



13 OCT 1997

Centre Européen

ENQUÊTE

FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS À LA TRANSMISSION DE LA TUBERCULOSE EN 1995 EN RÉGION PARISIENNE

M.C. GUTIERREZ¹, V. VINCENT¹, D. AUBERT², J. BIZET³, O. GAILLOT⁴, L. LEBRUN⁵, C. LE PENDEVEN⁶,
M. P. LE PENNEC⁷, D. MATHIEU⁸, C. OFFREDO⁹, B. PANGON¹⁰, C. PIERRE-AUDIGIER¹¹

Après des années de décroissance, l'incidence des cas déclarés de tuberculose en France a augmenté de 1991 à 1993 et est passée de 14,7 cas pour 100.000 habitants à 16,8 [1]. Cette incidence a de nouveau diminué entre 1993 et 1995 pour se situer à 14,9 [2]. Cependant de fortes disparités régionales subsistent. L'Île-de-France reste la région la plus touchée avec un taux d'incidence de 35,7 cas pour 100.000 habitants atteignant par département 59 pour 100.000 à Paris et 50 pour 100.000 en Seine-Saint-Denis [2]. Cette situation épidémiologique particulière de la région nous a conduits à évaluer en 1995 les cas de tuberculose appartenant à une même chaîne de transmission et à identifier les facteurs de risque associés.

MALADES ET MÉTHODES

Malades

Le projet associait 10 laboratoires de microbiologie de divers hôpitaux de la région parisienne, sélectionnés pour leur recrutement particulier. En plus d'établissements situés en Seine-Saint-Denis, il s'agissait d'un hôpital pénitentiaire, d'hôpitaux à consultations spécialisées en maladies respiratoires, d'un hôpital pour enfants, d'hôpitaux à recrutement élevé en malades atteints de SIDA ou en personnes sans domicile fixe. Les laboratoires ont envoyé à l'Institut Pasteur une souche de *M. tuberculosis* pour chaque malade diagnostiqué comme tuberculeux pendant l'année 1995 ainsi qu'un formulaire anonyme renseignant sur le lieu et le type d'habitation du patient, le pays de naissance, la sérologie VIH, les données cliniques relatives à la tuberculose et les antécédents d'hospitalisation de manière à déterminer d'éventuelles transmissions nosocomiales. Les données ont été saisies sous Episurv, logiciel élaboré par Epiconcept, et analysées sous Epiinfo (CDC/OMS) avec le support de Epicentre.

Typage génomique des souches

Le typage des souches a été réalisé par détermination des profils génomiques de chaque souche en utilisant les séquences répétées IS6110 et DR comme marqueurs épidémiologiques [3, 4]. Les profils ont été comparés et les similarités déterminées à l'aide du logiciel informatique Taxotron (Institut Pasteur). La méthode identifie des groupes de profils génomiques indiquant des souches identiques et permet de détecter des patients épidémiologiquement liés appartenant à des groupes de transmission de tuberculose.

RÉSULTATS

Les laboratoires participants ont transmis 306 souches de *M. tuberculosis*, parmi lesquelles 24 ont été exclues de l'analyse car elles correspondaient à des contaminations de laboratoire. Il s'agit de 7 épisodes survenus dans 5 laboratoires. Ces 24 souches avaient été isolées de patients dont les prélèvements négatifs à l'examen microscopique avaient été manipulés au laboratoire dans des séries incluant des prélèvements fortement positifs. De plus 10 souches présentant des profils à une seule copie d'IS6110 et ne pouvant être discriminées par ce marqueur ont été également exclues de l'étude. Le nombre de copies de IS6110 pour les autres souches était en moyenne de 10. L'analyse a donc porté sur 272 souches et 272 patients. Parmi ces souches, 177 présentaient des profils distincts et 95 étaient associées en 26 groupes (Tableau 1). Les groupes étaient constitués de 2 à 12 patients (moyenne de 3,6) dont 10 comportaient au moins 4 patients. L'analyse épi-

démiologique a été conduite en considérant les renseignements relatifs aux patients regroupés selon l'homologie des profils de leurs souches.

Tableau 1. - Description des 177 patients à profils génomiques uniques (cas indépendants) et des 59 patients inclus dans les 10 clusters A à J présentant 4 patients et plus.

Groupe	Profil ADN unique	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
N° patients	177	12	8	7	6	5	5	4	4	4	4
Copies d'IS6110		8-9	13	8	12	14-15	10	9	10	8	6-7
Age (ans, moyenne)	43	47	49	47	50	31	37	35	39	50	52
Sexe masculin (%)	62	83 ^a	100 ^a	100 ^a	83	80	80	50	75	50	75
Naissance à l'étranger (%)	60	33	86	29	33	100	80	25	75	25	25
Sérologie VIH positive (%)	17	0	0	0	0	25	0	25	0	0	25
Résidence % :											
SDF	10	75 ^c	50 ^b	60 ^a	50 ^a	20	0	0	0	0	0
Collectivité	9	8	0	0	0	80 ^c	0	0	25	0	0
prison	13	0	0	0	0	0	0	0	25	50	0
Alcoolisme (%)	9	36 ^a	25	57 ^b	33	0	20	0	0	0	0

Les valeurs de *p* sont établies en comparaison avec la population de patients à profils génomiques uniques.

^a *p* < 0.05.

^b *p* < 0.01.

^c *p* < 0.001.

Malades

Parmi les patients pour lesquels des données étaient disponibles, 41 % étaient français nés en métropole, 12 % provenaient des départements d'outre-mer, et 57 % étaient d'origine étrangère dont un tiers d'Afrique du Nord et un tiers d'Afrique sub-saharienne. L'âge moyen était de 42 ans (écart type de 17,7) et 70 % des patients étaient des hommes. La majorité des patients vivaient dans des habitations particulières (60 %), 19 % n'avaient

- Laboratoire de Référence des Mycobactéries. Institut Pasteur, 75724 Paris.
- Service de Microbiologie, Hôpital Max-Fourestier, 92000 Nanterre.
- Laboratoire de Microbiologie, Hôpital des Prisons de Fresnes, 94261 Fresnes.
- Service de Microbiologie, Hôpital Boucicaud, 75015 Paris.
- Service de Microbiologie, Hôpital Antoine-Béclère 92141 Clamart.
- Laboratoire Départemental Seine-Saint-Denis, 93140 Bondy.
- Service de Microbiologie, Hôpital Robert-Ballanger, 93602 Aulnay-sous-Bois.
- Service de Microbiologie, Hôpital Paul-Brousse, 94800 Villejuif.
- Service de Microbiologie, Hôpital Laënnec, 75007 Paris.
- Service de Microbiologie, Hôpital A.-Mignot, 78157 Le Chesnay.
- Service de Microbiologie, Hôpital Necker-Enfants-Malades, 75015 Paris, France.

pas de domicile fixe, 13 % étaient incarcérés et 8 % vivaient en collectivité. Parmi les patients à sérologie VIH connue, 16 % étaient positifs. Alors que 86 % des patients avaient une tuberculose pulmonaire (associée à une autre localisation dans 13 % des cas), 14 % avaient une tuberculose strictement extra-pulmonaire, généralement ganglionnaire. Parmi les patients à tuberculose ganglionnaire, 6 étaient inclus dans des groupes de transmission et 3 d'entre eux étaient co-infectés par le VIH.

Le tableau 1 présente les caractéristiques des patients inclus dans les 10 groupes A à J qui comportent 4 patients ou plus. Une transmission nosocomiale est suspectée pour un patient du groupe A qui avait été hospitalisé dans le même hôpital que plusieurs des patients sans domicile fixe de ce même groupe et en même temps que deux d'entre eux. Les patients du groupe B sont majoritairement originaires d'Afrique du Nord. Dans le groupe C, la plupart des patients sont alcooliques, sans domicile fixe, et ont été hospitalisés dans le département où vivent les autres patients demeurant dans des habitations particulières. Les patients du groupe E sont tous originaires du Mali ou du Sénégal, sont plus jeunes que la moyenne des patients de l'étude (entre 23 et 37 ans) et habitent des foyers, tous situés dans même département. Parmi les 12 patients incarcérés au moment du diagnostic de tuberculose et retrouvés dans des groupes de transmission, on peut soupçonner 3 cas de transmission intra-muros concernant chacun 2 patients. En effet ces 3 couples de patients ont été incarcérés à une même période dans le même établissement pénitentiaire. Les 9 autres patients incarcérés étaient rattachés à 9 groupes de transmission différents, indépendants de la notion de prison.

Facteurs de risque associés à l'inclusion dans un groupe de transmission

Les facteurs de risque prévalant à l'inclusion des patients dans un groupe de transmission de tuberculose sont identifiés par analyse univariée (tableau 2).

L'inclusion est associée, avec une différence statistiquement significative, au sexe masculin et à l'absence de domicile fixe. Des facteurs secondaires identifiés comme statistiquement significatifs incluent l'alcoolisme, des antécédents de tuberculose, et une localisation pulmonaire de la maladie. Le type de résidence, individuelle ou familiale, est fortement associé avec l'indépendance des cas. Aucune différence significative n'est retrouvée en association avec le pays de naissance des patients ou la sérologie VIH. Une analyse multivariée menée sur les paramètres les plus significatifs de l'analyse univariée révèle que le sexe masculin et l'absence de domicile fixe sont des facteurs de risque indépendants.

Tableau 2. - Analyse univariée des facteurs de risque prévalant à l'inclusion dans un groupe de transmission de tuberculose

Caractéristique	Patients ⁽¹⁾	Groupe 1 (%)	Groupe 2 (%)	Odds ratio	IC à 95 %	p
Sexe	268					
<i>masculin</i>		108 (62.4)	82 (86.3)	3.8	1.87-7.83	0.00004
Type de résidence	221					
<i>privée</i>		92 (68.2)	37 (43.1)	0.35	0.19-0.64	0.0002
<i>collective</i>		12 (8.9)	8 (9.3)	1.05	0.37-2.94	0.9
<i>sans domicile fixe</i>		14 (10.4)	29 (33.7)	4.40	2.03-9.68	0.00002
<i>incarcération</i>		17 (12.6)	12 (14.0)	1.13	0.47-2.68	0.77
Antécédents de tuberculose ⁽²⁾		13 (8)	17 (17.4)	2.41	1.03-5.70	0.024
Alcoolisme ⁽²⁾		16 (9.5)	18 (19.1)	2.25	1.02-4.98	0.026
Localisation pulmonaire	269					
		142 (82.1)	88 (91.7)	2.40	0.99-6.01	0.03
Age	267					
<i>< 60 ans</i>		134 (78.4)	82 (85.4)	1.62	0.78-3.38	0.16
Sérologie VIH positive	193					
		22 (17.1)	9 (14.1)	0.80	0.31-1.99	0.6
Pays de naissance pays étranger	220					
		84 (59.6)	46 (58.2)	0.95	0.52-1.73	0.8

Groupe 1 : cas indépendants; Groupe 2 : cas liés correspondant à des groupes de transmission.

(1) Nombre de patients pour lesquels les données sont disponibles.

(2) Seule la présence connue de ces facteurs est indiquée dans les questionnaires. L'absence du facteur considéré ou l'absence de renseignement sont donc confondues. Malgré le faible effectif de patients renseignés, les données présentent un valeur statistique.

L'absence de domicile fixe est un paramètre plus fréquemment associé aux groupes de patients d'effectif élevé. Parmi les 33 patients des 4 groupes de 6 patients ou plus, 19 sont sans domicile fixe alors que parmi les 62 patients inclus dans les groupes de moins de 6 patients, seuls 10 n'ont pas de domicile fixe ($p < 0,001$).

DISCUSSION

Cette étude prospective réalisée sur l'année 1995 montre que 36 % des souches analysées peuvent être regroupées sur la base de profils génomiques communs. L'interprétation usuelle est que ces groupes révèlent des chaînes de transmission de tuberculose et correspondent à des cas d'infections récentes [5, 6]. Cependant des études réalisées dans des populations stables amènent à nuancer ces hypothèses [7, 8]. En effet dans ces populations, les enquêtes ne permettent pas toujours de retrouver de lien épidémiologique contemporain entre les patients regroupés par l'analyse de leurs souches. La similarité des profils génomiques révélerait plutôt l'existence de souches à circulation ancienne, transmises dans le passé, correspondant à des cas de réactivation et non d'infection récente. L'étude similaire à la nôtre menée également en 1995 dans le département du Nord [8] porte sur une population caractérisée par une grande stabilité, avec un flux migratoire de 0,8 % par an, et des types de résidence qui ne mettent pas en évidence de conditions socio-économiques particulières (1 seul patient sans domicile fixe sur les 154 patients de l'étude). Dans notre étude, la population présente au contraire une forte mobilité et des conditions socio-économiques dégradées avec notamment 19 % de sans domicile fixe. Dans ce cas, il apparaît légitime d'interpréter les groupes de patients à souches similaires comme des chaînes de transmission correspondant à des infections récentes.

Une enquête précédente menée à partir de 3 des hôpitaux participant à la présente étude avait montré que seuls 13 % des patients étaient rattachés à des groupes de transmission [9]. Une analyse indépendante des seuls patients de ces 3 hôpitaux révèle également un pourcentage de 14 % (11 sur 76 patients) inclus dans des groupes. Mais ce pourcentage s'élève à 25 % si l'on considère le rattachement possible à des groupes définis par l'inclusion de patients diagnostiqués dans les autres hôpitaux. Ceci souligne l'importance d'étendre ce type d'étude à une région, en particulier si le risque de transmission extra-hospitalière attendu est élevé, sous peine de sous-estimer la part de transmission dans la population.

La co-infection par le VIH n'apparaît pas comme un facteur de risque prévalant à l'inclusion dans un groupe de transmission alors que le pourcentage de patients à sérologie VIH positive dans notre étude est de 16 %, un pourcentage similaire à celui retrouvé au niveau national [2]. Cependant les patients co-infectés par le VIH inclus dans des groupes de transmission ont été retrouvés de manière statistiquement significative dans des groupes de faible effectif. Ceci peut s'expliquer par le fait que ces patients présentent fréquemment des expectorations négatives à l'examen direct et sont donc moins susceptibles d'être source d'infection. De plus même pour les patients contagieux, les sujets contacts immunocompétents infectés peuvent ne pas évoluer vers la tuberculose maladie dans la période d'un an de l'étude.

Notre étude montre également que la naissance dans un pays à forte endémie tuberculeuse ne constitue pas un facteur de risque d'inclusion dans un groupe de transmission. Les cas importés ne contribuent donc pas de façon statistiquement significative à la transmission de la maladie. Cette observation avait déjà été rapportée dans des études menées aux États-Unis et au Danemark [5, 6, 10]. L'inclusion des patients nés à l'étranger dans des groupes de transmission reflète les échanges entre population française et immigrée, mais également des conditions socio-économiques difficiles. En effet 11 des 29 patients sans domicile fixe inclus dans des groupes de transmission étaient nés à l'étranger.

L'âge n'apparaît pas non plus comme un facteur de risque et ce, quelle que soit la tranche de dix ans considérée. Cette conclusion est bien en accord avec l'idée généralement admise que la tuberculose chez les personnes âgées est due à une réactivation d'infection ancienne. Il faut néanmoins souligner que 30 % des patients de plus de 60 ans appartiennent à des groupes de transmission ce qui indique que les infections d'acquisition récente sont fréquentes chez les personnes âgées. Cette observation confirme des conclusions déjà suggérées au vu des données de la résistance primaire en France [11].

Les conclusions concernant l'évaluation de l'incarcération comme facteur de risque doivent être prudentes car seul un établissement pénitentiaire participait à l'étude. Trois épisodes de transmission survenus en prison ont pu être détectés, mais différents biais peuvent contribuer à sous-estimer ce nombre. Compte tenu de la longueur des peines, généralement de quelques mois en maison d'arrêt, la mise en évidence de groupes de transmission devrait inclure le suivi des individus à leur sortie. Une déclaration centralisée des cas de tuberculose diagnostiqués dans les différents maisons d'arrêt dépendant de l'hôpital pénitentiaire serait également nécessaire pour identifier les contacts possibles entre tous les cas et permettre une analyse épidémiologique exhaustive des souches correspondantes.

L'identification de l'absence de domicile fixe comme facteur de risque majeur associé à l'appartenance à un groupe de transmission de tuberculose souligne la vulnérabilité à la tuberculose, infection et maladie, de la population économiquement défavorisée. Deux tiers (29/43) des personnes déclara-

rées sans domicile fixe dans notre étude ont été trouvées associées à des groupes de transmission de tuberculose totalisant 50 % des cas (50/95) inclus dans de tels groupes. Non seulement ces patients sont à risque élevé d'évoluer rapidement vers la tuberculose maladie après l'infection mais ils contribuent à l'expansion de la maladie dans la population générale.

Il est donc impératif de maintenir, avec des moyens substantiels, les actions de prévention, de diagnostic précoce et de contrôle antituberculeux ciblées sur cette population pour assurer efficacement la prise en charge et le suivi médical tout au long du traitement. Une étude menée à New York a montré que l'absence de domicile fixe était le principal facteur associé à la non-compliance, avec pour conséquence l'allongement des périodes nécessaires à la négativation des cultures et au traitement [12]. L'extension et le renforcement des mesures spécifiques adaptées au contrôle de la tuberculose dans cette population permettront d'éviter la transmission de la maladie dans la communauté comme la circulation de souches devenues résistantes après des traitements interrompus ou mal pris.

RÉFÉRENCES

- [1] TCHAKAMIAN (S.), HAURY (B.). — Les cas déclarés de tuberculose en 1994. — *Bull. Epidémiol. Hebd.* 1995; 52 : 225-227.
- [2] RÉSEAU NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE. — **Epidémiologie des maladies à déclaration obligatoire en France** — *Bull. Epidémiologie. Hebd.* numéro spécial février 1997.
- [3] VAN EMBDEN (J.D.A.), CAVE (M.D.), CRAWFORD (J.T.) *et al.* **Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting : recommendations for a standardized methodology.** — *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31 : 406-409.
- [4] HERMANS (P. W. M.), VAN SOOLINGEN (D.), BIK (E.M.) *et al.* — **The insertion element IS987 from *Mycobacterium bovis* BCG is located in a hot-spot integration region for insertion elements in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains.** — *Infect. Immun.* 1991; 59 : 2695-2705.
- [5] SMALL (P.M.), HOPEWELL (P.C.), SINGH (S.P.) *et al.* — **The epidemiology of tuberculosis in San Francisco.** — *N. Engl. J. Med.* 1994 : 330 : 1703-1709.
- [6] ALLAND (D.), KALKUT (G.E.), MOSS (A.R.) *et al.* — **Transmission of tuberculosis in New York city.** *N. Engl. J. Med.* 1994; 330 : 1710-1716.
- [7] BRADEN (C.R.), TEMPLETON (G.L.), CAVE (M.D.) *et al.* — **Interpretation of restriction fragment length polymorphism analysis from a state with a large rural population.** *J. Inf. Dis.* 1997; 175 : 1446-1452.
- [8] VACHEE (A.), VINCENT (P.), SAVAGE (C.) *et al.* — **Epidémiologie moléculaire de la tuberculose dans le département du Nord en 1995.** — *Bull. Epidémiol. Hebd.* 1997; 30 : 137-139.
- [9] TORREA (G.), OFFREDO (C.) SIMONET (M.) *et al.* — **Evaluation of tuberculosis transmission in a community by 1 year of systematic typing of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates.** — *J. Clin. Microbiol.* 1996; 4 : 1043-1049.
- [10] YANG (Z.H.), DE HAAS (P.E.V.), VAN SOOLINGEN (D.) *et al.* — **Restriction fragment length polymorphism of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from Greenland during 1992 : evidence of tuberculosis transmission between Greenland and Denmark.** — *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32 : 3018-3025.
- [11] MARCHAL (G.) — **Recently transmitted tuberculosis is more frequent than reactivation of latent infections.** — *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1997;1 : 192.
- [12] PABLOS-MENDEZ (A.), KNIRSCH (C.A.), BARR (G.) *et al.* — **Non adherence in tuberculosis treatment : predictors and consequences in New York city.** — *Amer. J. Med.* 1997; 102 : 164-170.

Le Réseau National de Santé Publique organise sa première journée scientifique annuelle dont l'objet est de présenter les actions majeures réalisées par le Réseau et ses partenaires en matière de surveillance et d'investigation épidémiologique.

Cette journée a pour ambition de valoriser la contribution de l'épidémiologie d'intervention au renforcement des politiques de sécurité sanitaire et de prévention qui sont devenues des enjeux de santé publique prioritaires.

« Les actions d'épidémiologie d'intervention du Réseau National de Santé Publique »

Thématiques : Maladies infectieuses et Santé environnement

Vendredi 12 décembre 1997
Espace Delacroix, Saint-Maurice
29, rue du Maréchal Leclerc
94410 SAINT-MAURICE

Nombre de places limité
Inscription : Octobre 1997
Téléphone : 01 43 96 65 00. Fax : 01 43 96 66 16