratoire pendant plusieurs semaines.

3 patients ayant séjourné dans le même service, dans des chambres voisines à celle du patient index, et en même temps que lui, ont présenté une tuberculose pulmonaire et ganglionnaire sévère avec fièvre intense et altération de l'état général. Le délai d'incubation entre l'exposition et les signes cliniques était respectivement de 4, 6 et 9 mois. La mycobactérie responsable était le même *Mycobacterium bovis*, multirésistant et à pousse lente (au moins 3 mois).

2 autres patients ont présenté une tuberculose aiguë pulmonaire et ganglionnaire avec la même mycobactérie en juin et septembre 1991. Pour ces 2 cas il a été retrouvé un séjour dans le même service en même temps que les cas 2 et 4 respectivement. Le délai d'incubation était de 4 mois et 1 an.

Ces 6 patients étaient atteints de SIDA avéré au moment du diagnostic et de l'exposition initiale à *Mycobacterium bovis* et avaient un chiffre de T4 inférieur à 100/mm<sup>3</sup>. Un contact direct avec un patient contagieux a été retrouvé pour les 5 cas secondaires. La souche de *Mycobacterium bovis* est très particulière :

1° Car il n'existe pratiquement plus d'infection à *Mycobacterium bovis* en France;

2° Cette bactérie pousse lentement sur les milieux de culture habituels, ce qui explique le retard au diagnostic pour les premiers cas;

3° Elle est particulièrement résistante aux antibiotiques antituberculeux (I.N.H., streptomycine, rifampicine, éthambutol).

On ne retrouve *in vitro* qu'une sensibilité à la pyrazinamide, la clofazimine, le P.A.S., la cyclocérine et à certaines quinolones (ciprofloxacine et sparfloxacine). Ceci est d'autant plus remarquable que les B.K. habituellement isolés dans l'hôpital concerné sont toujours très sensibles aux antituberculeux habituels.

Le délai d'incubation chez les patients entre l'exposition et la maladie clinique est très prolongé, de 3 mois à plus d'un an. Une vigilance particulière par rapport à ce risque est donc maintenue chez tous les patients contacts du cas index et des cas secondaires, en particulier chez les malades V.I.H. positifs. C'est dans cet esprit qu'un traitement associant : I.N.H., rifampicine,

éthambutol, clofazimine, cyclosérine et une quinolone (ciprofloxacine ou sparfloxacine) a été entrepris chez les patients 4 et 6 dès la notion de B.A.A.R. au direct dans les crachats en raison de l'aspect clinique et la notion de contagion.

L'investigation chez le personnel soignant et chez les patients contacts n'a pas permis de retrouver d'autre cas secondaire pour le moment.

Sur les 6 patients, 4 sont décédés, dont 3 de tuberculose. Un patient a rechuté sous forme de tuberculose médullaire après 2 mois d'arrêt d'un traitement par quadrithérapie adaptée pendant 13 mois.

Cette épidémie dont l'origine est probablement une souche de *Mycobacterium bovis* résistante provenant du Brésil permet de souligner le risque de diffusion épidémique de tuberculose grave chez des patients immunodéprimés. Elle montre l'importance des mesures de précautions respiratoires à la moindre suspicion de tuberculose et surtout s'il existe un risque de résistance et doit inciter à renforcer les mesures de surveillance locale de la résistance aux antituberculeux et à entreprendre rapidement les traitements adaptés aux données de cette surveillance.

### RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION (CDC) DE LA TUBERCULOSE DANS LES LIEUX DE SOINS

#### 1. Identification et traitement rapide des personnes atteintes de tuberculose active.

Maintenir une vigilance efficace pour identifier les cas rapidement.

Entreprendre rapidement un traitement associé basé sur les données cliniques et les données de surveillance de la résistance.

#### 2. Prévention de la diffusion aérienne des gouttelettes infectées par contrôle de la source et par réduction de la contamination de l'air.

Mettre en route immédiatement des précautions d'isolement aérien pour tous les patients suspects ou confirmés de tuberculose active et qui peuvent être contagieux. Les précautions d'isolement comportent l'utilisation d'une chambre individuelle à pression négative par rapport aux zones environnantes et ayant un minimum de 6 échanges d'air par jour. L'air de la pièce doit être directement évacué à l'extérieur. L'utilisation de lampes à ultraviolets, de filtres à air à forte efficacité pour renforcer la ventilation doit être envisagée.

Toutes les personnes entrant dans la chambre d'isolement doivent porter des masques jetables fortement adhérents sur le visage.

Les précautions d'isolement respiratoire doivent être maintenues jusqu'à réduction de la contagiosité (critères cliniques : diminution de la toux et du nombre de micro-organismes dans les crachats). Si une résistance est suspectée ou confirmée, il faut continuer les précautions jusqu'à la négativation des crachats au direct.

Utiliser des précautions spéciales pendant les procédures qui provoquent la toux (aérosols par ex.).

#### 3. Surveillance de la transmission de la tuberculose.

Maintenir la surveillance de la tuberculose parmi le personnel soignant par des tests tuberculiques cutanés. Recommander des traitements préventifs et appropriés chez le personnel en cas d'indication.

Maintenir une surveillance des cas de tuberculose chez les patients et le personnel.

Entreprendre rapidement une enquête chez les contacts : personnel soignant, patients et visiteurs exposés à un patient tuberculeux contagieux non traité ou inefficacement traité et pour lequel des procédures d'isolement approprié n'ont pas été mises en place. Les régimes thérapeutiques utilisés doivent être choisis sur l'histoire clinique et en prenant en compte les données de la surveillance locale concernant la résistance aux antituberculeux.

## Toute l'information Toutes les formations...

### ÉDITION 1991 DE L'ANNUAIRE DES FORMATIONS FRANCOPHONES EN ÉPIDÉMIOLOGIE SANTÉ PUBLIQUE ET MÉDECINE TROPICALE

Réalisé à la demande du ministère de la Coopération et du Développement, l'*Annuaire* est élaboré par le Réseau épidémiologique pour le développement (R.E.D.) sous la direction des docteurs Philippe BRILLET et Denis MREJEN, avec la coopération active de spécialistes scientifiques et responsables de formation qui ont contribué au recueil et à la validation des données (E.N.S.P., C.I.E., Universités, O.M.S., O.N.G. diverses, etc.).

Ce guide recense les formations existantes dans les domaines de l'Épidémiologie, de la Santé publique et de la Médecine tropicale dispensées dans le monde francophone par des institutions publiques ou privées. Il comble un vide important et répond à un besoin de formation plusieurs fois exprimé tant dans les pays du Nord

que du Sud, puisqu'il concerne aussi bien la Suisse et le Canada que le Maghreb et l'Afrique sub-saharienne.

De consultation simple et rapide grâce à ses nombreux index, ce manuel présente plus de 300 formations sous forme de fiches détaillées (objectifs pédagogiques, durée, prérequis, compatibilité avec un exercice professionnel, jusqu'aux indicatifs téléphoniques internationaux et les parités monétaires des coûts d'inscription). C'est l'outil indispensable à tous ceux qui se préoccupent d'élargir le champ de leurs compétences ou qui ont à conseiller étudiants ou professionnels de la santé dans les pays francophones. Depuis sa création en 1989, l'*Annuaire* est réactualisé chaque année. L'édition 1992 est en préparation.

D'un prix très modéré (100 FF) l'*Annuaire* a été encouragé et cofinancé par les ministères de la Coopération et du Développement et des Affaires étrangères, ainsi que l'A.U.P.E.L.F./U.R.E.F. (Université des réseaux d'expression française). Il est disponible au secrétariat du R.E.D.

Contact presse, demande de spécimen : Sabine CESSOU. Tél. : 45 35 74 64.