

TUBERCULOSE: LA MULTIRESISTANCE EN BELGIQUE EN 1992 ET 1993.

M. Wanlin¹, M. Fauville-Dufaux², S. Pattyn³, F. Portaels³, L. Simonet⁴, M. Uydebrouck⁵

SUMMARY

The "Belgian TB Multidrug Resistance Working Group" determined in collaboration with 28 laboratories carrying out antibiograms for mycobacteria, the prevalence and incidence of multidrug resistance in Belgium in 1992-1993.

During this period, respectively 14 (1.1%) and 17 (1.3%) cases of multidrug resistance (i.e. resistance to at least isoniazid and rifampicin, according to the W.H.O. definition), were detected by these laboratories.

Since 9 new cases of multidrug resistance were detected in 1992 and 10 in 1993, the incidence of multidrug resistance in Belgium can be estimated at 0.1 per 100.000 inhabitants.

Among these 19 new cases, 2 are confirmed as primary resistance cases.

Acta Clin Belg. 1996; 51-3: 150-5

INTRODUCTION

Parallèlement à la recrudescence de la tuberculose dans le monde (1-4), on a assisté, ces dernières années, à l'augmentation du nombre de souches résistantes aux antibiotiques antituberculeux. Ce phénomène de multirésistance

(MR) (selon l'O.M.S.(5): résistance au moins à l'isoniazide et à la rifampicine) est apparu dans de nombreux pays, en voie de développement et industrialisés, notamment aux Etats-Unis (6-13) où la ville de New-York semble particulièrement touchée (6,13,14).

En Belgique (15), le registre de la tuberculose réalisé sur base des déclarations obligatoires a répertorié 1521 nouveaux cas en 1994, ce qui correspond à une incidence de 15,1 pour 100.000 habitants. On y a enregistré par rapport à 1992 une augmentation de l'incidence de 13,5% (Fig.1). Durant les deux années concer-

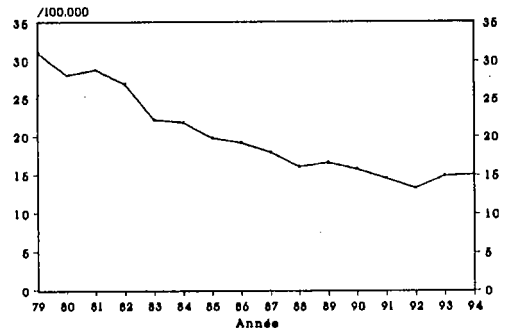


Fig. 1. Evolution de l'incidence de la tuberculose en Belgique de 1979 à 1994.

nées par l'étude (1992 et 1993), 1335 et 1503 nouveaux cas de tuberculose ont été déclarés aux Inspections d'Hygiène.

L'absence de données représentatives de la MR à l'échelon national et la nécessité d'évaluer l'importance de ce phénomène, ont suscité la création, en 1993, d'un groupe de travail, le

1. F.A.R.E.S. (Fondation contre les Affections Respiratoires et pour l'Education à la Santé)/ONBDT (Oeuvre Nationale Belge de Défense contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires), Rue de la Concorde, 56 - 1050 Bruxelles
 2. Institut Pasteur-Bruxelles - Laboratoire de Référence pour les Mycobactéries, Rue Engeland, 642 - 1180 Bruxelles
 3. Instituut Voor Tropische Geneeskunde - Referentie Laboratorium voor Mycobacteriën, Nationalestraat, 155 - 2000 Antwerpen
 4. Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie - Service de Biologie Clinique, Rue Juliette Wytzman, 14 - 1050 Bruxelles
 5. V.R.G.T. (Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding)/BNWBT (Belgisch Nationaal Werk tot Bestrijding van de Tuberculose en de Respiratoire Aandoeningen), Eendrachtstraat, 56 - 1050 Brussel

Tirés-à-part: M. Wanlin, rue de la Concorde, 56
1050 Bruxelles

"Belgian TB Multidrug Resistance Working Group". Plusieurs institutions y ont été intégrées: les deux laboratoires de référence pour les mycobactéries (Institut Pasteur-Bruxelles et Instituut voor Tropische Geneeskunde - Antwerpen), les deux organismes chargés de l'application du programme de lutte contre la tuberculose (F.A.R.E.S. - Fondation contre les Affections Respiratoires et pour l'Education à la Santé et V.R.G.T. - Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding), ainsi que le service de biologie clinique de l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie (I.H.E.) chargé de l'évaluation externe de la qualité des laboratoires.

Dans un premier temps, le groupe s'est fixé comme objectif d'évaluer la MR aux médicaments antituberculeux des souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis* identifiées pendant les années 1992 et 1993.

METHODOLOGIE

Une enquête a été réalisée par courrier entre avril 1993 et septembre 1994. Un premier questionnaire a été envoyé à tous les laboratoires du pays, afin de connaître ceux d'entre-eux qui testaient la sensibilité des souches tuberculeuses aux antibiotiques. Ensuite deux questionnaires, concernant les années 1992 et 1993, ont été envoyés aux laboratoires effectuant des antibiogrammes. La demande d'information sur la résistance concernait les souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum*) provenant de patients résidant en Belgique.

Le nombre de tuberculeux identifiés par chaque laboratoire a été demandé. Lorsqu'il faisait défaut, il a été convenu de le remplacer par le nombre de souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis* isolées ou testées. Cette extrapolation n'a concerné que 3 laboratoires sur 27 en 1992 et aucun en 1993; elle portait sur 61 souches.

Pour les patients tuberculeux MR, des démarches complémentaires, respectant la confidentialité, ont permis d'éliminer les doubles enregistrements, c'est-à-dire les cas communs aux années 1992, 1993 ou antérieures ainsi que ceux répertoriés simultanément, la même année, par plusieurs laboratoires. Par ailleurs, pour chacun de ces patients, des paramètres tels que le sexe, l'âge, la nationalité, le statut VIH et les antécédents de traitement antituberculeux ont été analysés. Quand aucun renseignement clinique n'a pu être obtenu ou lorsqu'un traitement antituberculeux standard non adapté au résultat de l'antibiogramme a été instauré, le patient infecté par une souche MR n'a pas été incorporé dans l'étude.

Le terme de résistance primaire a été utilisé pour les souches provenant de malades dont on est certain qu'ils n'ont jamais pris de médicaments antituberculeux; elle résulte par conséquent de la contamination d'un sujet sain par une souche résistante. Le terme de résistance secondaire a été utilisé pour les malades dont on sait qu'ils ont déjà été traités antérieurement; elle peut s'être développée au cours du traitement par suite du manque de compliance du patient et/ou parce que le traitement prescrit était inadéquat (5).

Enfin, un questionnaire relatif aux différentes méthodes employées pour tester la sensibilité des souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis* a été envoyé aux laboratoires participants.

RESULTATS

Sur les 384 laboratoires contactés dans un premier temps, 304 ont répondu (79%). Parmi les 28 ayant déclaré tester la sensibilité des souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques, 27 ont répondu au questionnaire relatif à l'année 1992 et 28 à celui de 1993. La participation a donc été respectivement de 93% et de 100%.

Les souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis* identifiées en 1992 et en 1993 provenaient de 1290 et 1266 patients. Parmi ceux-ci, 24 étaient infectés par une souche MR en 1992 et 29 en 1993. A la suite de l'élimination des doubles enregistrements, ces nombres ont été ramenés respectivement à 14 et à 17 (Tableau 1).

Il s'est avéré que 7 de ces sujets étaient communs aux deux années, ce qui réduit à 10 le

TABLEAU 1:
PRÉVALENCE DE LA MULTIRÉSISTANCE CHEZ LES
PATIENTS TUBERCULEUX DÉTECTÉS EN 1992-1993.

	1992	1993
Patients tuberculeux	1290	1266
Patients tuberculeux multirésistants avant suppression des doubles enregistrements	24 (1,9%)	29 (2,3%)
Patients tuberculeux multirésistants après suppression des doubles enregistrements	14 (1,1%)	17 (1,3%)

nombre de nouveaux cas de MR enregistrés en 1993.

Sur base des informations fournies par la F.A.R.E.S. et la V.R.G.T. via le registre de la tuberculose, par le laboratoire de l'Institut Pasteur et par Schandevyl et al.(16), auteurs de la première étude publiée inventoriant les cas de tuberculose MR dans notre pays, il a été possible de déterminer que 5 des cas détectés en 1992 étaient déjà connus antérieurement. Le nombre de nouveaux sujets tuberculeux MR peut donc être estimé à 9 pour l'année 1992.

Les caractéristiques des 19 patients tuberculeux MR répertoriés en 1992 et 1993 figurent au Tableau 2.

Différentes méthodes ont été employées pour tester la sensibilité des souches. Sur les 26 laboratoires ayant répondu au questionnaire, 15 ont utilisé la méthode des proportions, dont 8 sur milieux solides commercialisés (Biomérieux ou Pasteur Sanofi) et 7 sur milieux solides préparés par leurs soins, 2 une méthode non proportionnelle en milieu liquide et 10 la méthode radio-

TABLEAU 2: CARACTÉRISTIQUES DES 19 SUJETS TUBERCULEUX MULTIRÉSISTANTS RÉPERTORIÉS EN BELGIQUE EN 1992-1993.

	Nombre absolu
SEXE:	
- Masculin	12
- Féminin	7
AGE:	
-15 à 24 ans	3
-25 à 34 ans	9
-35 à 44 ans	1
-45 à 54 ans	3
-55 à 64 ans	1
-65 à 74 ans	1
-75 à 84 ans	1
NATIONALITE:	
- belge	6
- camerounaise	1
- italienne	1
- marocaine	6
- somalienne	2
- zairoise	3
STATUT VIH:	
- positif	2
- négatif	7
- inconnu	10
ANTECEDENTS DE TRAITEMENT ANITUBERCULEUX:	
- jamais traités	2
- déjà traités	11
- méconnus	6

métrique BACTEC (Becton Dickinson). Un laboratoire a utilisé deux des méthodes susmentionnées.

DISCUSSION

Dans cette étude, la résistance aux médicaments antituberculeux majeurs a été exprimée en fonction du nombre de patients tuberculeux répertoriés et non en fonction du nombre de souches isolées ou testées. Cette façon de procéder est la seule qui puisse fournir un taux exact de MR. Il faut néanmoins tenir compte de différents facteurs qui ont pu influencer les résultats, tels que: le caractère rétrospectif de l'étude, l'extrapolation de quelques données manquantes et l'élimination des doubles enregistrements parmi les patients tuberculeux MR et non

pour l'ensemble des patients tuberculeux répertoriés par les laboratoires participants, ce qui pourrait être à l'origine d'une légère sous-estimation de la prévalence.

Par ailleurs, la diversité des techniques utilisées pour effectuer l'antibiogramme, doit également être prise en compte même si, selon Rastogi et al. (17), elle ne devrait pas influencer les résultats pour autant que chacune des méthodes ait été standardisée. Une évaluation externe de la qualité de l'antibiogramme devrait permettre d'établir la validité de nos résultats.

Le taux de participation quasi optimal des laboratoires testant la sensibilité des souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis*, assure une bonne représentativité de l'échantillon. Cependant, il est possible que parmi les 21% de laboratoires n'ayant pas répondu au premier questionnaire, quelques uns effectuent des antibiogrammes. Il ne peut s'agir toutefois que de structures isolant annuellement peu de souches tuberculeuses puisque tous les laboratoires importants ont participé à l'étude.

Après suppression des doubles enregistrements, la prévalence de la MR est de 1,1% en 1992 et de 1,3% en 1993 (Tableau 1). Une étude similaire récemment réalisée en France, rapporte une prévalence plus basse de la MR exprimée en fonction du nombre de cas de tuberculose identifiés par les laboratoires participants: 0,56% en 1992 et 0,47% en 1993 (18). Neuf nouveaux patients tuberculeux MR ont été observés en 1992 et 10 en 1993, ce qui correspond en moyenne en Belgique à une incidence de 0,1 pour 100.000 habitants. Près de 2/3 de ces 19 cas ne sont pas de nationalité belge et pourraient donc avoir été importés.

La tuberculose touche en général davantage les hommes que les femmes; parmi les cas MR les sujets de sexe masculin sont également plus représentés (63%).

L'association multirésistance/SIDA est bien décrite dans la littérature (6,11,13,20). Dans notre étude, moins d'un quart des patients tubercu-

leux MR dont le statut VIH est connu, sont séropositifs. On peut toutefois difficilement tirer des conclusions alors que cette information fait défaut pour 10 des 19 cas.

Soixante-huit pourcent des cas de tuberculose MR sont âgés de 15 à 44 ans. La surreprésentation (47%) de la tranche d'âge 25-34 ans est assez nette. Les sujets porteurs du virus du SIDA appartiennent préférentiellement à cette dernière catégorie d'âge. D'ailleurs, les 2 cas séropositifs connus étaient âgés de 28 et 30 ans.

Parmi les 13 patients tuberculeux MR dont les antécédents de traitement sont connus, deux sont des résistances primaires. Il s'agit d'un contage familial bien documenté où le père, d'origine marocaine, atteint de tuberculose a refusé de se traiter correctement et a contaminé ses deux plus jeunes filles. La similitude des souches isolées chez les trois membres de cette famille a été confirmée par la méthode R.F.L.P. (Restriction Fragment Length Polymorphism). Ce cas de transmission familiale est jusqu'ici, le seul clairement documenté en Belgique.

Contrairement aux Etats-Unis (9,10,13,19), aucune transmission extra-familiale et aucune épidémie nosocomiale de tuberculose MR n'ont été détectés à ce jour dans notre pays (20). La détermination des empreintes génétiques de toute souche MR reste néanmoins utile; elle doit permettre de reconnaître rapidement tout cas de transmission à d'autres sujets et de prendre plus vite les mesures prophylactiques adéquates afin de limiter la contamination.

CONCLUSION

Contrairement à d'autres régions du monde, la multirésistance n'est pas actuellement un problème majeur en Belgique. Cependant, il convient de rester vigilant et de suivre régulièrement l'évolution du phénomène afin de pouvoir adapter le cas échéant, la politique de lutte contre la tuberculose. Pour ce faire, il est nécessaire d'organiser, en collaboration avec les laboratoires effectuant des antibiogrammes de my-

cobactéries, un système efficace de récolte de données. Une évaluation externe de la qualité des tests de sensibilité des souches tuberculeuses aux antibiotiques s'avère nécessaire afin de confirmer la validité des résultats.

Il est utile de rappeler aux médecins l'importance de prescrire un schéma thérapeutique adéquat comprenant plusieurs antibiotiques antituberculeux auxquels la souche est sensible. De plus, il est nécessaire que chaque patient soit suivi tout au long du traitement et qu'en cas de non compliance, il soit soumis à un traitement directement supervisé (6,7,10). Celui-ci permet, en effet, de limiter le développement de la multirésistance, comme le démontre une étude réalisée récemment aux Etats-Unis (21).

REMERCIEMENTS

Le "Belgian TB Multidrug Resistance Working Group" tient à remercier les laboratoires pour leur collaboration à la présente étude ainsi que Gyselen A., Prignot J., Vermeire P., Snacken R. et Dierckx P. qui ont assuré la lecture critique de cet article.

RESUME

L'étude que le "Belgian TB Multidrug Resistance Working Group" a menée en collaboration avec 28 laboratoires de bactériologie effectuant des antibiogrammes de mycobactéries, a permis de déterminer pour la période 1992-1993, la prévalence et l'incidence de la multirésistance aux médicaments antituberculeux en Belgique.

Parmi les patients tuberculeux répertoriés par ces laboratoires, 14 (1,1%) en 1992 et 17 (1,3%) en 1993 étaient infectés par une souche tuberculeuse multirésistante, c'est-à-dire, selon la définition de l'O.M.S., résistante au moins à l'isoniazide et à la rifampicine.

Neuf nouveaux cas de multirésistance ayant été dépistés en 1992 et 10 en 1993, on peut estimer que l'incidence de la multirésistance en Belgique est de l'ordre de 0,1 pour 100.000 habitants.

Parmi ces 19 nouveaux cas, deux sont des résistances primaires documentées.

SAMENVATTING

Met de medewerking van 28 bacteriologische laboratoria die mycobacteriële gevoeligheidsbepalingen verrichten, heeft de "Belgian TB Multidrug Resistance Working Group" de prevalentie en incidentie berekend van de multiresistentie aan tuberculostatica in België voor de jaren 1992-1993.

In 1992 werd multiresistentie (d.i. volgens W.G.O.-definitie: resistent aan ten minste isoniazide en rifampicine) aangetroffen bij 14 (1,1%) en in 1993 bij 17 (1,3%) patiënten, van wie de mycobacteriënstam in deze laboratoria onderzocht werd.

Aangezien er in 1992 negen en in 1993 tien nieuwe gevallen werden opgespoord, kan de incidentie van multiresistentie in België geraamd worden op 0,1 per 100.000 inwoners.

Twee van de 19 nieuwe gevallen met multiresistente mycobacteriën zijn bewezen primaire resistenties.

REFERENCES

1. Molimard M, Hirsch A, Chrétien J. La Tuberculose: une nouvelle priorité. *Presse Méd.* 1994; 23: 1166-71.
2. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *WHO Bull.* 1994; 72: 213-20.
3. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *WHO Bull.* 1993; 71: 297-306.
4. Burns DN, Gellert GA, Crone RK. Tuberculosis in Eastern Europe and the former Soviet Union: how concerned should we be? *Lancet.* 1994; 343: 1445-46.
5. Vareldzis B, Grosset J, de Kantor I et al. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. *Tubercle Lung Dis.* 1994; 15: 1-7.
6. Riley LW. Drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1993; 17: 442-6.
7. Villarino ME, Geiter LJ, Simone PM. The multidrug-resistant tuberculosis challenge to public health efforts to control tuberculosis. *Publ Health Rep.* 1992; 107: 616-25.
8. Broekmans JF, Van Klingeren B. Multiresistente tuberculose: een gevaar voor de volksgezondheid. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1993; 137: 636-9.
9. K.N.C.V. Richtlijnen met betrekking tot de behandeling en preventie van multiresistente tubercu-

- lose in Nederland. Commissie "Multiresistente Tuberculose", september 1993.
10. Globe M, Iseman MD, Madsen LA et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampicin. *N Engl J Med*. 1993; 328: 527-32.
 11. Dooley SW, Jarvis WR, Martone WJ, Snider DE Jr. Multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med*. 1992; 117: 257-9.
 12. Bloch A, Cauthen G, Onorato I et al. Drug resistant tuberculosis. Trends in the U.S.: Comparison of two nationwide surveys (28th World Conference of IUATLD). *Tubercle Lung Dis*. 1994; 75: 35.
 13. Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM et al. Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. *JAMA*. 1994; 271: 665-71.
 14. Vandenbrouaene M. Tuberculose, terug van nooit weggeweest. *Soa-Aids nieuwsbrief*, Februari 1993: 1-4.
 15. F.A.R.E.S.-V.R.G.T. Rapport épidémiologique de la tuberculose en Belgique - 1994.
 16. Schandevyl W, Uydebrouck M, Gyselen A. Wordt ook ons land bedreigd door multiresistente tuberculose? *Tijdschr Geneesk*. 1993; 49: 1379-85.
 17. Rastogi N, Goh KS, David HL. Drug susceptibility testing in tuberculosis: a comparison of the proportion methods using Löwenstein-Jensen. *Res Microbiol*. 1989; 140: 405-17.
 18. Schwoebel V, Decludt B, Haeghebaert S, Torrea G, Vincent V, Grosset J. Multi-drug resistant tuberculosis in France (1992-1994). *Tubercle Lung Dis*. 1995; 76: 92-3.
 19. Anonyme. Transmission nosocomiale de tuberculose multirésistante parmi les patients infectés par le VIH. *B E H*. 1991; 45: 195-7.
 20. Rigouts L, Portaels F. Restriction fragment length polymorphism analysis of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Belgium. *Acta Clin Belg*. 1994; 49: 5-11.
 21. Weis SE, Slocum PC, Blais FX et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1179-84.