

BEH

Transmission de la tuberculose en France :
compte-rendu d'un atelier d'experts,
Bordeaux, 16 novembre 2000
p. 5

N° 02/2002

8 janvier 2002

TRANSMISSION DE LA TUBERCULOSE EN FRANCE : COMPTE-RENDU D'UN ATELIER D'EXPERTS, BORDEAUX, 16 NOVEMBRE 2000

Elia-Pasquet S*, Dabis F*, Decludt B**, Texier-Maugein J***, Tessier JF*

INTRODUCTION

Les études épidémiologiques de la tuberculose sont devenues de plus en plus performantes grâce aux techniques de biologie moléculaire capable d'identifier les empreintes génomiques des souches de bacille tuberculeux (BK). Une de ces techniques, la RFLP (Restriction of Fragment Length Polymorphism), a été appliquée depuis plusieurs années pour étudier plus précisément les modes de transmission de l'infection tuberculeuse (1). L'identification d'un groupe d'individus porteurs d'une même souche à un moment donné est le reflet de micro-épidémies et donc de contamination récente. La proportion de ces regroupements peut varier en fonction de la prévalence de l'infection tuberculeuse et du type de population. Ainsi, dans des villes comme New York ou San Francisco, on a observé des proportions de 30 à 40 % de cas groupés (2, 3) avec des regroupements de cas (grappes ou « clusters ») pouvant aller jusqu'à 30 sujets porteurs d'un profil de souche commune.

Comme dans les autres pays européens (4-6), l'apport des techniques de biologie moléculaire est venu renforcer la surveillance épidémiologique de la tuberculose en France.

De nombreuses études ont ainsi été menées afin d'approfondir ce phénomène de transmission, que ce soit dans une région (Ile-de-France) (7), un département (Gironde, Nord, Guadeloupe) (8, 9, 10), une communauté urbaine (Brest) (11) ou encore un milieu à risque (hôpital, foyers de sans domicile fixe et migrants ou prison) (12, 13).

Un atelier a été organisé le 16 novembre 2000 à Bordeaux par l'Association pour le développement de l'épidémiologie en Aquitaine (ADEA) et l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED),

Université Victor Segalen. Il a réuni 20 experts, biologistes, cliniciens, épidémiologistes et responsables de la lutte anti-tuberculeuse (annexe).

L'objectif était de réaliser la synthèse de toutes les informations obtenues à partir des différentes études menées en France, afin, d'une part, de guider les stratégies en terme de lutte anti-tuberculeuse et, d'autre part, d'orienter les futures recherches dans ce domaine.

MÉTHODE

Le tableau 1 résume les principales informations sur les études de transmission de la tuberculose en France.

Les objectifs des huit études qui ont été décrites et discutées étaient identiques, à savoir détecter d'éventuels phénomènes de micro-épidémies de tuberculose à l'échelle d'un département, d'une ville ou d'un milieu à risque et de comprendre les modalités de transmission dans ce contexte.

Le repérage des cas a été prospectif et actif dans six enquêtes sur huit et centré généralement sur les laboratoires de bactériologie ; le signalement s'est effectué pour plus de la moitié des cas à la lecture du prélèvement à l'examen direct (soit 24 à 48 heures après la prise en charge du patient). Ce repérage actif et rapide a permis, pour certaines études, d'organiser l'enquête épidémiologique auprès des patients dans des délais brefs et les informations ont ainsi été recueillies avant la réalisation de l'analyse bactériologique par la RFLP. L'exhaustivité des cas identifiés et bactériologiquement confirmés n'était pas recherchée dans la plupart des études, sauf pour l'étude girondine où cette enquête s'est faite à partir d'un réseau de surveillance active, type registre. Pour quatre études, l'enquête épidémiologique, dans le but de rechercher des filières de contamination, a été réalisée à partir d'entretiens directs avec les patients. L'organisation pratique de l'enquête n'a pas posé de difficultés majeures aux investigateurs dans l'organisation des entretiens à l'hôpital ou à domicile. Peu de refus ont été observés de la part des cliniciens ou des patients. La réalisation de ces entretiens s'est faite en général sans

* Réseau tuberculose Gironde, INSERM U 330 ISPED, Université Victor Segalen, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex.

** Institut de veille sanitaire InVS, Département des maladies infectieuses, 12 rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex.

*** Laboratoire de bactériologie, Hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33600 Pessac.

tenir compte des résultats de la RFLP. La protection des enquêteurs vis-à-vis de la transmission du BK des patients contagieux interrogés au moment de leur hospitalisation dépendait des mesures de prévention appliquées dans les services hospitaliers ou cliniques privés concernés. La structure du questionnaire de l'enquête épidémiologique (études Gironde et Val-de-Marne) avait pour objectif de rechercher des facteurs associés. Des questions ouvertes ont souvent été nécessaires pour obtenir des informations sur les liens épidémiologiques. Les déclarations des patients étaient souvent subjectives et l'identification nominative des contacts était difficile.

RÉSULTATS

Les analyses ont porté sur des nombres variables de patients, de 39 à 450 selon les études. La proportion de grappes retrouvée par les techniques d'identification génomique variait de 20 à 50 % de l'ensemble des cas recensés dans les études avec des groupes de patients pouvant aller jusqu'à 45 dans une étude ciblée sur des foyers de sans domicile fixe et de migrants de la ville de Paris. Les facteurs associés à ces cas groupés étaient généralement les mêmes d'une étude à l'autre, à savoir, l'âge jeune, le sexe masculin, la précarité de l'habitat et la forme pulmonaire de la tuberculose-maladie. D'autres

Tableau 1

Caractéristiques des différentes études sur la transmission de la tuberculose en France présentées à l'atelier du 16 novembre 2000 à Bordeaux

Lieu de l'étude (Référence)	Type de zone géographique	Période de l'étude	Type et modalités de l'enquête épidémiologique	RFLP (technique utilisée)	Souches RFLP techniques (% des patients)	Clusters identifiés par la RFLP (nombre de patients groupés) (min-max)
Gironde (8)	Département	1997-1998 (2 ans)	Prospective et active Enquête par entretiens : hôpitaux, cabinets médicaux et domicile	RFLP (marqueur IS6110)	221 (94 %)	17 (52) (2-14)
Val-de-Marne	Département	1997-1999 (2 ans)	Prospective et active Enquête par entretiens : hôpital	RFLP (marqueur IS6110)	358 (87 %)	34 (78) (2-5)
Paris (12)	CHU	1993-1996 (3 ans)	Prospective et active Enquête par entretiens : hôpital	RFLP (marqueur IS6110)	161 (90 %)	12 (40) -
Paris	Foyers de sans domicile fixe et de travailleurs migrants (Ville de Paris)	1993-1998 (5 ans)	Rétrospective puis prospective et active Pas d'entretiens	RFLP (marqueur IS6110)	448 (100 %)	47 (201) (2-45)
Paris (7)	Région parisienne	1995 (1 an)	Rétrospective (laboratoires de bactériologie) Pas d'entretiens	RFLP (marqueur IS6110)	272 (96 %)	26 (95) (4-12)
Brest (11)	Communauté Urbaine	1995-1996 (2 ans)	Rétrospective (Déclarations Obligatoires DO) Questionnaires adressés aux médecins libéraux	RFLP (marqueur IS6110)	39 (100 %)	2 (8) (3-5)
Département du Nord (9)	Département	1995 (1 an)	Rétrospective (laboratoires de bactériologie) Pas d'entretiens	RFLP (marqueur IS6110)	154 (97 %)	14 (28) (2)
Guadeloupe (10)	Département	1994-1996 (2 ans)	Rétrospective (DO) Pas d'entretiens	Spoligotyping Marqueur DRE-PCR Confirmation par RFLP	100 (93 %)	13 (spoligotypes) 14 (IS6110) (53) -
Guadeloupe	Département	1999-2000 (2 ans) en cours	Rétrospective puis prospective et active Enquêtes par entretien : hôpital et service de lutte	Spoligotyping Marqueur DRE-PCR Confirmation par RFLP	37	9 (19) (4-2)

Excepté pour une étude réalisée en Guadeloupe et basée sur une autre technique de biologie moléculaire dite du spoligotyping (14), toutes les autres études ont utilisé la RFLP décrite par Van Embden (1). La même définition d'identification de grappes a été utilisée par toutes les équipes, à savoir l'identification d'un lien biologique (même profil génomique avec bandes strictement identiques à la RFLP) entre deux patients ou plus. Cette technique a été appliquée de façon prospective (au fur et à mesure des nouvelles souches identifiées sur une période donnée) ou rétrospective (ensemble des souches collectées à un moment donné).

Pour certaines études, un lien épidémiologique a été défini comme l'existence d'un contact plus ou moins proche (déclaration des sujets ou mode de vie commun) entre deux ou plusieurs patients.

facteurs ont été retrouvés spécifiquement dans certaines études tels que l'alcoolisme. Par contre, la toxicomanie, l'infection à VIH ou la multirésistance des souches de BK, facteurs retrouvés dans des études américaines, n'apparaissent pas liés aux groupes de tuberculeux étudiés en France.

La recherche des filières de contamination par le biais des entretiens approfondis avec les patients a permis d'identifier des milieux à risque pour la transmission de la tuberculose : hébergement dans un même foyer (dans l'étude girondine, sur les 33 patients présentant des liens épidémiologiques, presque la moitié (45 %) étaient des sans domicile fixe, fréquentant le même foyer d'hébergement de nuit de la ville de Bordeaux ; cinq souches ont été isolées dans ce même foyer dont une a été

responsable du plus gros cluster de 14 patients), fréquentation du même bar, exposition professionnelle (éducateur de foyer, infirmières...).

La proportion de liens biologiques retrouvés par la RFLP variait de 20 à 40 %. Le croisement des données épidémiologiques et des données biologiques est loin d'être toujours concluant, en particulier pour les études portant sur une large population : la figure 1 résume les données obtenues dans le département de la Gironde. Ainsi parmi les 207 patients, pour lesquels on dispose à la fois des données épidémiologiques par interrogatoire et d'une empreinte génomique de la souche par la RFLP, ces deux approches ne se rejoignent que partiellement : 52 souches de BK présentant des similitudes génomiques ont été regroupées en 17 clusters de deux à 14 patients. Dans seulement sept de ces regroupements biologiques (29 patients), des contacts proches ont été établis pour 22 patients ; c'est plus précisément dans le cluster de 14 patients que le plus grand nombre de contacts épidémiologiques (10) a été prouvé. Inversement, pour quatre autres groupes cumulant 11 patients ayant eu des contacts proches, aucune preuve de similitude des souches n'a été identifiée par la RFLP. Au total, pour seu-

BK sur des périodes trop courtes et sur des populations pas assez ciblées.

Enfin, ces études françaises ont eu un apport limité sur la connaissance des facteurs de risque et des circonstances individuelles ou environnementales de transmission retrouvées dans d'autres pays (infection à VIH, multirésistance, fréquentation répétée de services hospitaliers). Ainsi, les facteurs de risque les plus préoccupants qui étaient documentés dans la littérature, notamment aux USA, sont peu ou pas retrouvés en France. Les études françaises ont cependant bien mis en évidence le risque majeur de faire partie d'un même groupe biologique ou épidémiologique pour les patients vivant dans des conditions précaires, plus particulièrement les occupants d'un même foyer d'hébergement.

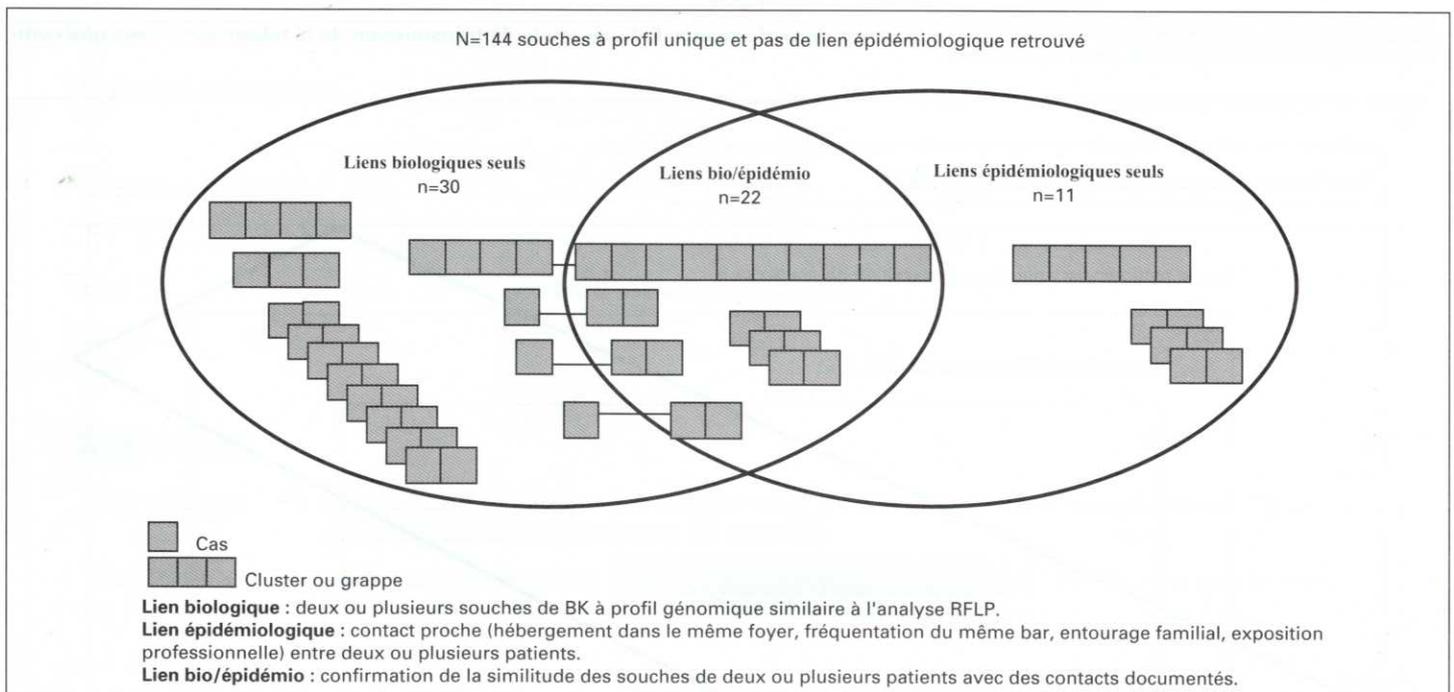
RECOMMANDATIONS

A partir de la revue critique des méthodes, des résultats obtenus, et des difficultés rencontrées au cours de l'enquête épidémiologique ou de la réalisation de la technique RFLP, le groupe d'experts a formulé six recom-

Figure 1

Croisement des données épidémiologiques (RFLP). Enquête sur le département de la Gironde, 1997-1998

N=207 patients avec données biologiques et épidémiologique



lement 11 % de l'ensemble des patients (22/207), il existe un faisceau de preuves de contamination récente (liens épidémiologiques prouvés et données communes en RFLP).

Que ce soit pour l'étude girondine ou les autres études françaises, on note que les clusters biologiques observés sont souvent de petite taille, et que les patients sont socialement et géographiquement très distincts. Ceci montre bien l'intérêt limité de ce type d'approche pluridisciplinaire complexe pour analyser la transmission du

mandations principales tenant à la fois compte des données disponibles et de l'expérience acquise.

1. Il est important que ce type d'étude portant sur la transmission de la tuberculose soit basé sur un réseau bien construit entre épidémiologistes, bactériologistes, cliniciens et responsables de la lutte antituberculeuse.
2. Concernant la faisabilité de l'enquête épidémiologique, la protection des enquêteurs vis-à-vis de la transmission du BK est une priorité, bien qu'elle puisse

se rendre difficile le contact avec le patient. Il apparaît également prioritaire de considérer la protection des enquêtés (la déclaration nominative des contacts ne peut être envisagée en France et l'enquête ne doit pas apparaître de nature policière).

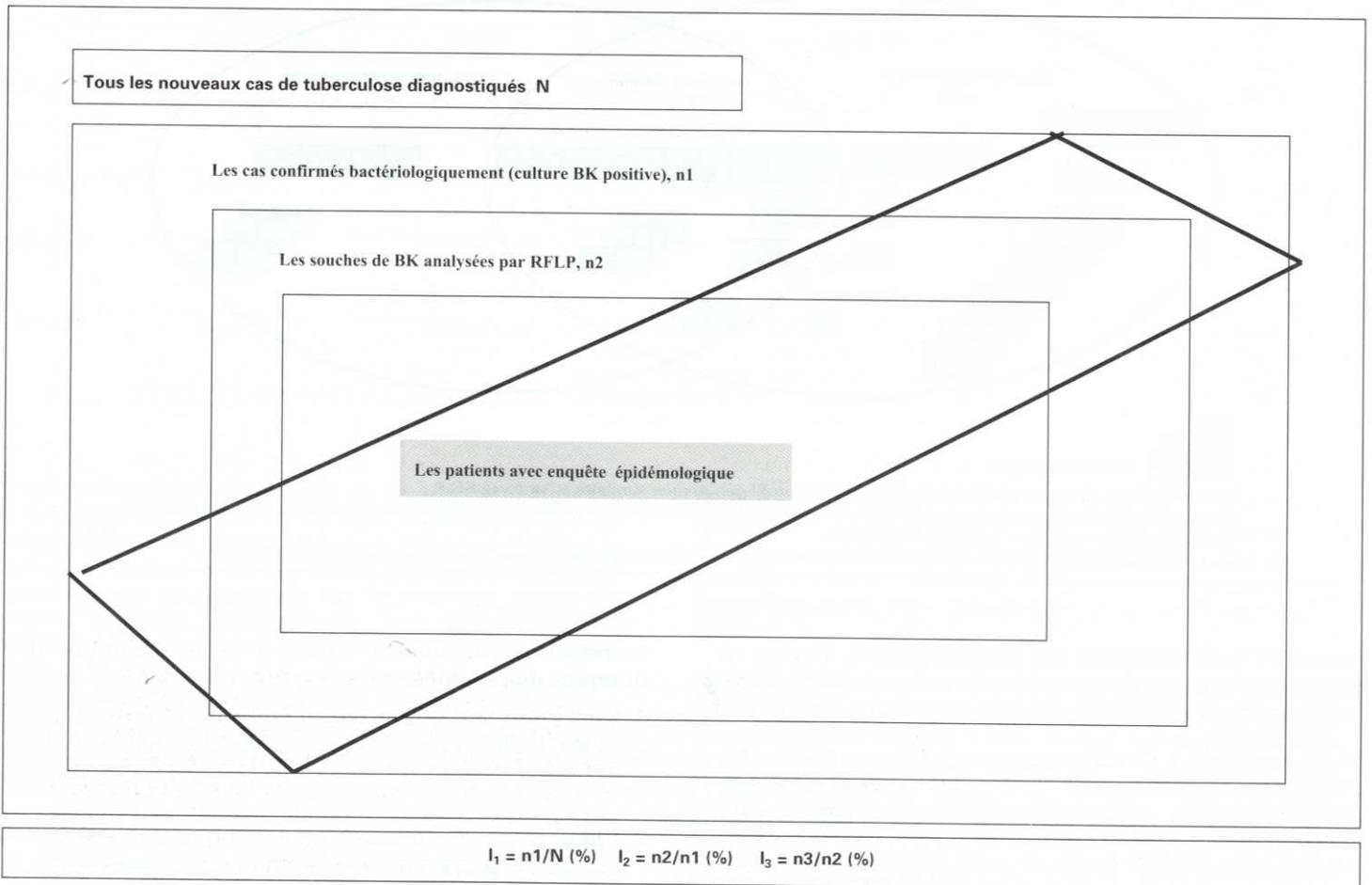
3. L'échantillon de patients pour lesquels on dispose de toutes les données biologiques et épidémiologiques est le plus souvent réduit. Il est donc important d'avoir un nombre suffisant de cas bactériologiquement confirmés au départ de l'étude pour obtenir des résultats significatifs. Pour comprendre et interpréter ces difficultés, il est important de pouvoir définir des indicateurs de performance I dans les enquêtes de ce type : la figure 2 propose un schéma conceptuel permettant d'estimer trois de ces indicateurs d'une étude de transmission de la tuberculose dans une communauté pendant une période de temps donnée.
4. Les enquêtes RFLP sans données épidémiologiques ou, à l'inverse, les enquêtes épidémiologiques sans analyse RFLP ne peuvent pas servir à détecter des phénomènes de micro-épidémies avec une réactivité adéquate pour la lutte contre la tuberculose. L'enquête de dépistage réalisée autour d'un cas contagieux et surtout le suivi des sujets contacts préconisé

par la lutte antituberculeuse en France (15) reste fondamentale et son efficacité, bien que relative, n'est pas remise en cause par les résultats de ce type d'étude sur la transmission.

5. La concordance entre les grappes RFLP et les grappes épidémiologiques est variable et généralement modérée. La durée de l'étude et la zone géographique étudiée sont des facteurs conditionnant l'interprétation des analyses génomiques des souches de BK et la performance de l'enquête épidémiologique. Ainsi, pour une enquête courte et géographiquement limitée, les deux souches doivent être strictement identiques pour être considérées comme groupées. Pour une enquête plus large et plus longue, une bande de différence entre deux souches avec des liens épidémiologiques est acceptable. Dans ce même contexte, étant donné la lourdeur de la technique RFLP, l'utilisation d'autres techniques d'identification génomique, presque aussi discriminative que la RFLP tel le spoligotyping ou la LM-PCR (Ligation Mediated-Polymerase Chain Reaction) serait possible en première intention, et la RFLP ne serait réalisée ensuite que sur les souches trouvées identiques par ces méthodes ou en cas de souches ayant des profils différents chez des patients avec des liens épidémiologiques identifiés.

Figure 2

Schéma conceptuel permettant d'estimer trois indicateurs de performance li d'une étude de transmission de la tuberculose dans une communauté pendant une période de temps donné



6. L'utilisation combinée de la RFLP et de l'enquête épidémiologique peut être utilisée pour prouver l'identité de deux ou plusieurs souches dans des circonstances ciblées : risque professionnel ou nosocomial (filiales de soins), contamination de laboratoire, affaires médico-légales. Ceci implique la conservation prolongée des souches de BK au laboratoire.

CONCLUSIONS

Les études combinant les techniques de biologie moléculaire et les enquêtes de nature épidémiologique contribuent à caractériser objectivement les circonstances les plus fréquentes de transmission du BK. Malgré un manque de concordance entre ces deux approches (faible proportion de liens épidémiologiques retrouvés au sein de clusters biologiques qui sont souvent de petite taille avec des patients socialement et géographiquement différents), elles peuvent être un apport supplémentaire à la prévention de la transmission de la tuberculose organisée par les services départementaux de la lutte. Pour satisfaire cet objectif et en tenant compte des facteurs conditionnant l'interprétation des analyses génomiques et la performance de l'enquête épidémiologique, on pourrait envisager de réaliser des enquêtes répétées de ce type, par exemple tous les cinq ans sur des populations d'intérêt épidémiologique évident, avec une démarche de laboratoire qui pourrait être plus économique que la RFLP. Ces enquêtes combinées et ciblées contribueraient de plus à comprendre la capacité relative de propagation des souches au sein des populations à risque, et permettraient d'étudier avec plus de précision la diversité génomique des souches circulantes de BK et leur virulence.

Enfin, dans le but de conserver sur une longue période les souches de BK afin de rechercher des chaînes de transmission, il serait important d'étudier la faisabilité de la constitution d'une banque de données génomiques à représentativité nationale, voire européenne.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting : recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993 ; 31 : 406-9.
- [2] Alland D, Kalish GE, Moss AR, McAdam AR, Hahn JA, Bosworth W, et al. Transmission of tuberculosis in New York City - An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Eng J Med* 1994 ; 330 : 1710-6.
- [3] Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston C, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco - A population-based study using conventional and molecular methods. *N Eng J Med* 1994 ; 330 : 1703-9.
- [4] Pfyffer GE, Strassle A, Rose N, Wirth R, Brandli O, Shang H. Transmission of tuberculosis in the metropolitan area of Zurich : a 3 year survey based on DNA fingerprinting. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 804-8.
- [5] Samper S, Iglesias MJ, Rabanaque MJ, Lezcano MA, Victoria LA, Rubio MC, et al. The molecular epidemiology of tuberculosis in Zaragoza,

Spain : a retrospective epidemiological study in 1993. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 ; 2 : 281-7.

- [6] Kumar D, Saunders NA, Waston JM, Ridley AM, Nicholas S, Barker KF, et al. Clusters of new tuberculosis cases in North-west London : a survey from three hospitals based on IS6110 RFLP typing. *Journal of Infection* 2000 ; 40 : 132-7.
- [7] Gutierrez MC, Vincent V, Aubert D, Bizet J, Gaillot O, Lebrun L, et al. Facteurs de risque associés à la transmission de la tuberculose en 1995 en région parisienne. *Bull Epidemiol Heb* 1997 ; (40) : 181-3.
- [8] Elia-Pasquet S, Dabis F, Texier-Maugein J, Dessus-Babus S, Meynard J, Bouiges M, Portel L, Salamon S, Tessier JF, Courty G, Dupon M, Bébéar C. Transmission de la tuberculose en Gironde : approche épidémiologique par l'analyse génomique du Mycobacterium tuberculosis. *Rev Epidemiol Santé Publ* 2000 ; 48 : 127-36.
- [9] Vachée A, Vincent P, Savage C, Caillaux M, Pithoud L, Changeon C, et al. Epidémiologie moléculaire de la tuberculose dans le département du Nord en 1995. *Bull Epidemiol Heb* 1997 ; (30) : 137-9.
- [10] Sola C, Legrand E, Maisetti J, Horgen L, Devallois A, Goh KS, Rastogi N. Epidémiologie de la tuberculose dans le département de la Guadeloupe de 1994 à 1996. *Bull Epidemiol Heb* 1999 ; (2) : 130-7.
- [11] Narbonne V, Le Bris P, Gutiérrez MC, Saint-Martin L, Abalin ML, Gouriou S, Salaun M, Vincent V, Picard B. Epidémiologie moléculaire de la tuberculose au sein de la Communauté Urbaine de Brest. *Bull Epidemiol Heb* 2000 ; (31) : 131-3.
- [12] Lemaitre N, Sougakoff W, Truffot-Pernot C, Cambau E, Derenne JP, Bricaire F, et al. Use of DNA fingerprinting for primary surveillance of nosocomial tuberculosis in a large urban hospital: detection of outbreaks in homeless people and migrant workers. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 ; 2 : 390-6.
- [13] Hannau-Berçot B, Grémy I, Raskine L, Bizet J, Guitterez MC, Boyer-Mariotte S, Brégeault A, Lagrange PH, Sanson Le Pors MJ. A one year prospective study (1994-1995) for a first evaluation of tuberculosis transmission in French prisons. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000 4 : 853-59.
- [14] Sola C, Horgen L, Maisetti J, Devallois A, Goh KS, Rastogi N. Spoligotyping followed by double-repetitive-element PCR as rapid alternative IS6110 fingerprinting for epidemiological studies of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 : 1122-24.
- [15] Schwoebel V, Hubert B, Desenclos JC. Investigation à conduire autour d'un cas de tuberculose ou de primo-infection tuberculeuse récente. *Bull Epidemiol Heb* 1994 (9) : 51-4.

Annexe : liste des participants à l'atelier du 16 novembre 2000 à Bordeaux (par ordre alphabétique et spécialité)

Bactériologistes : ML. Abalin (Brest), C. Bébéar (Bordeaux), I. Filliol (Pointe-à-Pitre), N. Lemaitre (Paris), J. Texier-Maugein (Bordeaux), A. Vachée (Lille).

Epidémiologistes : P. Chaud (Fort de France), F. Dabis (Bordeaux), B. Decludt (Paris), M. Levy (Pointe-à-Pitre), S. Pasquet-Elia (Bordeaux), J. Porter (Londres), AM. Rogues (Bordeaux), JF. Tessier (Bordeaux).

Médecins chargés des actions de santé (Conseil général) : F. Antoun (Paris), E. Feuhr (Créteil), M. Salamon (Bordeaux).

Cliniciens : E. Bouvet (Paris), G. Courty (Bordeaux), M. Dupon (Bordeaux).

Secrétariat scientifique : C. Delest (interne de biologie, Bordeaux), D. Stoven (interne de santé publique, Bordeaux).

Observateurs : A. Blateau (Epidémiologiste, Fort-de-France), N. Broutet (Epidémiologiste, Bordeaux), A. Capbern (Bactériologiste, Libourne), B. Duthil (Bactériologiste, Bordeaux), V. Servas (Epidémiologiste, Orléans).

Remerciements

Les laboratoires Roche Diagnostic pour leur contribution à l'organisation de l'atelier.