

Journée mondiale de la tuberculose

24 mars 2008



Contexte actuel

Les avancées dans le traitement de la tuberculose, l'amélioration des conditions de vie et les programmes de vaccination par le BCG ont permis une nette régression de la maladie de 1900 à 1980 en particulier dans les pays industrialisés. Cependant, depuis les années 80, on assiste à une ré-émergence de la tuberculose dans les pays industrialisés due à de nombreux facteurs, notamment, l'augmentation du nombre de co-infections avec le VIH, le manque d'infrastructures de santé publique dans les pays en voie de développement, et les mouvements d'immigration en provenance des pays (Afrique, Sud-Est asiatique, Amérique latine et la Caraïbe) où la tuberculose demeure un problème de santé publique. De plus, l'utilisation inadaptée d'antibiotiques ou le manque d'observance du traitement, a entraîné une prolifération de souches bactériennes résistantes aux antituberculeux. Dans la Caraïbe, l'endémie du VIH et la co-infection VIH-mycobactéries s'imposent de plus en plus comme un problème majeur de santé publique.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS)(4) :

- Il y a une nouvelle infection par le bacille tuberculeux chaque seconde dans le monde
- Un tiers de la population mondiale est actuellement infecté
- De 5 à 10 % des sujets infectés (non infectés par le VIH) développent la maladie ou deviennent contagieux au cours de leur existence.

Transmission de la tuberculose en Guadeloupe

Etude des facteurs de risque de transmission récente et des filières de contamination et de soins

Une meilleure connaissance de l'épidémiologie des nouveaux cas de tuberculose a semblé utile aux acteurs intervenant dans ce domaine en Guadeloupe : l'Institut Pasteur, le Conseil général (lutte antituberculeuse et observatoire de la santé), la Direction de la santé et du développement social et la Cire Antilles-Guyane. C'est dans cette logique que s'inscrit cette étude.

Objectifs de l'étude

- **Principal**
 - Décrire les caractéristiques épidémiologiques des infections tuberculeuses (socio-démographiques, cliniques, génétiques...)
- **Spécifiques**
 - Décrire les conditions d'accès aux soins
 - Identifier les facteurs associés à la survenue d'une tuberculose maladie
 - Reconstituer les filières de contamination

Méthodes

- **Population d'étude** (n = 129 entre 1999 et 2005)
 - Cultures positives (*Mycobacterium tuberculosis*)
 - Résidant de plus de 3 mois en Guadeloupe
 - Consentant
- **Recueil des données** selon un questionnaire spécifique
 - Médicales ; médecin en charge du patient
 - Bactériologiques ; Institut Pasteur de Guadeloupe
 - Socio-économiques, filières diagnostic ; enquêteur
- **Typage moléculaire**
 - Spoligotypage et minisatellites VNTR

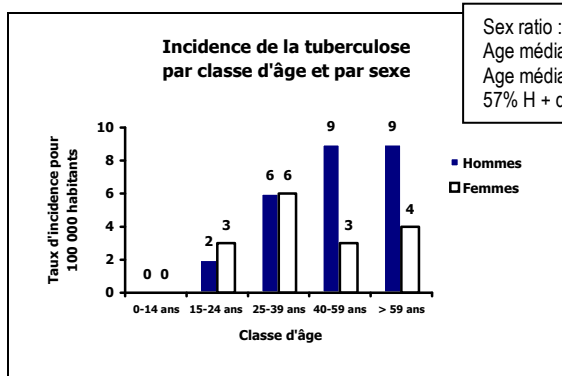
Applications épidémiologiques du typage moléculaire

L'approche est basée sur l'hypothèse que :

- Des cas présentant une **souche** de *M. tuberculosis* à profil **génétique identique** constituent une grappe et sont probablement liés épidémiologiquement
- Lorsqu'ils sont confirmés par les investigations épidémiologiques, ces cas reflètent une **transmission récente** de la maladie
- Les cas d'infection par des souches ayant un **génotype unique** sont probablement dus à la **réactivation** d'une maladie ancienne ou un contact sporadique

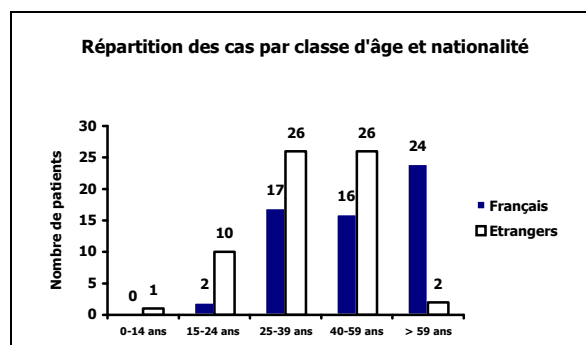
Résultats

Description démographique



Sex ratio : 1,5
Age médian H : 42 ans
Age médian F : 36 ans
57% H + de 40 ans

Les hommes sont plus âgés que les femmes (âge médian 42 ans vs 36 ans). Globalement la tuberculose touche davantage les hommes de plus de 40 ans. Cette classe représente 57 % des cas masculins de l'étude.



La majorité des patients de l'étude sont nés à l'étranger en particulier à Haïti et résidaient en Guadeloupe depuis en moyenne 10 ans. Seuls 20 % étaient arrivés depuis moins d'un an.

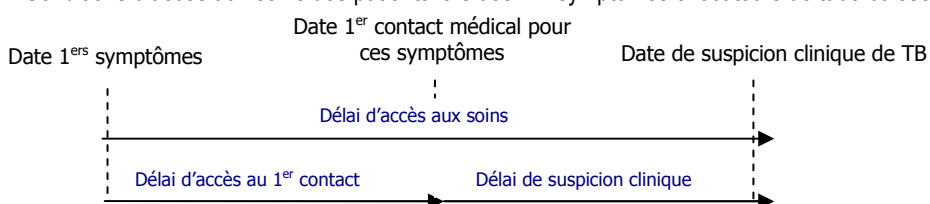
Chez les patients étrangers les plus touchés ont moins de 60 ans ; à l'inverse, chez les patients nés en France, ce sont les plus de 60 ans.

Durée de résidence des étrangers à la suspicion TB
Moyenne 10 ans
< 1 an 20 %

Pays de naissance
Guadeloupe + France 48 %
Haïti 43 %
République Dominicaine 4 %
Autres pays Caraïbe 3 %
Algérie, Brésil, Indonésie 2 %

Délais d'accès aux soins

Conditions d'accès aux soins des patients lors des 1^{ers} symptômes évocateurs de tuberculose



Délais d'accès aux soins

	Patients mis sous traitement				Valeur de p
	dès la suspicion clinique		après résultat bactériologique		
	Délai médian (en jours)	Intervalle (en jours)	Délai médian (en jours)	Intervalle (en jours)	
Accès aux soins	80,0	[2-665]	37,0	[0-316]	0,017
Accès au 1 ^{er} contact médical	19,0	[0-472]	8,0	[0-537]	NS
Suspicion clinique de TB	33,5	[1-634]	10,5	[0-316]	0,030

NS : Non significatif, Intervalle : Intervalle de confiance à 95 %

Certains patients sont mis sous traitement dès la suspicion clinique de tuberculose, d'autres sont mis sous traitement après le résultat bactériologique. Dans les 2 groupes de patients, le délai de suspicion est plus long que le délai d'accès au 1^{er} contact médical.

En revanche, le délai d'accès aux soins est plus court dans le groupe des patients mis sous traitement après le résultat bactériologique, ou, autrement exprimé, la mise en route du traitement après confirmation biologique était plus fréquente dans les situations où le délai « 1^{ers} signes suspicion clinique de tuberculose » était court.

Les patients diagnostiqués rapidement, dès le 1^{er} contact médical, sont ceux ayant attendus en moyenne plus longtemps avant de consulter (données non indiquées).

Caractéristiques biologiques

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Clinique <ul style="list-style-type: none"> ○ Formes pulmonaires 90,0 % ○ Antécédents de tuberculose 10,0 % ○ Co-infection VIH-tuberculose 24,3 % | <ul style="list-style-type: none"> • Bactériologique <ul style="list-style-type: none"> ○ Résistance (au moins 1 antibiotique majeur) 8,0 % ○ Taux de multi-résistance 2,3 % |
|--|---|

Devenir des patients

Ces données ont été collectées 12 mois après le début du traitement par le médecin en charge du patient

- 50 % étaient guéris 8 mois après le début du traitement
- 29,2 % étaient perdus de vue en moyenne 4 mois après leur hospitalisation initiale
- 15,0 % étaient décédés en moyenne 4 mois après la suspicion de tuberculose
 - Les patients décédés avaient en moyenne 60 ans. Sept sur huit avaient moins de 60 ans et avaient une sérologie positive pour le VIH.

Profils génétiques des souches de *M. tuberculosis*

- 71 patients
- 18 grappes
- 58 profils uniques
- 2 à 9 patients/grappe
- 11 grappes de 2 ou 3 souches
- 4 grappes de plus de 5 souches

Facteurs associés à l'appartenance à une grappe

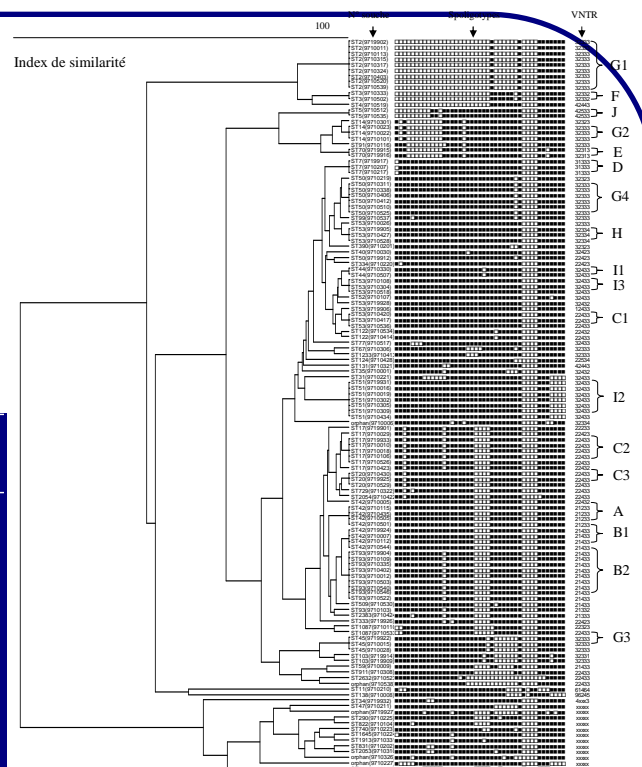
Caractéristiques	Nbr de patients (%)		Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95 %	Valeur de p
	En grappe (n = 71)	Non en grappe (n = 58)			
Homme	40 (56,3)	37 (63,8)	0,73	[0,34-1,58]	0,40
Age < 60 ans	61 (85,9)	42 (72,4)	2,32	[0,89-6,16]	0,06
Consommation d'alcool ^a	15 (21,1)	12 (20,7)	0,73	[0,25-2,15]	0,50
Nationalité étrangère	36 (50,7)	29 (50,0)	1,12	[0,52-2,42]	0,70
Revenu modeste (< 465 €)	21 (29,6)	14 (24,1)	2,03	[0,73-5,68]	0,13
Habitat précaire ^b	30 (42,3)	28 (48,3)	0,78	[0,37-1,67]	0,50
VIH positif	16 (22,5)	9 (15,5)	1,41	[0,51-3,96]	0,50
Antécédents médicaux ^c	16 (22,5)	19 (32,8)	0,78	[0,25-2,41]	0,60
Retard au diagnostic	44 (62,0)	43 (74,1)	0,57	[0,25-1,29]	0,14
Hospitalisation	18 (25,4)	10 (17,2)	1,80	[0,64-5,13]	0,20
Tuberculose pulmonaire	64 (90,1)	50 (86,2)	1,46	[0,44-4,87]	0,50

^aplus de 4 punches ou bières par jour régulièrement ou en excès parfois

^bsujets SDF, fréquentant des foyers d'hébergement, résidant dans un logement de fortune

^cautres antécédents que la tuberculose

Aucun des facteurs de risques testés ne semblent significativement associés à l'appartenance à une grappe.



Le dendrogramme illustré ci-dessus représente le résultat de l'analyse numérique combinée des profils génétiques obtenus par 2 méthodes de génotypage (spoligotypage et VNTR). Les branches représentent les distances de similitudes génétiques entre les souches, un indice de similarités de 100 correspond à des souches génétiquement identiques (6). Ainsi, 71 souches (ou patients infectés par ces souches) sont regroupées en 18 grappes (A, B1-2, C1-3, D, E, F, G1-4, H, I1-3, J) de 2 à 9 patients.

Filières de contamination

Enquête autour des cas

6 TB dépistées

2 cas : Couple
2 cas : Mère enfant
2 cas : Fratrie

filière de contamination identifiée pour **24** cas de l'étude

Typage moléculaire

71 patients *contaminations potentielles*
18 grappes

Données confidentielles questionnaire d'étude

18 cas de contamination épidémiologiquement confirmés

2 cas : hospitalisation psychiatrie en 2004
2 cas : milieu prostitution
3 cas : lieu de résidence
3 cas : Communauté haïtienne de St-Martin
4 cas : SDF, CHRS
4 cas : Haïti

La reconstruction des filières de transmission dues à une infection récente a été effectuée en croisant les données de typage moléculaire et les données confidentielles du questionnaire d'étude afin d'identifier une source d'infection commune non mise en évidence par le dépistage habituel. Ainsi le recoupement des données permet d'estimer finalement à 24 le nombre de patients appartenant à des foyers de transmission récente de tuberculose.

Synthèse des résultats

- Principales caractéristiques
 - Homme, 25 à 59 ans si étranger, plus de 60 ans si français
 - Conditions de vie précaires, taux d'insertion professionnelle et niveau de revenus faibles,
 - Tuberculoses pulmonaires majoritaires, 1/4 de co-infection VIH-TB, 1/50 de tuberculose multirésistante
- Devenir du patient : 1 cas sur 2 guéri, plus de 1 sur 10 décède, près de 1/3 sont perdus de vue
- Délai d'accès aux soins important (2 mois ½) et semble imputable au retard à la consultation
- Pas de facteur de risque associé à l'appartenance à une grappe génétique
- Filières de contamination identifiées dans 18 % des cas

Discussions

- Représentativité de l'échantillon
 - 65 % des cas déclarés sont inclus dans l'étude
 - 35 % des cas représentent un refus des patients ou des médecins et une culture bactériologique négative
 - Les cas étudiés ne diffèrent pas des cas déclarés selon le sexe et l'âge mais semblent représenter des formes TB plus sévères
- Étrangers de 25 à 59 ans et français de plus de 60 ans les plus touchés
 - Situation similaire en France (3)
 - 90 % de formes pulmonaires contre 73 % en France (1)
 - Les formes pulmonaires plus sévères seraient sur-représentées dans notre échantillon du fait de la sélection des cultures bactériologiques positives
- Le taux de co-infection VIH-TB en Guadeloupe est supérieur à celui de la France
 - Le nombre de cas de Sida en Guadeloupe est parmi les plus élevés de France
 - Les patients co-infectés (VIH-TB) sont probablement sur-représentés dans notre échantillon du fait de la sélection des cultures bactériologiques positives
- 29 % de perdus de vue
 - Rien ne laisse préjuger si leur évolution a plutôt été : guérison, décès, maladie ?
 - Perspective d'étude complémentaire pour étayer cette hypothèse : « Comparer les caractéristiques des patients perdus de vue, décédés et guéris »
- Retard à la consultation = Diagnostic rapide
 - Signes cliniques plus évocateurs
- Sous-estimation des filières de transmission
 - Étude initialement prévue dans les 3 DFA pour reconstituer les filières dues aux flux de population

Remerciements

CIRE AG/InVS Dr Jean-Loup Chappert, Mr Alain Blateau, Dr Philippe Quenel, Dr Delphine Antoine, Dr Bénédicte Decludt, Dr Pascal Chaud
Institut Pasteur de Guadeloupe, Dr Christophe Sola, Dr Ingrid Filiol, Dr Karine Brudey, Mlle Julie Millet
Conseil général Dr Maryse Levy, Mme Annick Accipe
ORSaG Dr Max Théodore, Mlle Vanessa Cornély, Mme Kattia Thalmensy

Auteurs

Séverine FERDINAND⁽¹⁾, Sylvie CASSADOU⁽²⁾, Nalin RASTOGI⁽³⁾

⁽¹⁾ Observatoire régional de la santé de Guadeloupe, ⁽²⁾ CIRE Antilles-Guyane-InVS ⁽³⁾ Institut Pasteur de Guadeloupe

La tuberculose en Guadeloupe

Pharmacorésistances

Dans tous les pays étudiés, on a aujourd'hui la preuve de l'existence de souches qui résistent à un médicament utilisé seul, voire à tous les principaux antituberculeux. La tuberculose pharmacorésistante résulte d'un traitement suivi de façon irrégulière ou partielle, les malades omettant de prendre régulièrement tous leurs médicaments jusqu'à la fin de la période prescrite parce qu'ils commencent à se sentir mieux, parce que les médecins ou les agents de santé n'utilisent pas le bon schéma thérapeutique, ou encore parce que l'approvisionnement en médicaments n'est pas fiable. La tuberculose multirésistante est une forme particulièrement dangereuse de tuberculose résistante car elle est due à des bacilles résistants au moins à l'isoniazide et à la rifampicine, les deux antituberculeux les plus efficaces.

En Guadeloupe, le centre régional de référence de la tuberculose et des mycobactéries de l'Institut Pasteur, centralise depuis 1993, les souches isolées de patients infectés par *M. tuberculosis*. En 2004, 33 souches ont été isolées de 20 nouveaux patients ayant développé la maladie, parmi eux, 4 sont porteurs d'une souche résistante à un antibiotique (0,2 % vs 12 % en France métropolitaine) et aucune souche n'est multi-résistante.

Résistance au traitement anti-tuberculeux en 2004

	Guadeloupe	%	France métropolitaine	%
Nombre de nouveaux cas	20	100	1291	100
Nombre de souches mono-résistantes	4	0,2	155	12,0
Nombre de souches multi-résistantes	0	0	68	1,1

Source : Institut Pasteur de Guadeloupe, InVS

Co-infection VIH-tuberculose

Parmi les cas déclarés en 2001 en Guadeloupe, 13 % des patients sont séropositifs pour le VIH, soit un pourcentage près de 3 fois supérieur à celui de la France.

Séropositivité au VIH des cas de tuberculose déclarés en Guadeloupe en 2002

	Guadeloupe %	France métropolitaine %
15-44 ans	30	9
45-64 ans	50	5
65 ans ou plus	nd	1
Total*	13	5

Sources : InVS
* 2001

Exploitation ORSaG

Taux de couverture vaccinale par le BCG

La politique vaccinale française a été modifiée très récemment et recommande la vaccination uniquement pour les enfants à risque élevé de tuberculose (5).

En Guadeloupe, l'enquête de couverture vaccinale réalisée en 2007 par sondage en grappe, indique un taux de couverture vaccinale par le BCG :

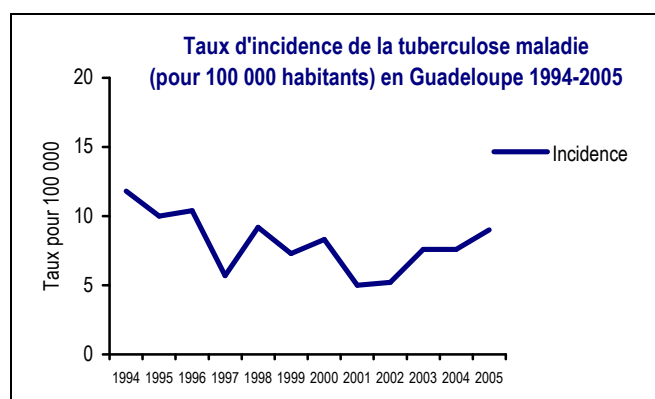
- De 80 % avant le premier trimestre de vie pour les enfants nés en 2004
- supérieur à celui de la France métropolitaine (93,3 % vs 83,0 %) à l'âge de 2 ans

La tuberculose en Guadeloupe

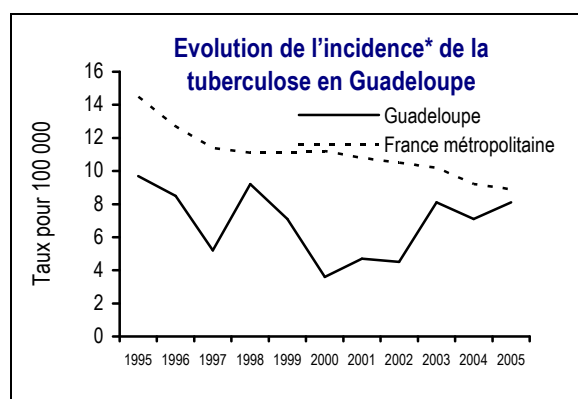
Contexte

Le système de surveillance épidémiologique de la tuberculose repose essentiellement sur la déclaration obligatoire (DO). Deux sources de données sont disponibles pour la Guadeloupe : les données de déclaration obligatoire et le fichier épidémiologique du Conseil général qui associe 3 sources de données : les déclarations obligatoires (DSDS), les diagnostics bactériologiques (Institut Pasteur) et les patients pris en charge par les 2 services de pneumologie de l'île (Centre Hospitalier Universitaire de Pointe à Pitre et Centre hospitalier de Basse Terre).

Selon les données du fichier épidémiologique, l'incidence de la tuberculose en Guadeloupe a connu une diminution jusqu'en 2001(2) et depuis 2003 on observe une augmentation constante. En 2005, la Guadeloupe compte 9 nouveaux cas pour 100 000 habitants et se trouve dans un contexte de recrudescence globale liée à l'épidémie du VIH avec des flux migratoires important en provenance des pays à forte incidence (Guyane 44/100 000 déclarés en 2005, Haïti estimation par l'OMS en 2004 étant de 306/100 000). La tendance observée grâce aux données des DO est semblable, néanmoins, dans l'ensemble, le dénombrement des cas reste sous-estimé.



Source : DSDS, Institut Pasteur, CHU Pointe-à-Pitre, CH Basse-Terre



Source : InVS

Exploitation ORSaG

* Nombre de nouveaux cas déclarés pour 100 000 habitants

Références bibliographiques

1. Antoine, D., and D. Che. 2007. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2005. BEH:85-92.
2. Brudey, K., I. Filliol, M. Theodore, C. Sola, and N. Rastogi. 2006. [Molecular epidemiology of tuberculosis in Guadeloupe from 1994 to 2000]. Pathol Biol (Paris) 54:14-21.
3. Che, D., and D. Bitar. 2006. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2004. BEH:121-125.
4. Organisation mondiale de la santé 2006, Tuberculose. En ligne à l'adresse <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/>. Consulté le 13 mars 2008.
5. Perronne, C. 2007. Calendrier vaccinal 2007 - Avis du Haut conseil de la santé publique. BEH:269-287.
6. SpoIDB4 (accessible sur le lien : <http://www.pasteur.guadeloupe.fr:8081/SITVITDemo>)