

# Résistance aux antituberculeux de première ligne et principales familles génotypiques de *Mycobacterium tuberculosis* en région Antilles-Guyane : profils, évolution et tendances de 1995 à 2011

## Resistance to First-Line Drugs and Major Genotypic Lineages of *Mycobacterium tuberculosis* in the 3 French Department of the Americas: Profiles, Evolution, and Trends (1995–2011)

J. Millet · M. Berchel · F. Prudenté · E. Streit · A.-G. Bomer · F. Schuster · J. Vanhomwegen · D. Paasch · I. Galbert · E. Valery · R. Aga · N. Rastogi

Reçu le 28 avril 2012 ; accepté le 14 janvier 2014  
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2014

**Résumé** Il s'agit du premier état des lieux concernant la circulation d'isolats de *Mycobacterium tuberculosis* résistants et multirésistants aux antituberculeux dans les départements français d'Amérique (DFA — Guadeloupe, Martinique, Guyane française) sur une période de 17 ans (janvier 1995–décembre 2011). Un total de 1 239 cas de tuberculose a été étudié : 1 199 nouveaux cas (résistances et multirésistances primaires de 11,8 et 1,6 %) et 40 persistants (définis comme des cas avec antécédent de culture positive à plus de six mois d'intervalle et dont les spoligotypes restent identiques) pour lesquels des proportions significativement plus importantes de résistance à au moins l'isoniazide (22,5 % ;  $p = 0,002$ ), à la rifampicine (20,0 % ;  $p < 0,001$ ) et de multirésistances (17,5 % ;  $p < 0,001$ ) ont été observées par comparaison aux nouveaux cas. Les 281 profils de spoligotypage obtenus montrent la présence de cinq lignées principales, T (29,9 %), LAM (23,9 %), Haarlem (22,1 %), EAI (7,1 %) et X (6,7 %). Deux de ces lignées, lignée X et LAM, prédominent parmi les isolats résistants et multirésistants respectivement (X : 10,5 % des isolats résistants,  $p = 0,04$  ; LAM : 42,3 % des isolats multirésistants,  $p = 0,02$ ). Quatre des 19 profils de spoligotypage majoritaires, correspondant aux SIT 20, 64, 45 et 46, étaient significativement associés à la résistance aux antituberculeux. Parmi eux, le génotype SIT 20, associé à une monorésistance à l'isoniazide et à une multirésistance aux antituberculeux, serait en circulation active et persistante depuis 1999, en

Guyane française, département dans lequel il a par ailleurs été observé la présence de souches de *M. tuberculosis* phylogéographiquement associées au Guyana et au Suriname (SIT 131 et SIT 1340).

**Mots clés** *Mycobacterium tuberculosis* · Résistance · Multirésistance · Spoligotypage · Antilles-Guyane · Guadeloupe · Martinique · Guyane française

**Abstract** This is the first overview on resistant and multidrug resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* circulating in the French Department of the Americas (Guadeloupe, Martinique, and French Guiana) over 17 years (January 1995–December 2011). A total of 1,239 cases were studied: 1,199 new cases (primary and multidrug resistance of 11.8 and 1.6% respectively), and 40 persistent (defined as cases with a previous history of positive culture over 6 months interval and whose spoligotypes remain unchanged), in which significantly higher proportions of resistance to at least isoniazid (22.5%,  $P = 0.002$ ), rifampicin (20.0%,  $P < 0.001$ ), and multidrug resistance (17.5%,  $P < 0.001$ ) were observed as compared to new cases. The 281 spoligotypes obtained showed the presence of five major lineages, T (29.9%), LAM (23.9%), Haarlem (22.1%), EAI (7.1%), and X (6.7%). Two of these lineages, X and LAM, predominate among resistant and multidrug resistant isolates respectively (X: 10.5% of resistant isolates,  $P = 0.04$ ; LAM: 42.3% of multidrug resistant isolates,  $P = 0.02$ ). Four of the 19 major spoligo-profiles, corresponding to SIT 20, 64, 45, and 46, were significantly associated with drug resistance. Among them, genotype SIT 20, associated with monoresistance to isoniazid and multidrug resistance, would be actively and persistently in circulation, since 1999, in French Guiana, department in which one may also observe the presence of

J. Millet · M. Berchel · F. Prudenté · E. Streit · A.-G. Bomer · F. Schuster · J. Vanhomwegen · D. Paasch · I. Galbert · E. Valery · R. Aga · N. Rastogi (✉)  
WHO Supranational TB Reference Laboratory,  
unité de la tuberculose et des mycobactéries,  
institut Pasteur de Guadeloupe, Morne Jolivière,  
BP 484, F-97183 Abymes Cedex, Guadeloupe  
e-mail : nrastogi@pasteur-guadeloupe.fr

strains of *M. tuberculosis* phylogeographically associated to Guiana and Suriname (SIT 131 and SIT 1340).

**Keywords** *Mycobacterium tuberculosis* · Drug resistance · Multidrug resistance · Antilles-French Guiana · Spoligotyping · Guadeloupe · Martinique · French Guiana

## Introduction

Le développement de résistances du bacille tuberculeux aux traitements conventionnels a un impact majeur sur l'issue du traitement des patients. Alors que le traitement standardisé, dit de première ligne, permet de soigner correctement la plupart des patients porteurs de souches de *Mycobacterium tuberculosis* sensibles, l'infection tuberculeuse causée par des bacilles multirésistants (MDR — un bacille multirésistant se définissant comme présentant une résistance cumulée à l'isoniazide [INH] et à la rifampicine [RIF]) nécessite l'utilisation d'antibiotiques dits de seconde ligne, nettement plus coûteux et aux effets secondaires non négligeables [24,26]. Les stratégies mises en place pour contrôler l'épidémie de tuberculose due aux bacilles résistants et multirésistants impliquent la réalisation systématisée de tests de sensibilité aux antituberculeux et le suivi de traitement des patients.

En 2010, la situation épidémique pour la tuberculose dans les départements français d'Amérique (DFA) est très disparate avec les taux d'incidence les plus élevés observés en Guyane française et en Guadeloupe (15,6 et 9,7 cas/10<sup>5</sup> habitants [hab] respectivement) et une incidence particulièrement faible observée en Martinique avec seulement 3,8 cas/10<sup>5</sup> hab [4]. Les DFA sont par ailleurs constitués d'un peuplement humain hétérogène, d'environ un million d'hab, résultant de flux migratoires continus avec la France métropolitaine, les pays limitrophes ou proches (Suriname, Brésil pour la Guyane française, Haïti, Sainte-Lucie, Dominique pour Guadeloupe et Martinique) ainsi que d'autres pays plus éloignés (Chine pour la Guyane française). Depuis 1994, les trois DFA disposent des activités de référence pour la tuberculose et les mycobactéries atypiques du laboratoire des mycobactéries de l'institut Pasteur de Guadeloupe (IPG). En effet, depuis cette date, le laboratoire réalise le diagnostic bactériologique des cas de tuberculose des trois DFA, et dispose par ailleurs d'une activité d'expertise, de surveillance et d'étude des filières de transmission au bénéfice de ces trois départements. Le travail de surveillance intègre un axe de recherche puisque toutes les souches de *M. tuberculosis* sont systématiquement génotypées et les profils obtenus intégrés dans la base de données mondiale de génotypes du bacille tuberculeux, SITVIT2.

Dans ce contexte, il nous est apparu important de dresser le premier état des lieux concernant les cas de tuberculose à

bacilles résistants et multirésistants dans les DFA sur une période de 17 ans (janvier 1995–décembre 2011). Les données épidémiologiques concernant les patients, les profils de résistances observés, ainsi que les profils génotypiques des isolats de *M. tuberculosis* en circulation ont été étudiés afin de caractériser au mieux les cas de tuberculose résistants dans les DFA.

## Patients et méthodes

Depuis 1994, l'IPG reçoit l'ensemble des échantillons pour le diagnostic de la tuberculose en provenance de la Guadeloupe, ainsi que les échantillons et cultures positives, lorsque celles-ci sont disponibles, en provenance de Martinique et Guyane française. La présente étude consiste en une étude descriptive rétrospective portant sur l'ensemble des patients pour lesquels une culture positive à *M. tuberculosis* a été obtenue à l'IPG entre 1995 et 2011.

Les informations démographiques et épidémiologiques concernant les patients ont été collectées par l'intermédiaire de la fiche de renseignements accompagnant la demande d'examen. Les données bactériologiques ont été obtenues à l'IPG, de même que les profils phénotypiques de résistance aux antituberculeux.

Les antibiotiques testés en première intention, par la méthode des proportions, sont l'INH, la RIF, l'éthambutol (EMB), la streptomycine (SM) et la pyrazinamide (PZA). Un isolat est classé comme résistant s'il présente une résistance à l'un ou plusieurs des cinq antibiotiques testés. L'ensemble des données obtenues ont été analysées par le logiciel Stata version 12 (Stata Corporation, College Station, TX), en utilisant le test du Chi<sup>2</sup> et le test exact de Fisher pour la comparaison de groupes avec des variables binaires et le test *t* de Student pour la comparaison de moyennes. L'odds ratio (OR) [ou rapport des cotes] a été calculé pour estimer l'association existant entre les principaux génotypes circulant dans les DFA et la résistance aux antituberculeux.

L'étude porte sur 1 239 cas de tuberculose survenus en Guadeloupe (346/1 239), en Martinique (177/1 239) et en Guyane française (716/1 239). L'ensemble des souches de *M. tuberculosis* obtenues à l'IPG a été génotypé en se basant sur l'étude du polymorphisme du locus DR (spoligotyping) selon un protocole décrit précédemment [27]. Ce locus est constitué de courtes séquences d'ADN répétées et identiques appelées DR, séparées les unes des autres par des séquences d'ADN non répétitives et uniques, appelées inter-DR ou espaceurs. L'empreinte génétique par spoligotyping repose sur l'étude de la présence ou de l'absence d'une sélection de 43 espaceurs. Le locus DR est, dans un premier temps, amplifié par PCR, et les produits de PCR obtenus vont ensuite être hybridés sur une membrane où sont fixés les 43 inter-DR. Ainsi, tout inter-DR présent dans le locus

précédemment amplifié par PCR va venir se fixer à sa copie située sur la membrane. La fixation ou non-fixation des inter-DR à leur copie est révélée par chemoluminescence sur film photographique. Le spoligotype obtenu traduit ainsi la présence ou l'absence de chacun des 43 inter-DR étudiés.

Une seconde méthode de typage, basée sur l'étude des séquences répétées minisatellites MIRU-VNTR [35], a été mise en place dès 2007, en association avec le spoligotypage, pour le génotypage prospectif des souches de *M. tuberculosis* isolées au laboratoire (profils MIRU-VNTR disponibles pour  $n = 334$  souches entre 2007 et 2011). De plus, un total de 327 souches isolées antérieurement à 2007 ont été typées par la méthode des MIRU-VNTR lors d'études ponctuelles et disposent donc également d'un profil MIRU-VNTR. La méthode des MIRU-VNTR est basée sur l'amplification par PCR de 12 des 41 locus minisatellites identifiés dans le génome de *M. tuberculosis* [36], en utilisant des amorces spécifiques de chaque locus et sur la détermination du nombre de répétitions au niveau des locus respectifs. Après amplification, les produits de PCR sont séparés par électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % (poids/volume). La correspondance établie entre la taille des amplicons et le nombre de copies des séquences répétées permet ainsi de connaître le nombre de séquences répétées pour chaque locus étudié.

Les profils de spoligotypage et MIRU-VNTR ont ensuite été intégrés à la base de données internationale de profils génétiques de bacilles tuberculeux de l'IPG, SITVIT2 [9,22], pour comparaison. Dans SITVIT2, des numéros de SIT (Spoligotype International Type) vs MIT (MIRU International Type) sont attribués lorsqu'au moins deux isolats présentent le même spoligotype vs profil MIRU-VNTR tandis que tout profil unique est désigné comme « orphelin ». Les lignées génétiques d'appartenance des isolats de *M. tuberculosis* de l'étude ont été désignées en se basant sur les profils de spoligotypage conformément aux règles décrites dans SpolDB4 et nouvellement réactualisées dans SITVIT-WEB [9,22]. Ces règles permettent de définir, pour *M. tuberculosis*, les neuf lignées suivantes : Beijing, Central-Asian (CAS), East-African-Indian (EAI), Haarlem (H), Latin-American-Mediterranean (LAM), « Manu », X, S et la lignée T définie par défaut.

Un cas définit un patient pour lequel une souche de *M. tuberculosis* a été isolée au laboratoire et pour laquelle :

- les résultats d'antibiogramme étaient disponibles pour les cinq ATB testés en première intention au laboratoire (INH, RIF, SM, EMB, PZA) ;
- un profil de spoligotypage avait été obtenu. Les cas de tuberculose, dont la souche *M. tuberculosis* a un profil de résistance aux antituberculeux incomplet ou manquant et/ou aucun profil de spoligotypage, ont été exclus de l'étude ( $n = 28$ ).

Par ailleurs, les cas de tuberculose ont été catégorisés en : « cas persistant(s) » vs « nouveaux cas » selon qu'une précédente culture positive à *M. tuberculosis* a été obtenue au laboratoire ou non. Ainsi, un cas est classé comme persistant si une ou plusieurs cultures positives ont été précédemment obtenues pour ce même patient à plus de six mois d'intervalle avec des profils génotypiques des isolats similaires ( $n = 40$ ). Les autres cas sont considérés comme nouveaux ( $n = 1\ 199$ ).

## Résultats

Les données épidémiologiques et démographiques concernant les 1 239 patients montrent que le sex-ratio homme/femme des patients tuberculeux dans les DFA est de 1,8 (données disponibles pour 1 221/1 239 patients) et l'âge moyen des patients de 42,6 ans avec 82,9 % des patients appartenant à la classe d'âge 15–65 ans (< 15 ans : 3,9 % et > 65 ans : 13,2 % ; données disponibles pour 1 184/1 239 patients) (Tableau 1).

De 1995 à 2011, de 17 à 39 cas de tuberculose à bacilles résistants, dont un à sept cas à bacilles MDR, ont été identifiés par année, ce qui représente globalement de 7,8 à 18,4 % du nombre total des cas de tuberculose (0,5 à 3,3 % pour les cas à bacilles MDR). Aucune différence significative concernant les données épidémiologiques des patients (âge, sex-ratio, origine géographique et sérologie VIH) n'est observée entre les cas à bacilles résistants ou MDR et ceux correspondant à des cas à *M. tuberculosis* sensibles aux antituberculeux. Néanmoins, une proportion significativement plus importante de cas persistants est observée parmi les cas à *M. tuberculosis* résistants et MDR ( $n = 11/153$  ou 7,2 % ;  $p = 0,007$  et  $n = 7/26$  ou 26,9 % ;  $p < 0,001$  respectivement) par rapport aux cas à *M. tuberculosis* sensibles ( $n = 29/1\ 057$  ou 2,7 %). Enfin, la majorité des cas sont positifs à l'examen direct que ceux-ci soient résistants/MDR ou sensibles (53,5, 65,4, 56,2 % des cas à *M. tuberculosis* résistants, MDR et sensibles respectivement).

Dans cette étude, 7 % des nouveaux cas et 22,5 % des cas persistants sont des cas de tuberculose à bacilles résistants au minimum à l'INH ( $p = 0,002$ ). De même, 2,3 % des nouveaux cas et 20 % des cas persistants sont résistants au minimum à la RIF ( $p < 0,001$ ) (Tableau 2). On observe par ailleurs une proportion significativement plus importante de cas de tuberculose à bacilles résistants à deux antibiotiques parmi les cas persistants puisqu'ils représentent 17,5 % des cas persistants contre seulement 2,6 % des nouveaux cas ( $p < 0,001$ ), une tendance également observée pour les cas de tuberculose à bacilles MDR qui représentent 17,5 % des persistants et 1,6 % des nouveaux cas ( $p < 0,001$ ). La totalité des cas de résistance à deux antibiotiques parmi les persistants correspond à des cas de tuberculose à bacilles

**Tableau 1** Caractérisation des 1 239 patients de l'étude et des isolats de *Mycobacterium tuberculosis* correspondants en fonction des profils de résistance (1995–2011) / Characteristics of the 1,239 patients and the corresponding *M. tuberculosis* isolates; data on cases of resistant and multi-resistant TB are specified in the respective columns.

Variables	Cas de TB résistants (n = 153)		Cas de TB MDR (n = 26)		N <sub>Total</sub> <sup>a</sup> (n = 1 239)
	n (%)	p	n (%)	p	
<b>Sexe</b>					
Homme	101 (66,5)	0,651	13 (50,0)	0,147	786
Femme	51 (33,5)		13 (50,0)		434
Inconnu <sup>b</sup>	1		0		19
<b>Âge</b>					
< 15 ans	7 (4,8)	0,331	0	0,912	46
15–65 ans	126 (85,7)		23 (88,5)		982
> 65 ans	14 (9,5)		3 (11,5)		156
Inconnu <sup>b</sup>	6		0		55
Moyenne d'âge (ans)	41,2	0,724	40,9	0,715	42,6
<b>Origine<sup>c</sup></b>					
Guadeloupe	39 (25,5)	0,755	8 (30,8)	0,331	346
Martinique	23 (15,0)		1 (3,9)		177
Guyane française	91 (59,5)		17 (65,4)		716
Inconnu <sup>b</sup>	0		0		0
<b>Statut VIH</b>					
Positif	33 (51,6)	0,506	13 (65,0)	0,117	243
Négatif	31 (48,4)		7 (35,0)		269
Inconnu <sup>b</sup>	89		6		727
<b>Bactériologie<sup>d</sup></b>					
ExD+/culture+	77 (53,5)	0,530	17 (65,4)	0,425	646
ExD-/culture+	67 (46,5)		9 (34,6)		503
Inconnu <sup>b</sup>	9		0		90
<b>Cas de TB</b>					
Persistant	11 (7,2)	0,007	7 (26,9)	< 0,001	40
Nouveau cas	142 (92,8)		19 (73,1)		1 199
Inconnu <sup>b</sup>	0		0		0
<b>Génotypes</b>					
LAM	38 (24,8)	0,060	11 (42,3)	0,470	294
H	27 (17,7)		5 (19,2)		275
T	39 (25,5)		7 (26,9)		373
EAI	10 (6,5)		1 (3,9)		89
X	16 (10,5)		1 (3,9)		81
Autres génotypes	23 (15,0)		1 (3,9)		127
Inconnu <sup>b</sup>	0		0		0

LAM : Latin-American-Mediterranean ; H : Haarlem ; T : lignée T ; EAI : East-African-Indian ; X : lignée X ; autres génotypes : correspond aux génotypes indéterminés (n'appartenant à aucune des lignées) et ceux représentant moins de 1,5 % de l'échantillon total (AFRI : *M. africanum* ; Beijing ; BOV : *M. bovis* ; CAS : Central-Asian ; LAM10-CAM & LAM7-TUR ; S : lignée S).

<sup>a</sup> N<sub>Total</sub> correspond au nombre total de patients de l'étude par variable.

<sup>b</sup> « Inconnu » indique le nombre de patients ou d'isolat de *M. tuberculosis* pour lesquels l'information n'était pas disponible pour la variable considérée (catégorie exclue des calculs de comparaisons de proportions).

<sup>c</sup> Origine : lieu de résidence du patient au moment de l'isolement de la souche de *M. tuberculosis*.

<sup>d</sup> ExD : examen direct.

**Tableau 2** Distribution des profils de résistance aux antituberculeux des 1 239 isolats de *M. tuberculosis* selon le cas de tuberculose (nouveau cas vs persistant) / *Observed resistance profiles as a function of the case characteristics (new vs. persistent).*

	Nouveaux cas, <i>n</i> (%)	Persistants, <i>n</i> (%)	<i>p</i>	Total, <i>n</i> (%)
	<i>N<sub>T</sub></i> = 1 199	<i>N<sub>T</sub></i> = 40		
Résistance à INH <sup>a</sup>	84 (7,0)	9 (22,5)	0,002	93 (7,5)
Résistance à RIF <sup>a</sup>	27 (2,3)	8 (20,0)	< 0,001	35 (2,8)
Résistance à EMB <sup>a</sup>	6 (0,5)	0	1,000	6 (0,5)
Résistance à SM <sup>a</sup>	66 (5,5)	1 (2,5)	0,720	67 (5,4)
Résistance à PZA <sup>a</sup>	13 (1,1)	0	1,000	13 (1,1)
Monorésistance à INH <sup>b</sup>	50 (4,2)	2 (5,0)	0,683	52 (4,2)
Monorésistance à RIF <sup>b</sup>	7 (0,6)	1 (2,5)	0,231	8 (0,7)
Monorésistance à EMB <sup>b</sup>	0	0		0
Monorésistance à SM <sup>b</sup>	40 (3,3)	1 (2,5)	1,000	41 (3,3)
Monorésistance à PZA <sup>b</sup>	4 (0,3)	0	1,000	4 (0,3)
Résistance à 1 ATB <sup>c</sup>	101 (8,4)	4 (10)	0,770	105 (8,5)
Résistance à 2 ATB <sup>c</sup>	31 (2,6)	7 (17,5)	< 0,001	38 (3,1)
Résistance à 3 ATB <sup>c</sup>	5 (0,4)	0	1,000	5 (0,4)
Résistance à 4 ATB <sup>c</sup>	4 (0,3)	0	1,000	4 (0,3)

<sup>a</sup> Résistance à INH, à RIF, à EMB, à SM, à PZA : concerne les isolats résistants au minimum à l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol, la streptomycine, la pyrazinamide respectivement.

<sup>b</sup> Monorésistance à INH, à RIF, à EMB, à SM, à PZA : concerne les isolats résistants uniquement à l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol, la streptomycine, la pyrazinamide respectivement.

<sup>c</sup> Résistance à un, deux, trois, quatre ATB : concerne les souches résistantes à un, deux, trois ou quatre des cinq antibiotiques testés.

MDR. Pour les nouveaux cas, les résistances à deux antibiotiques correspondent à des cas de résistances cumulées à la SM et à l'INH (13/31), à l'INH et à la RIF (MDR ; 10/31), à la SM et à la PZA (6/31), à l'INH et à l'EMB (1/31), à l'INH et à la PZA (1/31). Enfin, les taux de résistance primaire (nouveaux cas porteurs d'une souche résistante à au moins un des cinq antituberculeux testés en première intention) et de multirésistance primaire (nouveaux cas porteurs d'une souche MDR) étaient de 11,8 % ( $n = 142/1\ 199$ ) et de 1,6 % ( $n = 19/1\ 199$ ) pour la période étudiée pour les trois DFA (Tableau 2).

Un total de 281 profils de spoligotypage distincts a été obtenu pour les 1 199 isolats de *M. tuberculosis* de l'étude correspondant à de nouveaux cas dont 46 étaient orphelins par comparaison avec la base de données SITVIT2, et 120 étaient uniques dans cette étude. L'étude des profils de spoligotypage obtenus montre un taux de souches en grappe de 86,2 %, les 1 033 souches en grappes se répartissant en 115 grappes (2 à 135 souches par grappes). En considérant les profils de résistance, le taux de souches en grappe est significativement plus important pour les isolats sensibles que pour ceux présentant une ou plusieurs résistances aux antituberculeux (85,32 % ou 902/1 057 vs 76,8 % ou 109/142 pour les souches sensibles et résistantes respectivement ;  $p < 0,01$ ).

Les 281 profils de spoligotypage des isolats correspondant à des nouveaux cas ont pu être classés en familles géno-

typiques ou lignées selon des critères précédemment décrits [9,22]. Ainsi, les souches de *M. tuberculosis* circulant dans les DFA se répartissent en cinq lignées principales, à savoir : famille T (358/1 199 ; 29,9 %), LAM (286/1 199 ; 23,9 %), famille H (265/1 239 ; 22,1 %), EAI (85/1 199 ; 7,1 %) et X (80/1 199 ; 6,7 %). Sont aussi retrouvées, en plus faibles proportions, des souches des lignées Beijing (18/1 199 ; 1,5 %), S (15/1 199 ; 1,3 %), *M. africanum* (8/1 199 ; 0,7 %), *M. bovis* (4/1 199 ; 0,3 %), LAM10-CAM (4/1 199 ; 0,3 %), CAS (2/1 199 ; 0,2 %), Manu (2/1 199 ; 0,2 %) et LAM7-TUR (1/1 199 ; 0,1 %). Enfin, aucune lignée n'a pu être attribuée pour 71 souches correspondant à 35 spoligotypes dont 12 orphelins.

La distribution des isolats au sein des différentes lignées est significativement différente entre les isolats résistants/MDR et sensibles. Ainsi, si la lignée LAM est surreprésentée au sein du groupe de souches MDR par comparaison aux souches présentant un autre profil de résistance et aux souches sensibles (42,3 vs 23,3 % ;  $p = 0,02$ ), les proportions de souches appartenant à la famille X et au groupe « autres génotypes » sont significativement plus importantes au sein du groupe de souches résistantes (souches présentant une résistance autre que MDR) comparativement aux souches sensibles (10,5 vs 6,0 % ;  $p = 0,04$  pour la famille X et 15,0 vs 9,6 % ;  $p = 0,04$  pour le groupe « autres génotypes ») (Tableau 1).

Parmi les profils de spoligotypage obtenus pour les souches correspondant aux nouveaux cas, nous avons identifié 19 spoligotypes principaux, rassemblant plus de 55 % de l'échantillon total ( $n = 670/1\ 199$ ) et estimé le lien existant entre ces profils et la résistance des isolats aux antituberculeux (Tableau 3). Il apparaît que quatre profils principaux correspondant aux SITs 20, 45, 46 et 64 seraient associés à la résistance aux antituberculeux dans les DFA avec des proportions d'isolats résistants et des OR correspondants significativement plus élevés qu'avec les autres profils de spoligotypage (OR [IC 95 %] de 7,9 [3,6–17,2] ; 2,8 [1,1–7,4] ; 8,4 [3,1–23,4] ; et 3,8 [1,3–11,5] respectivement). Ces quatre profils appartiennent aux familles LAM (SIT 20 et 64), H (SIT 45) ainsi qu'au groupe de spoligotypes pour lesquels aucune famille n'a pu être attribuée (SIT 46). Nous pouvons par ailleurs souligner l'association négative mise en évidence par le calcul d'OR entre le SIT 50 et la résistance aux antituberculeux (famille H).

Les grappes de nouveaux cas, définies sur la base des profils de spoligotypage, incluant au minimum deux cas porteurs d'isolats de *M. tuberculosis* résistants ont été étudiées afin d'identifier des cas de transmission d'isolats résistants. Parmi les 115 grappes regroupant 1 033 nouveaux cas, nous avons identifié 38 grappes impliquant des cas porteurs d'isolats résistants dont 21, identifiées de A à U, incluaient au minimum deux cas porteurs d'isolats résistants ( $n = 109$  ; proportion de cas porteurs d'isolats résistants variant de 3,3 % [grappe C] à 100 % [grappes R et U]) (Tableau 4).

La combinaison des profils de spoligotypage et des profils MIRU disponibles pour les 109 isolats résistants des 21 grappes nous a permis d'identifier 12 sous-grappes regroupant 34 isolats résistants correspondant aux sous-grappes A1 ( $n = 2$  ; SIT53–MIT382), B1 ( $n = 32$  ; SIT50–MIT42), D1 ( $n = 2$  ; SIT42–MIT810), G1 ( $n = 6$  ; SIT20–MIT307), G2 ( $n = 3$  ; SIT20–MIT1048), H1 ( $n = 3$  ; SIT93–MIT25), L1 ( $n = 2$  ; SIT45–MIT23), L2 ( $n = 2$  ; SIT45–MIT34), N1 ( $n = 5$  ; SIT92–MIT3), O1 ( $n = 4$  ; SIT129–MIT1089) et P1 ( $n = 2$  ; SIT5–MIT15).

Parmi les 12 sous-grappes identifiées, trois d'entre elles ( $n = 8$  isolats – sous-grappes G2, H1 et P1) impliquent des isolats MDR, à l'exception d'un isolat de la grappe G2 monorésistant à l'INH et d'un isolat de la sous-grappe H1 monorésistant à la RIF, isolés en Guyane française ( $n = 4$ ) et en Guadeloupe ( $n = 4$ ) entre 1999 et 2006. Parmi ces huit isolats MDR en grappe, ceux de la sous-grappe P1 sont, de plus, résistants à quatre des cinq antibiotiques testés en première intention, et ceux de la sous-grappe G2 présentent un profil de spoligotypage (SIT 20) associé à la résistance dans les DFA (OR = 7,9 ;  $p < 0,001$ , Tableau 3).

Un total de 13 isolats monorésistants à l'INH en grappe (trois sous-grappes : A1, G1 et N1) ont été identifiés principalement en Guyane ( $n = 12/13$ ) entre 1998 et 2009 pouvant refléter des cas de transmission active de ces isolats dans ce

département. La principale sous-grappe, G1, implique, de même que la sous-grappe d'isolats MDR, G2, des souches dont le spoligotype, SIT 20, est associé à une résistance dans les DFA (Tableau 3). Par ailleurs, les isolats de la sous-grappe N1 ont un profil génotypique (SIT 92) potentiellement associé à une monorésistance à l'INH, puisque 75 % des isolats de l'étude avec ce SIT présentent ce profil de résistance. Enfin, au sein de la grappe A (SIT 53), la sous-grappe d'isolats monorésistants A1 ( $n = 2$ ) pourrait en réalité être plus importante et inclure neuf autres souches monorésistantes isolées entre 1999 et 2003 de patients originaires de Guyane (à l'exception d'un cas originaire de Guadeloupe) et pour lesquels aucun profil MIRU-VNTR n'était disponible.

Les quatre autres sous-grappes identifiées impliquent des isolats présentant une résistance à la SM. Les sous-grappes L1 et L2 impliquant chacune des isolats de deux patients de Martinique (âge moyen : 34,5 ans) et de Guadeloupe (âge moyen : 51 ans). Pour les sous-grappes B1 et O1, une hétérogénéité des profils de résistance est observée.

L'évolution, entre 1995 et 2011, de la proportion de tuberculose à bacilles résistants et MDR chez les nouveaux cas montre une baisse continue des proportions de cas résistants et multirésistants entre les périodes 1998–2000 et 2004–2006 (Fig. 1). Ces proportions sont cependant en légère augmentation entre les périodes 2007–2009 et 2010–2011. Pour les cas persistants, aucune tendance concernant les proportions de cas à bacilles résistants et MDR ne peut être mise en évidence. La proportion de souches résistantes est en effet stable entre les périodes 2007–2009 et 2010–2011 et égale à 27,7 % des cas persistants pour ces deux périodes (5/18 souches résistantes parmi les cas persistants de rechute entre 2007 et 2011). Par ailleurs, alors que pour les nouveaux cas la proportion de souches MDR moins élevée que celle de souches résistantes pour toute la période étudiée (153 isolats résistants pour 26 MDR entre 1995 et 2011), nous observons que, parmi les cas persistants, ces rapports s'inversent, avec une proportion de souches MDR avoisinant celle des souches résistantes (11 souches résistantes pour sept MDR entre 1995 et 2011).

## Discussion

Les données épidémiologiques montrent que la majorité des cas de tuberculose dans les DFA surviennent en Guyane française (716/1 239 cas ou 57,8 % des cas, Tableau 1). Bien que cette observation ne repose que sur les cas de tuberculose à culture positive, la surreprésentation des cas en provenance de Guyane française est en accord avec les données d'incidence, portant sur les cas déclarés de tuberculose, reportées pour ces trois départements. En effet, entre 1995 et 2011, les études d'incidence montrent que la Guyane française est le DFA le plus touché par la tuberculose, avec une incidence de la maladie comprise entre 10,2 et 44 cas déclarés/10<sup>5</sup> hab (valeur



**Tableau 4** Les 21 grappes de cas initiaux incluant au minimum deux cas porteurs d'isolats de *M. tuberculosis* résistants et les profils de résistance correspondants / *Clusters of new cases containing at least 2 resistant strains (N = 21) and corresponding resistance profiles.*

Grappes <sup>a</sup>	SIT	Nbr d'isolats <sup>b</sup>	Nbr d'isolats résistants <i>n</i> (%) <sup>c</sup>	Profil de résistance <sup>d</sup>	Année	Origine <sup>e</sup>	MIT	Grappes de souches résistantes <sup>f</sup>					
A	53	132	20 (15,2 %)	S	1997	1		(A2)					
				S	1999	3	8						
				S	2004	3	33						
				S	2004	1	802						
				S	2011	1	1131						
				I	1999	1	13						
				I	1999	3			(A3)				
				I	1999	3							
				I	2000	3							
				I	2001	3							
				I	2001	3							
				I	2002	2							
				I	2002	2							
I	2003	3											
I	2004	3	382	A1									
I	2008	3	382										
I	2008	3	1459										
S, I	2002	3			(A4)								
S, I	1996	1											
S, I, R	2005	2	32										
B	50	110	5 (4,5 %)	S	2003	3							
				S	2004	3	42		B1				
				I	2003	1	42						
				R	2008	1	42						
				S, I	2003	1	184						
				S, I, R, E	2003	3							
				I	2005	1	25						
				C	42	60	2 (3,3 %)		I	1996	3		(D2)
									I	2010	1	350	
									I, R	1996	3		(D3)
I, R	1997	3											
S, I	1998	2											
D	2	42	7 (16,7 %)					S, I	2005	3	810	D1	
								S, I	2006	3	810		

(Suite page suivante)



Tableau 4 (suite)									
Grappes <sup>a</sup>	SIT	Nbr d'isolats <sup>b</sup>	Nbr d'isolats résistants <i>n</i> (%) <sup>c</sup>	Profil de résistance <sup>d</sup>	Année	Origine <sup>e</sup>	MIT	Grappes de souches résistantes <sup>f</sup>	
E	17	34	2 (5,9 %)	I, R, E R	1999 2011	1 3	1542 26		
F	14	31	6 (19,4 %)	S S S S	1997 1997 1997 2010	1 1 1 1	24	(F1)	
				I I	1998 2000	1 2	28	(F2)	
G	20	29	14 (48,3 %)	S I I I I I I I I I I I S, I, R S, I, R	2009 2001 2001 2004 2004 2004 2006 2006 2009 1999 2000 2001	3 3 3 1 3 3 3 3 1 3 3 3 3 3 3 3	25 1048 1048 1048	G1 G2 (G3)	
H	93	27	4 (14,8 %)	I, R I, R R	1997 1999 2006 2004	3 1 3 1	25 25 25	H1	
I	64	24	6 (25,0 %)	S, Z S, Z S, Z S, Z S, Z	1997 1999 2001 2001 2002	3 3 3 3 3	328	(I1)	
J	1	17	3 (17,6 %)	S, I S, I S, I	2006 2002 2002 2003	3 3 3 3		(J1)	

(Suite page suivante)

Tableau 4 (suite)

Grappes <sup>a</sup>	SIT	Nbr d'isolats <sup>b</sup>	Nbr d'isolats résistants <i>n</i> (%) <sup>c</sup>	Profil de résistance <sup>d</sup>	Année	Origine <sup>e</sup>	MIT	Grappes de souches résistantes <sup>f</sup>
K	46	16	8 (50,0 %)	S	1999	2		(KI)
				S	1999	2		
				S	1999	2		
				S	1999	2		
				S	1999	2		
				S	1999	2		
				S	1999	2		
				S	1999	2		
				S	1999	2		
L	45	16	5 (31,3 %)	S	2004	2	23	L1
				S	2009	2	23	
				S	2008	1	34	L2
				S	2011	1	34	
				S	2008	2		Orphelin
M	1340	15	2 (13,3 %)	I, R	2000	3		
				R	2004	3	798	
N	92	8	6 (75,0 %)	I	1998	3	3	N1
				I	1998	3	3	
				I	1998	3	3	
				I	2005	3	3	
				I	2009	3	3	
				I	2001	3		
O	129	8	4 (50,0 %)	Z	1996	3	1089	O1
				S	2008	3	1089	
				S	2011	3	1089	
				S	2011	3	1089	
P	5	8	3 (37,5 %)	S, I, R, E	2005	1	15	P1
				S, I, R, E	2006	3	15	
				I, E	2008	3		Orphelin
Q	334	5	2 (40,0 %)	S, I, R	2002	3		
				I	2003	3		
R	482	4	4 (100 %)	Z	1996	1		(R1)
				Z	1998	1		
				Z	2004	3	49	
				I, Z	2010	3	281	

(Suite page suivante)

Tableau 4 (suite)

Grappes <sup>a</sup>	SIT	Nbr d'isolats <sup>b</sup>	Nbr d'isolats résistants <i>n</i> (%) <sup>c</sup>	Profil de résistance <sup>d</sup>	Année	Origine <sup>e</sup>	MIT	Grappes de souches résistantes <sup>f</sup>
S	75	4	2 (50,0 %)	I	2003	1		
				I, R	2004	3	42	
T	385	3	2 (50,0 %)	I	1999	3		(TI)
				I	2003	2		
U	2884	2	2 (100 %)	S	1999	2		(UI)
				S	2006	2	25	

<sup>a</sup> Un total de 21 grappes sur les 115 identifiées sur la base du spoliotypage parmi les cas initiaux, comprend au minimum 2 isolats résistants (grappes labellisées de A à U).

<sup>b</sup> Un total de 595 isolats correspondant à des cas initiaux appartenant aux 21 grappes définies en (a).

<sup>c</sup> Un total de 109 isolats résistants correspondant à des cas initiaux appartenant aux 21 grappes définies en (a).

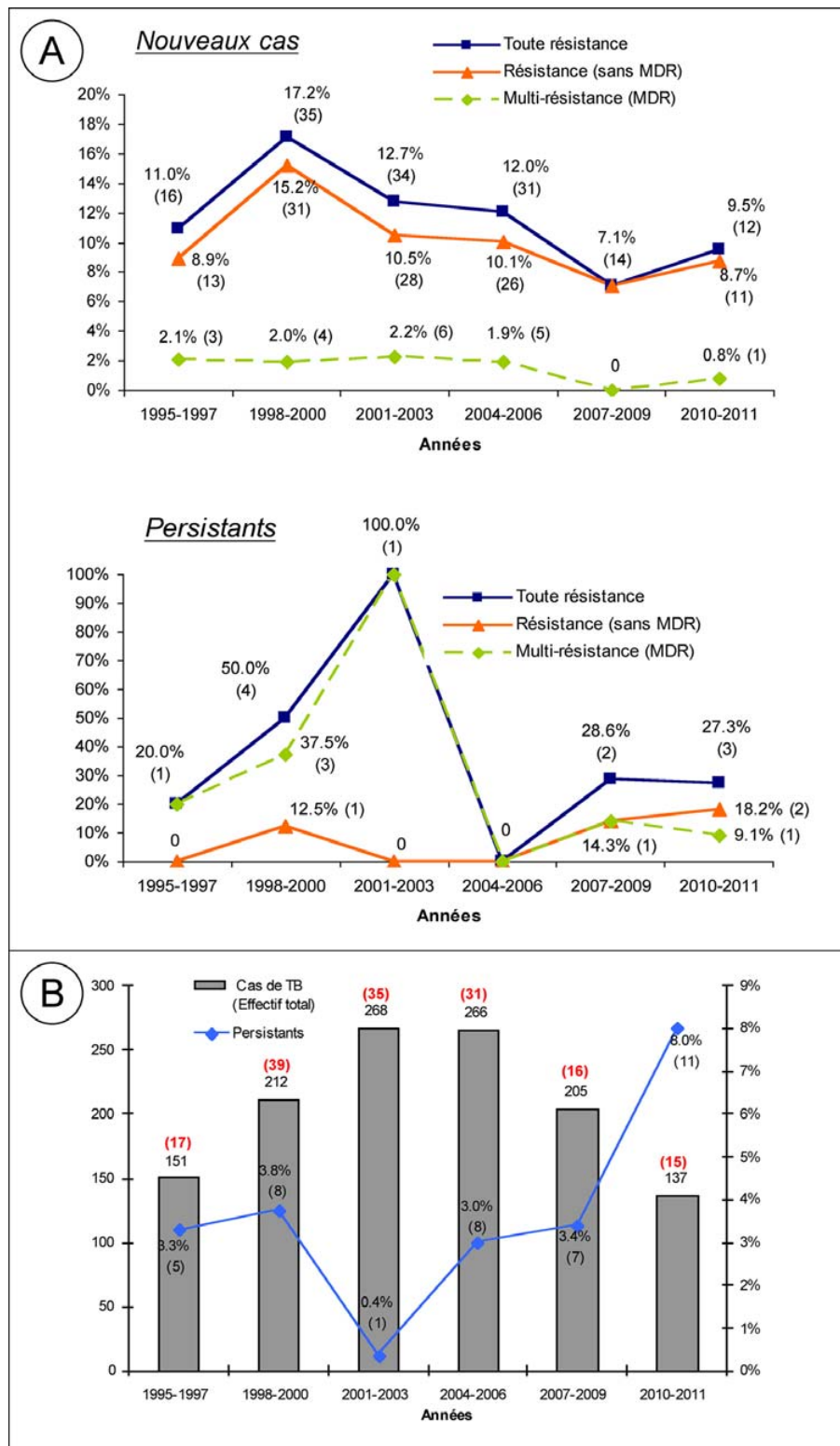
<sup>d</sup> Résistance à : streptomycine (S), isoniazide (I), rifampicine (R), éthambutol (E), pyrazinamide (Z).

<sup>e</sup> Origine des patients porteurs des isolats : Guadeloupe (1), Martinique (2), Guyane française (3).

<sup>f</sup> Grappes de souches résistantes définies sur la base des profils de génotypage (SIT et MIT). Les grappes figurant en italique et entre parenthèses sont définies uniquement sur la base des profils de résistance des souches (profils MIRU partiels ou manquants).

exceptionnelle de 3,7/10<sup>5</sup> hab reportée en 1998) [3,19,21]. Cependant, entre 2009 et 2011, un faible pic d'incidence de la maladie semble être observé en Guadeloupe et en Martinique en 2010 (9,7 et 3,8 cas déclarés/10<sup>5</sup> hab en 2010 respectivement) [5]. Cette observation pourrait s'expliquer par l'arrivée en Guadeloupe et en Martinique de réfugiés suite au tremblement de terre survenu le 12 janvier 2010 à Haïti [11]. Pour la même période, une baisse ponctuelle d'incidence de tuberculose était observée en Guyane française en 2010 (23,6 et 22,6 cas déclarés/10<sup>5</sup> hab en 2009 et 2011 respectivement vs 15,9 cas déclarés/10<sup>5</sup> hab en 2010) [4,5]. Par ailleurs, un fort taux de coinfection TB/VIH est observé dans les DFA (47,5 %), sans variation significative au sein des groupes de patients porteurs de souches résistantes ou multirésistantes vs sensibles (Tableau 1). L'infection par le VIH est néanmoins plus fréquente chez les patients tuberculeux de Guyane française et de Guadeloupe ( $n = 180/322$  ou 55,9 % et  $n = 50/103$  ou 48,5 % des cas en Guyane et Guadeloupe respectivement) et moins fréquente chez ceux de Martinique ( $n = 13/87$  ou 14,9 %) [ $p < 0,001$ ], ce qui est en accord avec les taux de sérologies VIH positives/1 000 sérologies observés dans les DFA en 2010 (Guyane 8,7/1 000, Guadeloupe 5,0/1 000, Martinique 2,0/1 000 sérologies) [13]. En Guadeloupe, l'étude du profil des patients porteurs du VIH montre une plus forte proportion de migrants, et de personnes en situations précaires qu'en Martinique [33]. Le VIH exerçant une influence sur l'épidémiologie de la tuberculose, il conviendra donc de considérer ces données lors de la prise en charge et du suivi des patients tuberculeux dans les DFA.

Dans cette étude, les données cliniques relatives à la prise en charge et au traitement des patients n'étant pas disponible, nous avons défini une catégorie de patients dits « persistants » (telle que définie dans la section « Patients et méthodes ») afin d'approximer la proportion de rechutes parmi les cas de tuberculose dans les DFA sur la période étudiée (1995–2011). Notre définition ne répondant pas aux critères internationaux de définition d'une rechute, reposant sur des observations cliniques [2], nous ne pouvons comparer strictement les données de cette étude avec celles obtenues au niveau national répondant à la définition internationale de cas de rechute. Néanmoins, nous constatons que le groupe de patients définis comme persistants présentait, du point de vue de la résistance aux antituberculeux, des caractéristiques similaires au groupe de rechutes au niveau national. En effet, dans les DFA, les proportions de cas de tuberculose à bacilles résistants et multirésistants sont de 10,9 et 1,5 % respectivement pour la population totale et de 27,3 et 9,1 % respectivement pour les cas persistants. Ces proportions sont comparables, bien que supérieures, à celles observées au niveau national en 2010–2011 (2010–2011 : 10,7 et 2,1 % de souches résistantes et multirésistantes respectivement parmi la population totale ; 18,4 et 8,5 % de souches résistantes et multirésistantes parmi les cas de



**Fig. 1** Évolution des proportions de souches résistantes et multirésistantes dans les DFA entre 1995 et 2011. A. Évolution des résistances parmi les nouveaux cas de tuberculose (haut) et les cas persistants (bas). B. Évolution du nombre de cas total de tuberculose et de la proportion de cas persistants (en rouge : nombre de cas de TB à bacilles résistants) / Trends in long-term distribution of drug resistance (total, non-MDR and MDR) observed among new cases vs persistent cases (A) as well as in terms of total case load vs persistent cases (B). The data is grouped in three year time periods (with the exception of the last 2 year-period for 2010–2011) to facilitate observation of trends

rechute) [4,16,17,37]. La proportion plus importante de souches résistantes et multirésistantes parmi les cas persistants dans les DFA, par comparaison aux cas de rechutes au niveau national, pourrait s'expliquer par une surestimation des cas de résistance classés comme secondaires (souche de *M. tuberculosis* résistante isolée de patient déjà traité) dans les DFA inhérente à notre définition des cas persistants.

Cependant, la proportion de cas persistants dans les DFA est en accord avec le taux de rechute reporté au niveau national. En effet, dans les DFA, les cas persistants représentent 3,2 % des cas de tuberculose pour la période 1995–2011, mais 8,0 % de tuberculoses pour la période 2010–2011. Par comparaison, en 2010–2011, la proportion de cas de rechute était estimée à 8,3 % des cas en France [16,17]. La survenue de rechute étant un facteur de risque de développer une résistance et multirésistance secondaire [12], il convient donc d'identifier au mieux la population de patients correspondant à des cas de rechute dans les DFA et d'en suivre l'évolution dans les années à venir afin d'identifier d'éventuels facteurs pouvant favoriser cette augmentation. Il est par ailleurs intéressant de noter que, dans les DFA, cette augmentation ne semble pas s'accompagner d'une hausse des cas de résistance secondaire.

L'étude des profils de résistance des bacilles tuberculeux dans les DFA montre que les résistances impliquant au moins l'INH ou la SM sont les plus fréquemment retrouvées (7,5 et 5,4 % des cas résistants respectivement), la prédominance des résistances à ces deux antibiotiques de première ligne étant une observation reportée dans de nombreux pays dont la France [18,39,42]. La proportion de nouveaux cas de tuberculose impliquant une résistance à au moins la SM est identique au niveau national (6,1 % période 2004–2011) et dans les DFA (5,5 % période 1995–2011) [14–17]. Cependant, alors que cette proportion est significativement plus élevée parmi les cas de rechutes en France (20,9 vs 9,7 % pour les rechutes et les nouveaux cas respectivement ;  $p < 0,001$ ) [4], un seul cas de résistance à la SM a été identifié chez les persistants dans les DFA, pouvant indiquer une bonne prise en charge de ces patients lors de la détection de la résistance primaire à la SM en Guadeloupe, en Martinique et en Guyane française. De plus, la proportion de patients porteurs d'isolats de *M. tuberculosis* résistants au moins à la SM est significativement plus élevée en Martinique (4,0, 9,6, 5,0 % des cas de tuberculose de la Guadeloupe, Martinique, Guyane française respectivement ;  $p = 0,03$ ), ce qui vient corroborer les récentes hypothèses concernant une dynamique de transmission basée principalement sur la réactivation d'anciennes tuberculoses en Martinique [30]. En effet, l'usage de la SM n'étant plus d'actualité en première intention pour le traitement de la tuberculose en France [20], la détection de souches résistantes à cet antibiotique permet d'estimer d'une part les cas de réactivation dans une population donnée si les patients sont âgés, et d'au-

tre part, une appréciation de la transmission active de ces souches si les patients sont jeunes. En Martinique, la part plus importante de souches résistantes à la SM couplée à une moyenne d'âge significativement plus élevée des patients [30] indique donc la part des réactivations dans l'épidémie de tuberculose dans ce département. Enfin, la faible part des cas de résistances impliquant trois ou quatre antibiotiques parmi les nouveaux cas, et leur absence parmi les persistants, est un résultat positif qu'il convient de souligner. En effet, puisqu'à ce jour aucune mutation conférant une résistance simultanée à plusieurs antibiotiques n'a été identifiée chez *M. tuberculosis*, la résistance à plusieurs antibiotiques résulte donc d'une accumulation de mutations qui n'est rendue possible que si ces isolats sont activement transmis [41]. L'observation d'une faible proportion de cas de résistance cumulée est donc en faveur d'une transmission limitée des souches résistantes dans les DFA traduisant une bonne prise en charge des cas de tuberculose résistants dans ces départements. Cette observation est d'autant plus importante à souligner que 65,4 % ( $n = 17/26$ ) des cas de tuberculose multirésistants de l'étude sont positifs à l'examen direct et donc potentiellement contagieux.

Les 281 spoligotypes obtenus pour les 1 199 isolats de l'étude correspondant à des nouveaux cas montrent la présence de cinq lignées majoritaires dont deux d'entre elles, lignée X et LAM, prédominent parmi les souches résistantes et multirésistantes respectivement (10,5 vs 6,0 % des souches résistantes vs sensibles pour la famille X,  $p = 0,04$  ; 42,3 vs 23,3 % des souches multirésistantes vs sensibles pour la famille LAM,  $p = 0,02$ ). De récentes études suggèrent l'importance du contexte génétique des isolats de *M. tuberculosis* en circulation dans une zone géographique pour le développement et la transmission de la résistance aux antituberculeux [8,25]. Dans notre étude, les familles LAM et X présentent un plus fort taux de souches en grappe que les autres familles génétiques (91,2 vs 85,6 % ;  $p < 0,025$  et 93,8 vs 86,4 % ;  $p = 0,06$  de souches en grappe pour les familles LAM et X respectivement) suggérant l'existence d'une transmission active plus importante des isolats de ces familles ayant pu favoriser l'apparition et la transmission de la résistance aux antituberculeux. Par ailleurs, les souches de la famille Beijing, bien qu'ayant été associées dans de nombreuses études à la résistance aux antituberculeux à travers le monde [6,8,34], et malgré leur présence continue dans les DFA depuis 1995 [10,30], ne sont pas surreprésentées parmi les souches résistantes dans notre étude.

L'étude des profils de spoligotypage a permis de mettre en évidence l'existence d'une association significative entre quatre spoligotypes, SIT 20 et 64 (LAM), SIT 45 (Haarlem) et SIT 46 (famille non définie), et la résistance aux antituberculeux. L'étude des chaînes de transmissions impliquant ces quatre génotypes, sur la base des profils de spoligotypage et 12-loci MIRU-VNTR (Tableau 4), a permis de mettre en

évidence la circulation et la transmission active du génotype SIT 20 en Guyane française depuis 1999. Les deux sous-grappes identifiées, sur la base des profils 12-loci MIRU-VNTR, pour ce génotype, sous-grappes G1 et G2 (Tableau 4), ne différaient que d'un SLV (*single locus variant* — différence entre les deux profils MIRU ne reposant que sur le nombre de copies d'un seul locus), il est donc possible que G1 et G2 contribuent à une même chaîne de transmission d'isolats monorésistants à l'INH (G1 – 12-loci MIRU : 223226163321) et multirésistants (G2 – 12-loci MIRU : 223226193321) en Guyane française. En effet, l'existence d'un lien épidémiologique entre patients porteurs de souches ne différaient que d'un seul locus MIRU est plus fortement probable pour ceux dont les souches diffèrent par deux locus ou plus [7,32,35]. Ce génotype devrait donc faire l'objet d'une surveillance accrue, notamment dans la prise en charge et le traitement des patients porteurs de cette souche. Par comparaison avec SITVIT2 et les données publiées, ce génotype, SIT 20, est retrouvé dans de nombreux pays d'Amérique du Sud (Venezuela : 2,7 % [1] ; Brésil : 6,1 % [38] ; Colombie : 1,5 % [SITVIT2]) et de la Caraïbe (Haïti : 5,9 % ; Jamaïque : 3,3 % SITVIT2), signifiant ainsi la circulation active de ce clone dans la région, ce qui a pu favoriser l'apparition de résistances et multirésistances. En Europe, SIT 20 est phylogéographiquement associé au Portugal où il représente 11,7 % des génotypes de ce pays (SITVIT2). L'ensemble des isolats de l'étude présentant les trois autres génotypes associés à une résistance, SIT 45, 46 et 64, sont tous monorésistants à la SM et correspondent probablement à des cas de réactivation avec faible transmission (SIT 45 – deux sous-grappes de deux patients) ou transmission ponctuelle (SIT 46 – huit patients tous diagnostiqués en 1999). De plus, le SIT 45 étant observé dans 30 % des cas de tuberculose de l'île de Sainte-Lucie (SITVIT2), la présence de ce génotype exclusivement en Martinique et en Guadeloupe, illustre bien les liens permanents existant entre ces trois îles.

L'étude des chaînes de transmissions a ainsi permis d'identifier des grappes de souches monorésistantes à l'INH (sous-grappe A1 : SIT53–MIT382, G1 : SIT20–MIT307, N1 : SIT92–MIT3), à la SM (L1 : SIT45–MIT23, L2 : SIT45–MIT34, O1 : SIT129–MIT1089), MDR (G2 : SIT20–MIT1048, H1 : SIT93–MIT25, P1 : SIT5–MIT15), ainsi qu'une grappe de souches présentant une résistance cumulée à la SM et à l'INH (D1 : SIT2–MIT810). Cependant, les données épidémiologiques disponibles concernant les patients porteurs de ces souches dans notre étude ne nous permettent pas de conclure quant à l'existence d'une transmission aux populations autochtones de ces clones importés de pays limitrophes. Des études complémentaires, impliquant le recueil de données épidémiologiques, démographiques et cliniques complètes, pourraient permettre de répondre aux questions relatives à l'importation et à la diffusion

de clones d'importation que ceux-ci soient associés ou pas à une résistance aux antituberculeux.

Les résultats de cette étude restent encourageants concernant l'émergence et la transmission d'isolats de *M. tuberculosis* résistants/MDR dans les DFA dans un contexte caribéen marqué par l'existence de pays à forte ou très forte incidence de tuberculose (y compris résistante/MDR), tels que Haïti (incidence : 230/10<sup>5</sup> hab ; MDR : 2,9 % de nouveaux cas), la République dominicaine (67/10<sup>5</sup> hab ; MDR : 6,6 % des nouveaux cas), le Guyana (111/10<sup>5</sup> hab ; MDR : 12 % des nouveaux cas), le Suriname (145/10<sup>5</sup> hab) ou encore le Brésil (43/10<sup>5</sup> hab ; MDR : 4,2 % des nouveaux cas) avec lesquels les populations des DFA interagissent en permanence [23,28,29,31,40]. En Guyane française, l'existence de flux migratoires avec les pays limitrophes à forte incidence de tuberculose que sont le Suriname et le Brésil (ainsi que le Guyana) a permis l'importation et la circulation de clones de *M. tuberculosis* phylogéographiquement associés à ces pays tels que les SITs 131 et 1340 [30], ces génotypes étant également retrouvés dans notre étude majoritairement chez des patients résidant en Guyane française (SIT 131 :  $n = 44/47$  isolats issus de patients de Guyane ; SIT 1340 :  $n = 16/16$  isolats issus de patients de Guyane). La mise en évidence de clones tuberculeux d'importation en Guyane française laisse présager un phénomène identique d'importation de bacilles résistants et multirésistants en provenance de ces zones géographiques vers les trois DFA. En effet, clone d'importation SIT 1340, phylogéographiquement lié au Guyana et au Suriname avec 6,6, 7,1 % de souches résistantes parmi celles présentant ce génotype dans ces pays (SITVIT2), est également associé à une résistance aux antituberculeux en Guyane française avec 11,1 % ( $n = 2/18$ ) de souches résistantes avec ce profil. Néanmoins, en Guyane française, le génotype SIT 131 n'est pas associé à la résistance aux antituberculeux (aucun des isolats présentant le SIT 131 résistant aux antituberculeux dans cette étude) contrairement au Suriname et au Guyana (Suriname :  $n = 11/112$  isolats avec SIT 131 résistants ; Guyana :  $n = 12/91$  isolats avec SIT 131 résistants – données SITVIT2).

## Conclusion

Bien que modérée, la proportion de souches résistantes et multirésistantes de *M. tuberculosis* dans les DFA doit cependant faire l'objet d'une surveillance continue du fait de l'existence :

- de phénomènes d'importation de clones en provenance de zones géographiques à forte incidence de tuberculose (y compris résistante et multirésistante) ;
- d'un risque de recrudescence des cas de tuberculose résistants/multirésistants du fait de l'augmentation de la

proportion de cas de tuberculose persistants dans les DFA en 2010–2011 ;

- de la circulation dans les DFA de quatre génotypes, SIT 20, 45, 46 et 64, associés à une résistance aux antituberculeux dans notre étude.

Cependant, le manque de données épidémiologiques, cliniques, démographiques ainsi que l'absence totale de données en provenance des îles de Saint-Martin et de Saint-Barthélemy peuvent limiter la portée des résultats obtenus. La création d'un réseau sentinelle pour la tuberculose dans les DFA paraît tout à fait opportun et permettrait de renforcer la lutte contre la tuberculose et notamment la tuberculose résistante/multirésistante.

**Remerciements** Nous remercions tous nos partenaires et collègues de Guadeloupe, de Martinique et de Guyane française impliqués dans la lutte antituberculeuse au niveau des hôpitaux universitaires, cliniques, dispensaires, services de santé et organismes de recherche y compris l'institut Pasteur de Cayenne, les CHU de Pointe-à-Pitre et de Fort-de-France, les centres de lutte antituberculeuse (CLAT) de Guadeloupe, de Martinique et de Guyane française. Les résultats de typage moléculaire sont issus d'un projet de génotypage systématique mené au laboratoire depuis 1995. En dehors des coauteurs de cette étude, ce projet de typage a également bénéficié de la contribution des personnes suivantes que nous souhaitons remercier chaleureusement : Anne Devallois, Christophe Sola, Éric Legrand, Ingrid Filliol, Lionel Horgen, Séverine Ferdinand, Karine Brudey, William Laurent.

**Conflit d'intérêt** : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Abadia E, Sequera M, Ortega D, et al (2009) *Mycobacterium tuberculosis* ecology in Venezuela: epidemiologic correlates of common spoligotypes and a large clonal cluster defined by MIRU-VNTR-24. *BMC Infect Dis* 9:122
2. American Thoracic Society (1999) This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1376–95
3. Antoine D, Che D (2007) Les cas de tuberculose déclarés en France en 2005. *BEH* 11:85–9
4. Antoine D, Che D (2012) Les cas de tuberculose déclarés en France en 2010. *BEH* 24–25:285–7
5. Antoine D, Che D (2013) Épidémiologie de la tuberculose en France — données 2011. Institut de veille sanitaire (<http://www.invs.sante.fr>)
6. Baker L, Brown T, Maiden MC, Drobniewski F (2004) Silent nucleotide polymorphisms and a phylogeny for *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Infect Dis* 10:1568–77
7. Bidovec-Stojkovic U, Zolnir-Dovc M, Supply P (2011) One year nationwide evaluation of 24-locus MIRU-VNTR genotyping on Slovenian *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Respir Med* 105:S67–S73
8. Borrell S, Gagneux S (2009) Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 13:1456–66
9. Brudey K, Driscoll JR, Rigouts L, et al (2006) *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology. *BMC Microbiol* 6:23
10. Brudey K, Filliol I, Ferdinand S, et al (2006) Long-term population-based genotyping study of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates in the French departments of the Americas. *J Clin Microbiol* 44:183–91
11. Cadelis G, Rossigneux E, Millet J, Rastogi N (2012) Comparative epidemiological study of the tuberculosis — migrant and native subjects in Guadeloupe from 2006 to 2011. *Rev Mal Respir* 29:858–70
12. Caminero JA (2010) Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis* 14:382–90
13. Cazein F, Pinget R, Lot F, et al (2013) Découvertes de séropositivité VIH et sida — France, 2003–2010. *BEH* 43–44:333–40
14. Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA) (2012) Rapport d'activité pour l'année 2009
15. Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA) (2012) Rapport d'activité pour l'année 2010
16. Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA) (2012) Rapport d'activité pour l'année 2011
17. Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA) (2013) Rapport d'activité pour l'année 2012
18. Che D, Antoine D (2011) Epidemiology of tuberculosis in France in 2008. *Med Mal Infect* 41:372–8. Epub 2011 Apr 1
19. Che D, Bitar D (2005) Les cas de tuberculose déclarés en France en 2003. *BEH* 17–18:65–84
20. Groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France (2004) Traitement de la tuberculose-maladie. *Médecine et maladies infectieuses* 34:375–81
21. Decludt B, Campese C (2001) Les cas de tuberculose déclarés en France en 1998 et 1999. *BEH* 10:41–3
22. Demay C, Liens B, Burguière T, et al (2012) SITVITWEB: a publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology. *Infect Genet Evol* 12:755–66. Epub 2012 Feb 17
23. Espinal MA, Báez J, Soriano G, et al (1998) Drug-resistant tuberculosis in the Dominican Republic: results of a nationwide survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2:490–8
24. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, et al (2012) Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 12:449–56. Epub 2012 Feb 27
25. Gagneux S, Small PM (2007) Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. *Lancet Infect Dis* 7:328–37
26. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM (2009) Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 4:e6914
27. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, et al (1997) Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 35:907–14

28. Matos ED, Lemos AC, Bittencourt C, Mesquita CL (2007) Anti-tuberculosis drug resistance in strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients in a tertiary hospital in Bahia. *Braz J Infect Dis* 11:331–8
29. Menner N, Günther I, Orawa H, et al (2005) High frequency of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Georgetown, Guyana. *Trop Med Int Health* 10:1215–8
30. Millet J, Laurent W, Zozio T, Rastogi N (2011) Finer snapshot of circulating *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in Guadeloupe, Martinique, and French Guiana. *J Clin Microbiol* 49:2685–7
31. Ocheretina O, Morose W, Gauthier M, et al (2012) Multidrug-resistant tuberculosis in Port-au-Prince, Haiti. *Rev Panam Salud Publica* 31:221–4
32. Oelemann MC, Diel R, Vatin V, et al (2007) Assessment of an optimized mycobacterial interspersed repetitive- unit-variable-number tandem-repeat typing system combined with spoligotyping for population-based molecular epidemiology studies of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 45:691–7
33. Ouissa S, Daval G, Hurtrel S, et al (2012) Évolution comparée du profil des patients infectés par le VIH1 nouvellement diagnostiqués (PND) aux Antilles françaises entre 2001 et 2010. *Médecine et maladies infectieuses* 42:14
34. Parwati I, van Crevel R, van Soolingen D (2010) Possible underlying mechanisms for successful emergence of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains. *Lancet Infect Dis* 10:103–11
35. Supply P, Allix C, Lesjean S (2006) Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 44:4498–510
36. Supply P, Lesjean S, Savine E, et al (2001) Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units *J Clin Microbiol* 39:3563–71
37. Veziris N, Jarlier V, Robert J (2012) La résistance aux antituberculeux en France en 2009–2010. *BEH* 24–25:291–3
38. Vinhas SA, Palaci M, Marques HS, et al (2013) *Mycobacterium tuberculosis* DNA fingerprint clusters and its relationship with RD(Rio) genotype in Brazil. *Tuberculosis (Edinb)* 93:207–12
39. WHO (2008) Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Report n° 4, World Health Organization, Geneva, Switzerland
40. WHO (2011) Global tuberculosis control: WHO report 2011. World Health Organization Geneva, Switzerland
41. Zhang Y, Yew WW (2009) Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 13:1320–30
42. Zhao Y, Xu S, Wang L, et al (2012) National survey of drug-resistant tuberculosis in China. *N Engl J Med* 366:2161–70