

Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°63 - février 98

MADRID

Une épidémie nosocomiale de tuberculose multirésistante

Elisabeth Bouvet

Unité de médecine infectieuse, Groupe hospitalier Bichat-Claude-Bernard (Paris)

Nosocomial transmission of *Mycobacterium bovis* resistant to 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection

Guerrero A.,
Cobo J., Fortun
J., Navas E.,
Quereda C.,
Asensio A.,
Canon J.,
Blazquez J.,
Gomez-
Mampaso E.
The Lancet,
1997, 350, 1738-
1742

Résistante à onze antituberculeux, l'épidémie de tuberculose à *Mycobacterium bovis* survenue dans un hôpital madrilène rappelle que les patients infectés par le VIH et immunodéprimés constituent un terrain prédisposant au développement d'une maladie tuberculeuse avec une souche multirésistante qui se comporte comme un opportuniste.

Dans le *Lancet* du 11 décembre 1997, Antonio Guerrero, Javier Gobo et coll. rapportent une épidémie nosocomiale de tuberculose multirésistante survenue dans l'hôpital Ramon Y Cajal de Madrid entre décembre 1993 et février 1995.

Cette épidémie, qui a touché 19 patients infectés par le VIH, était due à une souche de *Mycobacterium bovis* particulièrement résistante aux antituberculeux, puisque résistante aux 11 antibiotiques testés. L'étude génotypique des souches révélait des profils presque identiques. Les symptômes cliniques consistaient le plus souvent en fièvre prolongée inexplicée et manifestations respiratoires diverses. La radiographie pulmonaire était normale lors de l'admission dans 4 cas. Tous les patients étaient infectés par le VIH et avaient un chiffre de CD4 inférieur à 200/mm³ (moyenne : 43).

Tous les patients ont été traités par les antituberculeux classiques (INH, rifampicine, ethambutol et pirilène) plus en moyenne 4 autres drogues, soit 8 médicaments antituberculeux par patient en moyenne. La mycobactérie a été isolée au direct et en culture dans l'expectoration chez 17 patients, dans le foie, les urines et la peau chez 1 patient et dans un abcès du psoas dans 1 cas. Dans 8 cas à expectoration positive, *M. bovis* a été retrouvé dans un ou plusieurs autres sites. Tous les patients sont décédés de tuberculose dans un délai moyen de 44 jours (de 2 à 116 jours). Le délai de croissance de la culture était supérieur à 4 semaines dans tous les cas. Les caractéristiques microbiologiques et génotypiques des souches (ADN chromosomique, séquences IS6110, spoligotyping) étaient celles de *M. bovis*.

Les particularités de cette épidémie sont :

- l'étendue de la multirésistance de la mycobactérie qui concernait tous les médicaments testés;
- le fait que la mycobactérie du complexe *tuberculosis* soit une souche *bovis*;
- le caractère nosocomial de l'épidémie, démontrant le mode de transmission de *M. tuberculosis* par voie aérienne et son interruption grâce à la mise en œuvre de différentes mesures d'isolement respiratoire;

- la séropositivité pour le VIH et la forte immunodépression de tous les sujets atteints;

- dans l'étude cas-témoin, le nombre moyen de jours passés dans la même unité qu'un cas était plus élevé chez les cas que chez les témoins. Parmi les 38 patients qui avaient partagé une chambre avec un patient atteint de tuberculose multirésistante à *bovis*, 5 ont développé la maladie. La médiane d'incubation était de 111 jours (comprise entre 90 et 270 jours). Le taux d'attaque pendant la période de l'étude était de 4,2% dans l'unité A et de 1,1% dans l'unité B (ouverte secondairement) du même hôpital.

Une autre épidémie de tuberculose due à la même souche de *M. tuberculosis* multirésistante est survenue dans un autre hôpital de Madrid où avaient été traités le cas index et deux autres cas antérieurement. Il est donc vraisemblable que l'épidémie de l'hôpital Ramon y Cajal soit secondaire à l'épidémie dans un autre hôpital. La transmission est survenue d'autant plus facilement que la souche était totalement résistante aux antituberculeux, que les malades étaient immunodéprimés et que des mesures d'isolement respiratoire n'ont pas été mises en place rapidement pour des raisons déjà invoquées lors des épidémies nosocomiales américaines: absence de symptomatologie respiratoire, autre cause à la fièvre, radiographies pulmonaires normales, examen direct des crachats négatif.

L'épidémie semble avoir été contrôlée 3 mois après l'ouverture d'une unité de 11 lits d'isolement respiratoire où tous les patients suspects ou atteints de tuberculose multirésistante ont été placés à partir de juin 1994 (unité B). Dans le même temps, d'autres mesures destinées à faciliter le diagnostic des cas, à isoler les patients et à protéger le personnel ont été prises: mesures environnementales, dépistage bactériologique de la résistance, masques à haute protection (HEPA), prise en charge des contacts, développement d'un laboratoire spécialisé.

Il est à noter cependant que 6 autres cas de tuberculose à *M. bovis* multirésistante sont survenus entre mars 1995 et novembre 1996. Dans 4 cas il s'agissait de patients infectés par le VIH et qui avaient pu être exposés antérieurement dans

l'unité A ou dans l'hôpital X, siège de l'épidémie initiale. Dans les 2 autres cas, les patients n'étaient pas infectés par le VIH mais l'un était un médecin diabétique qui avait soigné un cas dans l'hôpital X et l'autre était une jeune fille de 16 ans non immunodéprimée qui avait été traitée dans l'hôpital X en hôpital de jour. Les souches de *M. bovis* de ces 6 patients étaient phénotypiquement et génotypiquement identiques.

Cette épidémie rappelle que les patients infectés par le VIH et immunodéprimés constituent un terrain prédisposant au développement d'une maladie tuberculeuse avec une souche multirésistante qui se comporte comme un opportuniste alors que les sujets non immunodéprimés peuvent développer une infection mais sont moins à risque de développer une tuberculose maladie.

Le mécanisme d'acquisition de la souche multirésistante est probablement une sélection progressive de mutants résistants aux différents antituberculeux, laissant supposer une longue histoire préalable d'épidémies de tuberculose mal contrôlée dans les hôpitaux espagnols. Malheureusement, la discussion n'aborde pas cet aspect. Il serait intéressant de savoir comment s'effectue la prise en charge et le contrôle de la tuberculose en Espagne. L'épidémie présentée dans l'article du *Lancet* ne peut pas être une histoire isolée mais le reflet de cet état épidémique antérieur et d'un défaut de prise en charge thérapeutique des patients atteints de tuberculose.

Il est à espérer que la restauration immunitaire des patients infectés par le VIH sous trithérapie permettra d'éviter la transmission de telles souches et les conséquences catastrophiques de leur multiplication chez des patients fragilisés.