

APPORT DU GÉNOTYPAGE DANS L'ENQUÊTE AUTOUR DU CAS INDEX

CLAT –CHU GUADELOUPE

- Dr Elodie ROSSIGNEUX -

INTRODUCTION

- Mycobactérie du complexe *tuberculosis*:

- *Mycobacterium tuberculosis*.
- Génome séquencé en 1998 (souche *H37Rv*)

Cole et al. 1998

- Maladie aussi vieille que l'humanité:

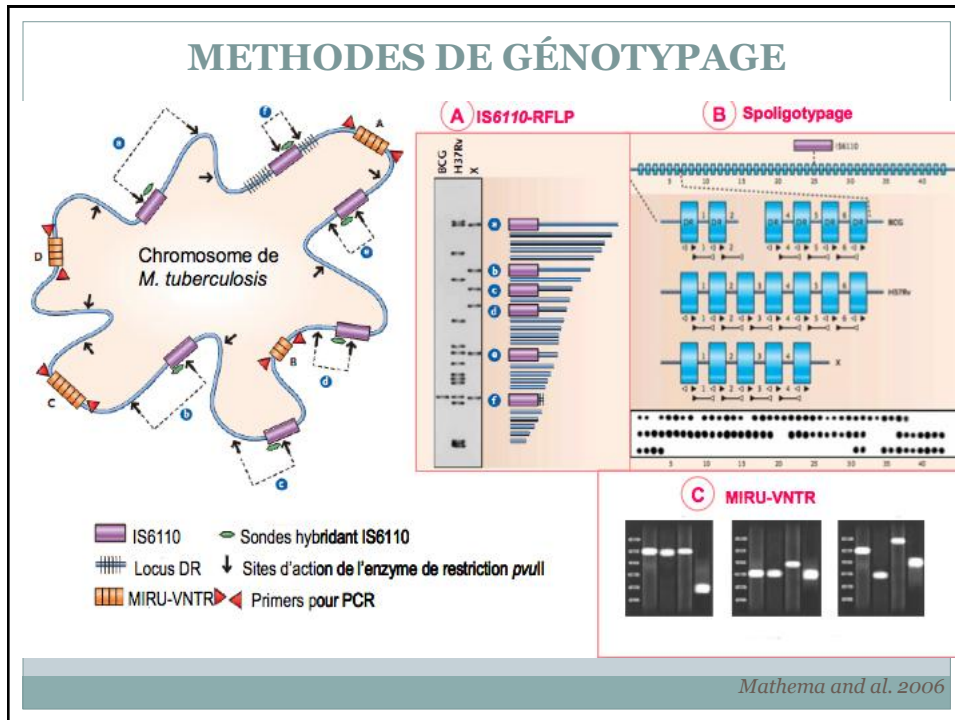
- Dispersée dans le monde au cours des vagues successives de migrations

Wirth et al. 2008

Comas et al. 2013

- Etude de génotypage:

- Retracer la chronologie de la transmission, localiser les épidémies (épidémiologie)
- Retracer l'histoire évolutive (phylogénie)

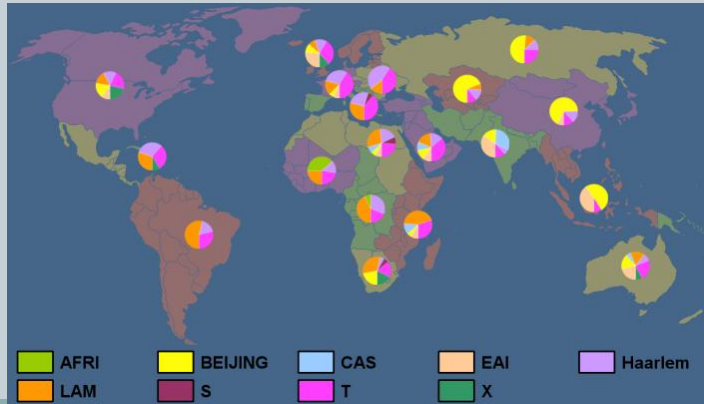


EXPLOITATION DES DONNÉES DE GÉNOTYPAGE

- **Comparaison des génotypes à SITVIT2:**
 - SITVIT2 = base de données internationale IPG:
 - ✦ 110 000 isolats du complexe *M. tuberculosis*
 - ✦ 177 pays
 - Données de génotypage/année/lieu d'isolement/profils de résistance/origine géographique.
- **Entrée des génotypes SITVIT2:**
 - Pour tout profil partagé par au moins deux isolats:
 - ✦ Numéro de SIT (Spoligotype International Type), de MIT (MIRU International Type) de VIT (VNTR International Type)
 - Pour tout profil unique:
 - ✦ Etiqueté comme « orphelin ».

LIGNÉES IDENTIFIÉES

- Central Asian (CAS), Beijing, East-African-Indian (EAI), Haarlem (H), Latin American Mediterranean (LAM), X, Manu, T/S



Demay, 2012

OBJECTIFS

- Décrire les caractéristiques génétiques des souches en Guadeloupe:
 - Étudier la proportion de cas liés à une transmission récente;
 - Rechercher les facteurs associés à une transmission récente;
 - Reconstituer les filières de contamination;
 - Evaluer les apports de la biologie moléculaire.

PATIENTS ET MÉTHODES

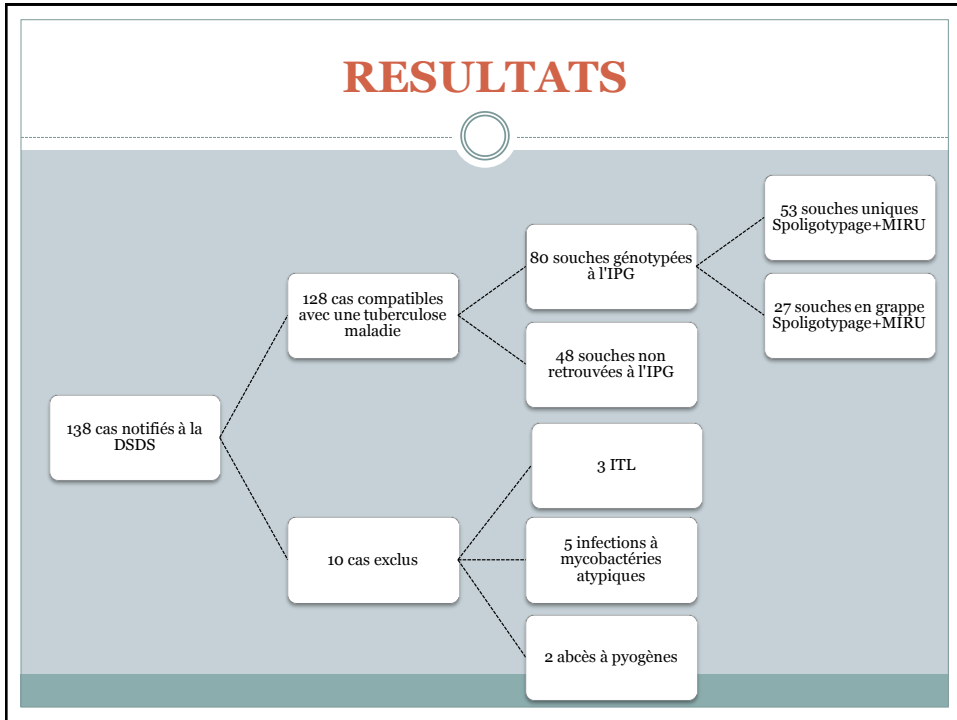
- Etude rétrospective observationnelle.
- **Inclusion:**
 - Tous les cas déclarés de tuberculose chez les patients >15ans, en Guadeloupe, du 1er Juillet 2006 au 30 Juin 2011
- **Cas déclarés:**
 - Tuberculose maladie confirmée ou non bactériologiquement,
 - Traitement antituberculeux.
- **Pour chaque cas:**
 - Informations épidémiologique, clinique, bactériologique, thérapeutique, suivi, devenir
 - Action investigation autour du cas index

Institut Pasteur de la Guadeloupe

- **Génotypage de l'ensemble des souches, 2 méthodes:**
 - Spoligotypage
 - MIRU-VNTR (12)
- **Comparaison avec SITVIT2:**
 - Obtention d'un numéro de SIT, MIT et VIT.
- **Profils de génotypage:**
 - Identifier les lignées
 - 2 souches à profil identique sont épidémiologiquement liées:
 - grappe
 - Taux de transmission récente:

Taux de transmission récente = $\frac{[(N \text{ de souches liées}) - (N \text{ de grappe})]}{N \text{ de tuberculoses}}$

RESULTATS



ETUDE GÉNOTYPIQUE DES SOUCHES DE TUBERCULOSE EN GUADELOUPE DE 2006 À 2011

• Profils génétiques des souches de *M. tuberculosis*

Familles génétiques	Nombre de souches (%)
LAM	26(32,5%)
T	23(28,8%)
H	16(20%)
Unknow	5(6,3%)
EAI	4(5,0%)
X	3(3,8%)
Beijing	2(2,5%)
S	1(1,3%)
Total	80(100%)

LAM : Latin-American and Méditerranéan ; T: famille mal définie ; H : Haarlem ; EAI: East African Indian ; X : famille anglo-saxonne ; Beijing : famille asiatique ; S : famille S ; Unknow : aucune famille

- Taux de transmission récente:

	Nombre de grappes (min-max souche par grappe)	Nombre de souches en grappe (%)	Nombre de souches uniques (%)	Taux de transmission récente
Spoligotypage	17 (2-7)	56 (70%)	24 (30%)	48,8%
Spoligotypage + MIRU	11 (2-7)	27 (33,8%)	53 (66,2%)	20%

MIRU : Mycobacterial Interspersed Repetitive Units

- Reconstitution des filières de transmission:

Cas ayant un lien épidémiologique avec d'autres patients	
Méthode	Nombre (%)
Dépistage autour des cas	6 (4,6%)
Génotypage	
- spoligotypage	56 (43,7%)
- Spoligotypage + MIRU	27 (21%)
Dépistage + Génotypage + Données épidémiologiques	19 (14,8%)

MIRU : Mycobacterial Interspersed Repetitive Units

Réalisé pour 115 cas

- 3 TM (0,5%)
- 88 ITL (14,6%)

Liens épidémiologiques

- 15 cas dans 6 grappes (dont 2 cas classiques)
- 4 cas dans enquête classique

- Facteurs associés à une transmission récente:

Risques relatifs de décès pour la tuberculose						
Covariables	Nombre de patients (%)		Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Patients en grappe n=27 (34%)	Profils uniques n=53 (66%)	Odds ratio IC(95%)	p	Odds ratio IC(95%)	p
Sexe						
Hommes	23 (85,2)	37 (69,8)	Référence		Référence	
Femmes	4 (14,8)	16 (30,8)	0,27 (0,0-1,0)	0,05*	0,16 (0,0-0,8)	0,03*
Catégorie d'âge						
Age >60ans	4 (14,8)	17 (32,1)	Référence			
Age <60ans	23 (85,2)	36 (67,9)	3,92 (1,02-14,99)			
Catégorie de population						
Sujets natifs de Guadeloupe	14 (51,9)	35 (66,0)	Référence		Référence	
Sujets migrants	13 (48,1)	18 (34,0)	4,4 (1,1-16,4)	0,02*	5,4 (1,2-23,9)	0,02*
Antécédents de tuberculose	3 (11,1)	5 (9,4)	0,83 (0,15-4,59)	0,83		
Statut VIH						
VIH+	10 (37,0)	13 (24,5)	1,6 (0,41-5,6)	0,41		
Formes cliniques						
Pulmonaire	24 (88,9)	39 (73,7)	Référence			
Extrapulmonaire	2 (7,4)	13 (24,5)	0,6 (0,1-3,27)	0,6		
Délai moyen d'accès aux soins (a)						
Délai < 60jours	Référence		Référence			
Délai > 60jours	15 (55,6)	24 (45,3)	1,36 (0,44-4,14)	0,58		

OR: Odds ratio; IC: intervalle de confiance; *p significatif à 0,05.
(a) délai d'accès aux soins= Délai moyen pour le premier contact médical + Délai moyen de suspicion de tuberculose

Migrant:
x 5,4 Risque de transmission

DISCUSSION

- **LAM, T et Haarlem prédominante en Guadeloupe:**
 - LAM: Caraïbes, Amérique Latine et région méditerranéenne
 - ✦ Reflet de la colonisation européenne et des échanges entre les régions.
 - T: Ubiquitaire.
 - Haarlem: Européenne
 - ✦ Passé colonial et de l'activité politique, administrative et touristique actuelle avec l'Europe.
- **Autres familles:**
 - X: anglo-saxonne
 - ✦ Peu représentée, colonisation anglaise.
 - EAI: Asie
 - ✦ Immigration en provenance de l'Inde.
- **Haïti:**
 - LAM, Haarlem et X prédominantes
 - 45% patients migrants originaires d'Haïti

○ Brudey et al. 2006.

ETUDES MOLÉCULAIRES ET LEUR INTÉRÊT DANS LA DÉTERMINATION DES FILIÈRES DE CONTAMINATION

- **Apport du génotypage:**
 - Principe: Patients infectés par des souches à profil génomique identique sont épidémiologiquement liées
 - Méthodes complémentaires
 - **Taux de transmission récente évalué à 20%**
 - Comparable études antérieure en Guadeloupe (18-20%).
 - En Europe: 16-46%.
- Ferdinand et al. 2007.
Sola et al. 1999.*
- **Mise en évidence des chaînes de transmission non détectées par méthodes classiques:**
 - Contacts transitoires, traçabilité difficile (SDF, toxicomanies...)
 - 5 à 10% des cas révélés par méthodes moléculaires sont détectées par les méthodes classiques
- Van Soolingen et al. 1999.*

ETUDES MOLÉCULAIRES ET LEUR INTÉRÊT DANS LA DÉTERMINATION DES FILIÈRES DE CONTAMINATION

• Précautions:

- Dépend du marqueur utilisé:
 - ✦ Taux transmission récente 20% (MIRU-VNTR + spoligotypage) vs 49% (spoligotypage)
 - ✦ Combinaison: pouvoir discriminatoire plus important.

Kremer et al. 1999.
- Souches identiques chez des patients sans lien épidémiologique:
 - ✦ Souche prévalente qui a peu varié au cours du temps.
 - ✦ Réactivation endogène d'une ITL.

Braden et al. 1997.
- Dépendant de la durée de l'étude:
 - ✦ Etude <2 ans, sous estimation;
 - ✦ Période de latence entre infection et maladie.

Van Soolingen et al. 1999.
- Sélection seulement des souches à culture positive (sous-estimation)

FACTEURS DE RISQUE DE TRANSMISSION RÉCENTE

• Facteurs de risque retrouvés:

- L'origine ethnique x5 le risque de transmission récente:
 - ✦ Pays d'origine à forte endémie de tuberculose
 - ✦ Variables socio-économiques et toxicomanie non testés (trop faible effectif).
 - La grappe N1(n=7), patients consommant du crack ou enfant de consommatrice:
 - ✦ Consommation crack est associé à un risque de transmission.

Story et al. 2008.
 - Toxicomanie et l'origine ethnique Pays-Bas.
- Van Soolingen et al. 1999.*

CONCLUSION

- **La biologie moléculaire:**
 - Outil épidémiologique majeur;
 - Complémentaire aux méthodes d'investigation classique.
 - Aider détecter les flux migratoires et les contacts pouvant conduire à l'épidémie actuelle.
 - Identifier les sous-populations à risque et les FDR de transmission.

APPORT DU GÉNOTYPAGE DANS L'ENQUÊTE AUTOUR DU CAS INDEX

CLAT –CHU GUADELOUPE

- Dr Elodie Rossigneux-