



R A P P O R T D ' E T U D E

# Transmission de la tuberculose en Guadeloupe

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

Séverine FERDINAND

Observatoire régional de la santé de Guadeloupe

Sylvie CASSADOU

CIRE Antilles-Guyane-InVS

Nalin RASTOGI

Institut Pasteur de Guadeloupe

Juillet 2007



L'analyse et le rapport de cette étude ont été réalisés par Séverine Ferdinand, Dr ès. Sc., chargée d'études à l'observatoire régional de la santé de Guadeloupe, Dr Sylvie Cassadou, médecin épidémiologiste à la cellule interrégionale d'épidémiologie (CIRE) Antilles Guyane/InVS et Nalin Rastogi, Dr ès. Sc., chef de l'unité tuberculose et mycobactéries de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe.

Les enquêtes ont été réalisées par Annick Accipe, technicienne d'études sous l'autorité du Dr Maryse Lévy, médecin épidémiologiste, responsable de l'observatoire départemental social et sanitaire du Conseil général de Guadeloupe.

Le protocole a été élaboré par :

Dr Bénédicte Decludt de l'Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice,  
Dr Pascal Chaud et Alain Bateau de la CIRE Antilles-Guyane/InVS,  
N. Rastogi et C. Sola de l'Institut Pasteur de Guadeloupe,  
Drs Maryse Lévy et Max Théodore du Conseil général de la Guadeloupe.

Le typage moléculaire à l'Institut Pasteur de Guadeloupe a été effectué par Ingrid Filliol, Karine Brudey et Julie Millet.

La relecture et les corrections ont été assurées par Vanessa Cornély (ORSaG), Dr Max Théodore (ORSaG), Dr Maryse Lévy, Dr Nalin Rastogi (IPG), Dr Jean-Loup Chappert (CIRE Antilles-Guyane/InVS), Dr Philippe Quenel (CIRE Antilles-Guyane/InVS), M. Alain Bateau (CIRE Antilles-Guyane/InVS) et Dr Pascal Chaud (CIRE Antilles-Guyane/InVS). Et un remerciement particulier à Delphine Antoine (InVS) et Jean-Loup Chappert (CIRE Antilles-Guyane/InVS) dont la contribution a permis d'enrichir ce document.

Remerciements à toutes les personnes qui ont, à quelque niveau que ce soit, contribué au bon déroulement de ce travail.

## Transmission de la tuberculose en Guadeloupe

	Résumé	4
I.	Contexte : situation de la tuberculose en Guadeloupe	8
II.	Objectifs	9
III.	Méthodologie	9
III-1.	Inclusion des patients	9
III-2.	Recueil des données	10
III-3.	Méthodes d'analyses biologiques	10
III-4.	Génotypage	10
III-4-1.	Applications épidémiologiques du typage moléculaire	10
III-4-2.	Etude du locus DR par la technique de spoligotypage	12
III-4-3.	Etude des ETRs par la technique de typage VNTR	12
III-5.	Analyse des résultats génétiques	13
III-6.	Dendrogramme	14
III-7.	Analyse des données	15
IV.	Résultats descriptifs	15
IV-1.	Effectif de la population d'étude	15
IV-1-1.	Description géo-démographique	16
IV-1-1-1.	Age et sexe	16
IV-1-1-2.	Diversité de la population	17
IV-1-1-3.	Répartition géographique des cas	18
IV-1-2.	Conditions socio-économiques	19
IV-1-2-1.	Activité professionnelle	19
IV-1-2-2.	Mode de vie	20
IV-1-2-3.	Mobilité	21
IV-1-3.	Filières de diagnostic et de soins	22
IV-1-3-1.	Contexte du 1 <sup>er</sup> contact médical	22
IV-1-3-2.	Diagnostic de la tuberculose	22
IV-1-3-3.	Prise en charge médicale	24
IV-1-4.	Caractéristiques cliniques	27
IV-1-4-1.	Formes de la tuberculose	28
IV-1-4-2.	Antécédents de tuberculose	28
IV-1-4-3.	Autres antécédents médicaux	29
IV-1-5.	Caractéristiques bactériologiques	29
IV-1-5-1.	Pharmaco résistance des souches	29
IV-1-5-2.	Caractéristiques des patients infectés par une souche résistante	29
IV-2.	Description des profils génétiques de souches de <i>M. tuberculosis</i>	30
V.	Facteurs associés à la survenue d'une tuberculose	32
V-1.	Rappel des principes génétiques pour l'identification d'une contamination récente	32
V-2.	Etude « Cas-Témoins »	32
VI.	Reconstitution des filières de contamination	34
VI-1.	Sources d'infection mises en évidence par le seul dépistage habituel autour des cas.	34
VI-2.	Sources d'infection mises en évidence par génotypage et enquêtes épidémiologiques	34
VI-3.	Résultats issus des différentes méthodes	35
VII.	Synthèse des résultats et discussion	37
VII-1.	La population d'étude	37
VII-2.	Caractéristiques socio-démographiques	37
VII-3.	Caractéristiques cliniques	38
VII-4.	Devenir des patients	38
VII-5.	Diagnostic, prise en charge et prévention secondaire	39
VII-6.	Etude cas-témoin : Facteurs individuels associés à une transmission récente de la maladie	40
VII-7.	Les études moléculaires et leur intérêt dans la détermination des filières de contamination	40
VIII.	Conclusion et recommandations	42
IX.	Bibliographie	45
X.	Annexes	46

**Contexte :** Dans un contexte global de recrudescence de tuberculose liée à l'épidémie du VIH, l'incidence de la tuberculose continue à diminuer en Guadeloupe entre 1994 et 2001 mais depuis 2003, on observe une augmentation constante de cet indicateur : en 2005, les cas déclarés placent la Guadeloupe au 4<sup>ème</sup> rang des régions françaises en terme d'incidence et au 31 décembre 2005, le taux d'incidence calculé à partir de la surveillance active s'élève à 9,0/10<sup>5</sup>. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de ces nouveaux cas 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.

**Objectif :** L'objectif général de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques des tuberculoses maladies survenues pendant la période d'étude chez des patients résidant en Guadeloupe. Plus précisément, il s'agissait 1) de décrire la population des malades tuberculeux, 2) d'estimer la part des infections récentes et les facteurs associés à ces infections récentes : cette partie incluait une problématique de recherche sur l'apport de la biologie moléculaire dans la reconstitution des filières de contamination, 3) de décrire les filières de contamination, de diagnostic, le suivi des malades, l'observance du traitement et le dépistage autour des cas. Le travail visait également à développer les liens partenariaux entre les différents acteurs de la lutte anti-tuberculeuse en Guadeloupe.

**Méthodes :** Les critères d'inclusion dans l'étude étaient la résidence depuis plus de trois mois en Guadeloupe et une culture bactériologique positive de Bacille de Koch signalée par l'Institut Pasteur entre le 1<sup>er</sup> janvier 1999 et le 31 décembre 2005. Ainsi, l'échantillon d'étude comptait 129 cas. Les données ont été recueillies sur un questionnaire standardisé par les différents partenaires selon leur intervention dans l'étude : Institut Pasteur, médecin, enquêteur. Les données ont fait l'objet d'une analyse statistique descriptive et de tests analytiques le cas échéant, ainsi que d'une analyse qualitative pour les filières de contamination.

Au plan biologique, les analyses faisaient appel à la culture bactériologique pour le diagnostic, à la réalisation d'antibiogrammes pour la détection des pharmaco-résistances, au génotypage pour l'identification de souches génétiquement identiques. Ce dernier type d'analyse avait pour but de détecter, parmi les patients de l'étude, ceux infectés par des souches génétiquement identiques (en grappe) et dont on faisait alors l'hypothèse qu'ils étaient épidémiologiquement liés (faisant partie d'une chaîne de transmission de la maladie). Après une analyse descriptive, une analyse cas-témoins a été réalisée à la recherche de facteurs associés à l'appartenance à une grappe.

**Difficultés de l'étude :** La principale difficulté rencontrée au cours de l'étude était due au « turn over » des praticiens hospitaliers. Ils étaient souvent non informés et donc peu impliqués dans l'étude en cours. Le changement de personnel administratif ainsi que les difficultés de collaboration avec les médecins référents pour l'étude (excepté pour le service maladies infectieuses du CHU de Pointe-à-Pitre) ont compliqué le déroulement de l'enquête. Le retard de coordination entre les services de la LAT et l'enquêteur de l'étude pourrait expliquer en partie, la carence des données disponibles sur les résultats d'enquête autour des cas index. Ainsi, certains dossiers contiennent des données manquantes et l'interprétation de certains résultats perd en précision.

**Résultats :** Dans l'échantillon d'étude (129 patients), la tuberculose touche davantage les hommes : de moins de 60 ans pour les patients d'origine étrangère, de plus de 60 ans pour les patients originaires de Guadeloupe. Tous les territoires de Guadeloupe sont concernés avec une prédominance à

Saint-Martin et aux Abymes. La population de malades connaît des conditions de vie précaires marquées par la promiscuité des conditions de logement et un faible niveau de revenus. Les conduites addictives s'observent en faible proportion. Le taux de co-infection VIH/tuberculose s'élève à 24,3 % et le taux de multi-résistance est de 2,3 %.

Près de 30 % des patients de l'étude ont consulté plus d'une fois un médecin avant que le diagnostic de tuberculose ne soit posé. Le délai médian entre les 1<sup>ers</sup> signes et l'accès aux soins est de 75 jours. On peut distinguer dans ce délai : le délai entre les 1<sup>er</sup> signes et le 1<sup>er</sup> contact médical d'une part (médiane = 16 jours) et le délai entre ce 1<sup>er</sup> contact médical et la suspicion clinique de tuberculose d'autre part (médiane = 27 jours). La quadrithérapie recommandée est encore peu prescrite par rapport à la trithérapie. Cette étude décrit un taux de guérison de 55 %, un taux de décès de 15 % et un taux de perdus de vue de 29 %.

Une enquête de dépistage autour des cas a été demandée pour 2/3 des patients de l'étude et les résultats étaient disponibles pour un peu plus de la moitié d'entre eux : 6 cas ont ainsi été dépistés. Le génotypage a permis de regrouper 71 patients en 18 grappes contenant de 2 à 9 patients chacune (11 grappes de 2 ou 3 cas). Le génotype des souches des autres patients était unique. Si aucun des facteurs testés n'était significativement associé à une transmission récente (appartenance à une grappe génétique), les personnes de moins de 60 ans et sans antécédents de tuberculose semblent représenter un groupe à risque d'appartenir à un maillon de la chaîne de transmission de tuberculose en Guadeloupe. En revanche, aucune relation n'a pu être mise en évidence entre un retard au diagnostic et l'appartenance à une "grappe", ni entre la résistance aux anti-tuberculeux et l'appartenance à une "grappe".

Les enquêtes de dépistage autour des cas réalisées par le service de lutte anti-tuberculeuse ne permettent pas, pour le moment, d'identifier tous les cas de transmission récente de la tuberculose en Guadeloupe : 5 % seulement de l'échantillon était identifié comme cas de transmission récente. Parallèlement, le génotypage identifiait 55 % de l'échantillon comme des cas transmission récente. Enfin, cette dernière technique, couplée à une description détaillée des cas comme celle mise en œuvre dans cette étude, estimait finalement à 18 % la part des patients appartenant à une chaîne de transmission.

**Discussion :** La prédominance de grappes de petite taille pourrait refléter des cas importés ou une circulation sporadique du bacille.

Le service de lutte anti-tuberculeuse effectue la majeure partie des enquêtes, néanmoins le déficit du retour des informations et peut-être un trop grand manque de rigueur de ces enquêtes réduit ses capacités à détecter et prendre en charge une partie des patients.

**Recommandations :** Pour améliorer le dépistage des cas, une réflexion pourrait être menée sur son organisation et son contenu à la lumière de cette étude. Le changement de statut des services de lutte anti-tuberculeuse est peut-être un contexte favorable à cette réflexion. Pour affiner les investigations, les résultats du typage moléculaire, effectué de manière systématique, pourraient permettre de renforcer le dispositif.

Pour optimiser la prise en charge des patients tuberculeux en Guadeloupe, il apparaît nécessaire de mettre encore davantage l'accent sur la réduction du délai de diagnostic clinique, le suivi médical et l'accompagnement social des patients à leur sortie de l'hôpital, l'information des médecins sur la quadrithérapie : cela passe sans doute par l'amélioration de la coordination entre tous les intervenants.

Tables

**Tableau 1.** Mycobactéries atypiques isolées en Guadeloupe entre 1999 et 2005 .....16  
**Tableau 2.** Déplacements des populations en France .....21  
**Tableau 3.** Déplacements des populations à l'étranger .....21  
**Tableau 4.** Filières de diagnostic .....22  
**Tableau 5.** Délais de suspicion clinique de TB et d'accès aux soins .....23  
**Tableau 6.** Durée du traitement initial préconisé .....25  
**Tableau 7.** Antibiothérapie .....25  
**Tableau 8.** Causes des prolongations de traitement et devenir des patients .....27  
**Tableau 9.** Localisation de la tuberculose .....28  
**Tableau 10.** Formes des antécédents de tuberculose .....28  
**Tableau 11.** Profils de résistance des souches. ....30  
**Tableau 12.** Profils génétiques et caractéristiques de patients en « grappe » .....30  
**Tableau 13.** Caractéristiques des patients « en grappe » vs « non en grappe ». ....33  
**Tableau 14.** Liens épidémiologiques entre les cas de tuberculose .....37

Figures

**Figure 1.** Taux d'incidence de la tuberculose en Guadeloupe ..... 8  
**Figure 2.** Film photographique révélant les profils de spoligotypage .....12  
**Figure 3.** Représentation des loci étudiés pour la méthode VNTR .....13  
**Figure 4.** Photos d'un gel révélant les profils VNTR .....13  
**Figure 5.** Représentation graphique des souches « en grappe » et uniques .....14  
**Figure 6.** Cas signalés par l'Institut Pasteur .....16  
**Figure 7.** Incidence de tuberculose par classe d'âge et par sexe .....17  
**Figure 8.** Pays de naissance de la population d'étude .....17  
**Figure 9.** Répartition par classe d'âge et pays de naissance .....18  
**Figure 10.** Durée de résidence des étrangers au moment de la suspicion de TB .....18  
**Figure 11.** Répartition géographique des cas de tuberculose .....19  
**Figure 12.** Activité professionnelle des patients .....20  
**Figure 13.** Délais de perte de vue à partir de la sortie de l'hôpital .....26  
**Figure 14.** Délais de décès à partir de la suspicion de TB .....27

Abréviations

- TB :** Tuberculose
- BK :** Bacille de Koch
- CHRS :** Centre d'hébergement et de réinsertion sociale
- CHU :** Centre hospitalier universitaire
- CIRE :** Cellule inter-régionale d'épidémiologie
- DFA :** Département français d'Amérique
- DSDS :** Direction de la santé et du développement social
- InVS :** Institut de veille sanitaire
- IPG :** Institut Pasteur de Guadeloupe
- LAT :** service de lutte anti-tuberculeuse du Conseil général de Guadeloupe ayant fonctionné jusqu'en juin 2006
- ODESSA :** Observatoire départemental social et sanitaire du Conseil général de Guadeloupe remplacé depuis 2005 par l'ORSaG : Observatoire régional de la santé de Guadeloupe et affilié à la Fédération des observatoires régionaux de santé
- OMS :** Organisation mondiale de la santé
- ORSaG :** Observatoire régional de la santé de Guadeloupe
- RMI :** Revenu minimum d'insertion
- TB-MDR :** Bacille tuberculeux multi-résistant
- VIH :** Virus de l'immunodéficience humaine
- LBA :** Liquide broncho-alvéolaire
- LCR :** Liquide céphalo-rachidien
- ADN :** Acide désoxyribonucléique (support de l'information génétique)
- VNTR :** Variable number of tandem DNA repeats (Nombre variable de répétitions d'ADN en tandem)
- DOTS :** Directly observed treatment short course (Traitement court sous surveillance directe)

## I. CONTEXTE : situation de la tuberculose en Guadeloupe

En dépit de la stabilisation de son incidence dans les pays industrialisés, la tuberculose reste une préoccupation mondiale avec des incidences parfois élevées comme en Europe de l'Est, en Asie du Sud-Est et en Afrique sub-saharienne. On compte dans le monde une nouvelle infection par le bacille tuberculeux chaque seconde et un tiers de la population mondiale est actuellement infecté par *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent pathogène responsable de la maladie. L'OMS, prévoit que d'ici à l'an 2020, 150 millions de nouveaux malades et 35 millions de décès par tuberculose seront dénombrés si la lutte n'est pas renforcée. La progression de l'infection par le VIH, l'émergence de bacilles multi-résistants et la désorganisation des services de santé sont à l'origine de cette épidémie mondiale qui touche encore aujourd'hui nos régions. Dans ce contexte, le plan mondial « Halte à la Tuberculose » s'est fixé des objectifs pour l'horizon 2006-2015 destinés à atteindre et maintenir un niveau élevé de détection des cas (75 %) et de guérison (85 %) [1].

Dans un contexte global de recrudescence de tuberculose liée à l'épidémie du VIH, en Guadeloupe, l'incidence de la tuberculose continue a diminuer entre 1994 (49 nouveaux cas) et 2001 (21 nouveaux cas), passant de 12,2 à 5,0 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Depuis 2003, on observe une augmentation constante de l'incidence de la tuberculose et au 31 décembre 2005 le taux d'incidence s'élève à 9,0/10<sup>5(1)</sup> (38 nouveaux cas) Au niveau national, à la même date, les cas déclarés plaçaient la Guadeloupe au 4<sup>ème</sup> rang des régions françaises en terme d'incidence (Figure 1) [2].

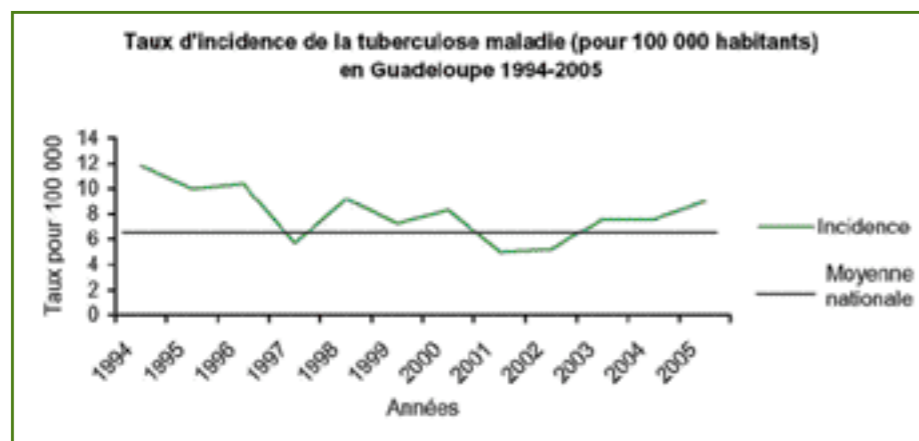


Figure 1. Taux d'incidence de la tuberculose en Guadeloupe

Le contrôle de cette maladie passe avant tout par l'identification rapide et un traitement adéquat des cas de tuberculose maladie. L'étude présentée ici vise à apporter des éléments d'information épidémiologique utiles à la définition de stratégies dans ce domaine.

<sup>(1)</sup> Le recensement des cas de tuberculose est réalisé à partir du fichier du service de lutte anti-tuberculeuse 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).

Initialement prévue dans les 3 DFA, l'étude n'a pu finalement être réalisée qu'en Guadeloupe. Par ailleurs, la période d'étude a été prolongée afin de recueillir un nombre de cas suffisant pour permettre une meilleure validité des résultats.

## II. OBJECTIFS

L'objectif général de l'étude était de décrire les caractéristiques épidémiologiques des tuberculoses maladies survenues chez les patients résidant en Guadeloupe pendant la période de l'étude.

Les objectifs spécifiques étaient :

- décrire la population des malades tuberculeux ;
- décrire les filières de diagnostic, le suivi des patients, l'observance du traitement ;
- décrire les caractéristiques cliniques des cas ;
- décrire les caractéristiques biologiques, en particulier génétiques, des souches identifiées afin d'estimer la proportion de cas dus à une transmission récente ;
- rechercher les facteurs associés à une transmission récente ;
- tenter de reconstituer, le cas échéant, des filières de contamination ;
- évaluer les apports de la biologie moléculaire dans l'identification des cas de contamination récente et la reconstitution des filières de contamination.

Enfin cette étude avait également pour objectif de développer les liens partenariaux entre les différents acteurs : service de lutte anti-tuberculeuse (en cours de changement de statut), Institut Pasteur de Guadeloupe, centres hospitaliers, pneumologues, DSADS.

## III. METHODOLOGIE

### III-1. Inclusion des patients

L'étude initialement prévue pour une durée de 5 ans a du être prolongée 2 années afin d'obtenir un effectif suffisant pour permettre l'étude des facteurs de risques de transmission récente.

Le recrutement des patients de la population d'étude a ainsi été réalisé de manière prospective sur une période de sept ans. Les critères d'inclusion ont été :

- un diagnostic de tuberculose confirmé par culture bactériologique et signalé par l'Institut Pasteur de Guadeloupe pour les souches de *Mycobacterium tuberculosis* entre le 1<sup>er</sup> janvier 1999 et le 31 décembre 2005 ;
- une durée de résidence en Guadeloupe d'au moins 3 mois au moment de l'inclusion.

Tous les patients inclus dans l'étude ont signé un consentement éclairé et écrit.

### III-2. Recueil des données

Les informations se rapportant aux examens bactériologiques ont été recueillies par le bactériologiste de l'Institut Pasteur. Les informations d'ordre médical ont été transmises par le médecin en charge du patient au moment de la maladie. Les données démographiques et socio-économiques ainsi que les informations relatives aux filières de diagnostic ont été recueillies par l'enquêteur lors d'un entretien individuel avec le patient. L'enquêteur, technicien d'études de l'ODESSA<sup>2</sup>, travaillait sous la responsabilité du médecin épidémiologiste, directeur de l'ODESSA. Toutes les données sont consignées dans un questionnaire spécifique à l'étude.

### III-3. Méthodes d'analyses biologiques

Un étalement sur lame mince et une coloration (Acide – Alcool) sont réalisés à partir de chaque prélèvement de crachats, tubages gastriques, LBA, LCR, ganglions...reçus au laboratoire. La lecture de la lame au microscope électronique permet de déterminer la présence ou l'absence de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR).

Les prélèvements sont ensuite mis en culture sur milieux spécifiques. Le développement de colonies sur ces milieux et l'aspect morphologique de ces colonies permettent de déterminer la présence (ou l'absence) de mycobactéries dans les prélèvements. Les isolats de *Mycobacterium tuberculosis* issus des mises en culture serviront à la réalisation du génotypage.

Un antibiogramme a été réalisé pour chaque diagnostic positif.

### III-4. Génotypage

#### III-4-1. Applications épidémiologiques du typage moléculaire

Les méthodes d'épidémiologie moléculaire sont devenues des méthodes complémentaires aux méthodes de recherche des sujets contacts et aux méthodes d'investigation épidémiologiques classiques, qui consistent à rechercher par l'interrogatoire et/ou le questionnaire, des liens entre les cas pour déterminer une chaîne de transmission.

Cette approche repose sur l'hypothèse que des cas présentant une souche à profil génomique identique sont épidémiologiquement liés et constituent ainsi une « grappe » (ou « cluster »). Cette hypothèse s'appuie sur le fait que chez les patients d'un même groupe de transmission les profils des souches isolées varient peu [11]. L'interprétation des résultats dépend du pouvoir plus ou moins discriminant de la technique moléculaire employée, la méthode de référence étant la méthode RFLP

[11]. L'application des données de typage moléculaire en épidémiologie repose sur l'hypothèse que les cas appartenant à une même grappe représentent des cas de tuberculoses dues à une transmission commune et récente.

Certains auteurs ont évalué les résultats de la technique moléculaire par rapport à ceux d'une investigation épidémiologique par questionnaire. Selon Van Soolingen [12], seulement 5 à 10 % des cas pour lesquels a été identifiée une chaîne de transmission récente par la technique moléculaire sont détectés par la méthode d'investigation épidémiologique classique.

L'épidémiologie moléculaire a ainsi mis en évidence des chaînes de transmission qui n'étaient pas détectées par la méthode d'investigation par questionnaire. Il s'agit de celles qui concernent les contacts très récents d'un cas dont la progression clinique a été très rapide [13,11]. Il s'agit aussi de celles liées à des contacts transitoires et difficiles à mettre en évidence par l'interrogatoire [12, 11, 13], tels que ceux qui surviennent dans les boutiques, les transports publics. Enfin il s'agit de celles qui concernent des cas dont le parcours rend malaisé la traçabilité des contacts (sans domicile fixe, toxicomanes..), et qui sont souvent à risque de tuberculose et de transmission de la maladie [13].

L'épidémiologie moléculaire a également permis de mettre en évidence que dans les pays à faible prévalence de tuberculose, où il était généralement admis que la réactivation endogène jouait un rôle majeur, les cas liés à une transmission récente de la maladie semblent responsables d'un nombre de tuberculoses important [12].

Il est cependant nécessaire d'interpréter les résultats du typage moléculaire avec précautions. En effet, dans certains cas, l'existence de souches identiques chez des patients qui n'ont aucun lien épidémiologique entre eux a été découverte. Cela a été surtout observé, mais non exclusivement, dans des régions où les populations sont relativement stables, et l'hypothèse formulée est celle d'une souche prévalente qui a peu varié au cours du temps [11,12]. Une autre hypothèse est celle de réactivations endogènes de tuberculoses latentes acquises dans des pays où *Mycobacterium tuberculosis* est génétiquement plus homogène [13].

Ainsi, des souches identiques dans une même région n'indiquent pas nécessairement une transmission récente. Combiner ces résultats à ceux d'une investigation épidémiologique par questionnaire à la recherche de liens entre les deux patients permet, s'ils ont été mis en évidence, de valider une transmission récente de la maladie. On parle alors de grappe génotypique confirmée épidémiologiquement [10].

En revanche, dans le cas où deux souches sont génétiquement différentes, cela indique que les deux patients ne sont pas impliqués dans la même chaîne de transmission récente. On estime ainsi que ces cas sont plus probablement soit liés à un contact sporadique, soit liés à la réactivation d'une maladie ancienne [3].

La description précise de la méthode moléculaire utilisée pour le génotypage est détaillée dans la section suivante. Il faut noter que dans le cadre de notre étude, les analyses de génotypage ont été réalisées uniquement à partir des mycobactéries développées par la mise en culture.

<sup>2</sup> Observatoire départemental social et sanitaire du Conseil Général de Guadeloupe remplacé depuis 2005 par l'ORSaG : Observatoire régional de la santé de Guadeloupe et affilié à la Fédération des observatoires régionaux de santé.

### III-4-2. Etude du locus DR par la technique de spoligotypage

Le locus DR est identifié par une technique de biologie moléculaire appelée spoligotypage ou « typage oligonucléotidique des espaceurs du locus DR ». Ce locus est constitué d'un nombre variable 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 spoligotypage repose sur l'étude de la présence ou de l'absence d'une sélection de 43 espaceurs parmi les 104 répertoriés actuellement sur l'ensemble du génome des espèces du complexe *M. tuberculosis*.

Le locus DR est, dans un premier temps, spécifiquement copié un très grand nombre de fois par la technique dite de PCR (polymerase chain reaction), pour obtenir ainsi une très grande quantité d'ADN. Cet ADN va ensuite être hybridé sur une membrane où sont fixés les 43 inter-DR. Par complémentarité de l'ADN, tout inter-DR présent dans le locus précédemment amplifié par PCR, se fixe à sa copie située sur la membrane. La fixation ou non-fixation des inter-DR à leur copie est révélée par chimioluminescence sur film photographique. Il en résulte une empreinte génétique (un spoligotype) constitué de 43 carrés blancs ou noirs marquant la présence (en noir) ou l'absence (en blanc) de chaque inter-DR (Figure 2).

Inter-DR (espaceurs) 1 à 43

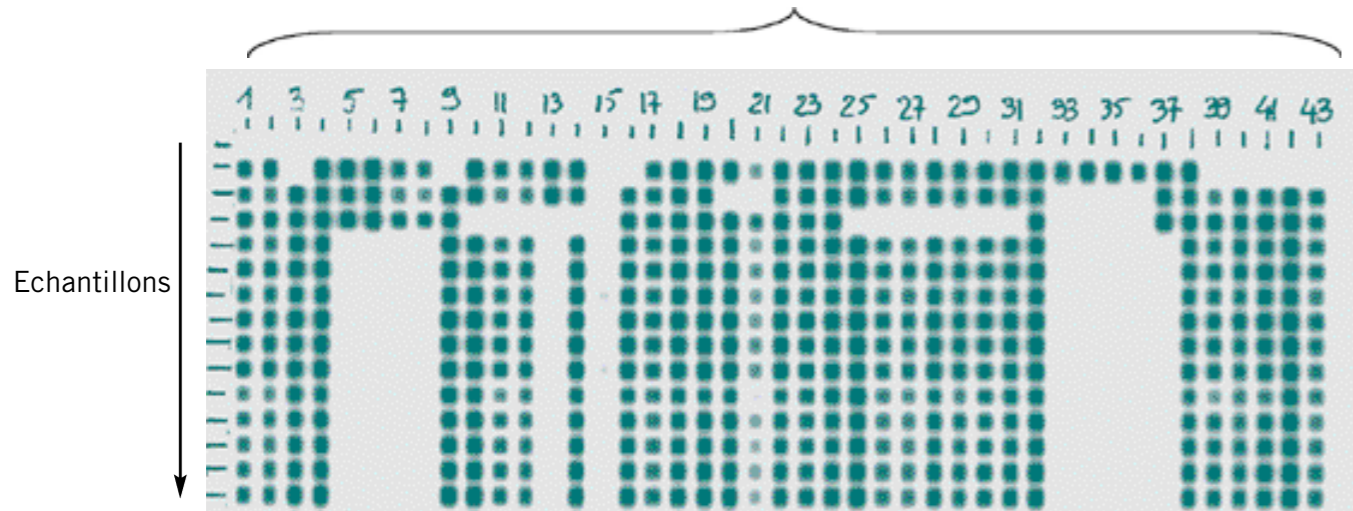


Figure 2. Film photographique révélant les profils de spoligotypage

### III-4-3. Etude des ETRs par la technique de typage VNTR

Les VNTRs sont de courtes séquences d'ADN répétées en tandem (Figure 3). De telles séquences ont été localisées sur 11 régions (ou loci) du génome de *M. tuberculosis*. 5 d'entre elles : ETR-A, B, C, D et E, ETR signifiant « Exact Tandem Repeat » ou « séquences exactement répétées en tandem » seront étudiées. Chaque ETR contient plusieurs copies d'unités identiques répétées en tandem. Le génotypage des souches de *M. tuberculosis* par la méthode des VNTRs repose donc sur l'analyse du nombre de répétitions de ces séquences pour chacun des 5 loci choisis.

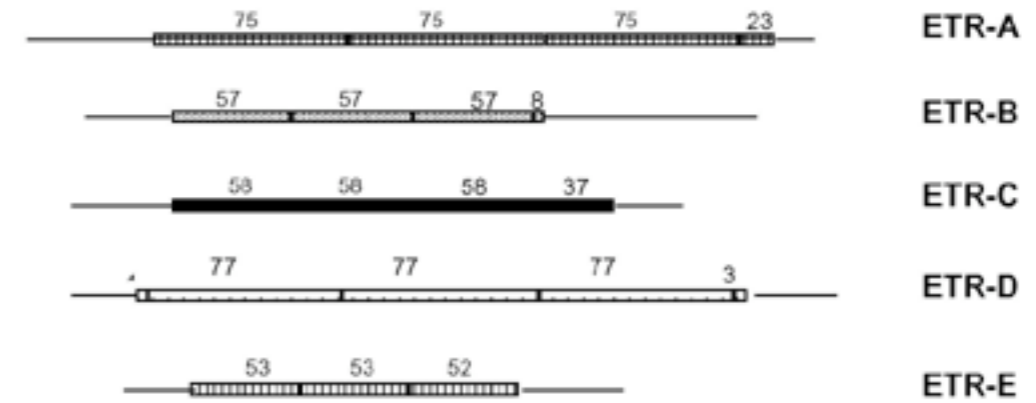


Figure 3. Représentation des loci étudiés pour la méthode VNTR

Chaque ETR est spécifiquement copié un grand nombre de fois par PCR et la détection des produits d'amplification se fait par électrophorèse sur gel d'agarose. La coloration dans un bain de bromure d'éthidium (BET), réactif venant spécifiquement se lier à l'ADN, permet la visualisation sous UV de l'ADN amplifiés (Figure 4). La taille des bandes obtenues détermine le nombre de copies pour chaque ETR. Il en résulte un code à 5 chiffres, chaque chiffre représente le nombre de copies observées pour chaque ETR.

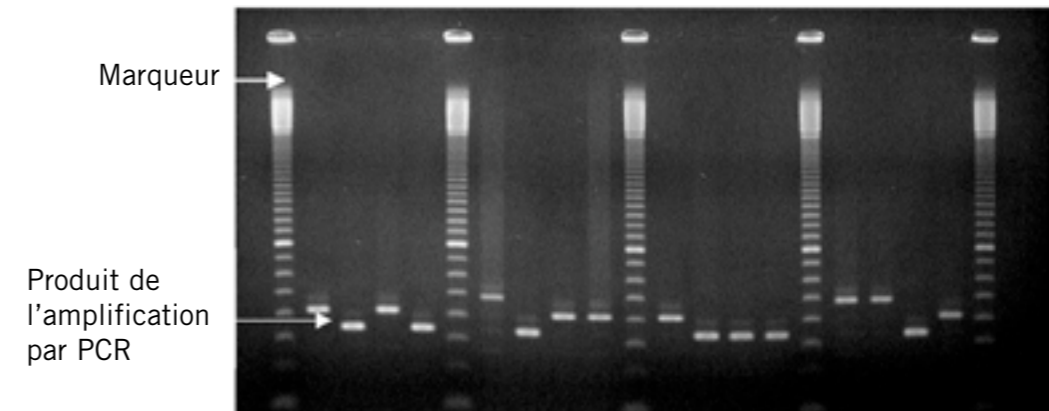
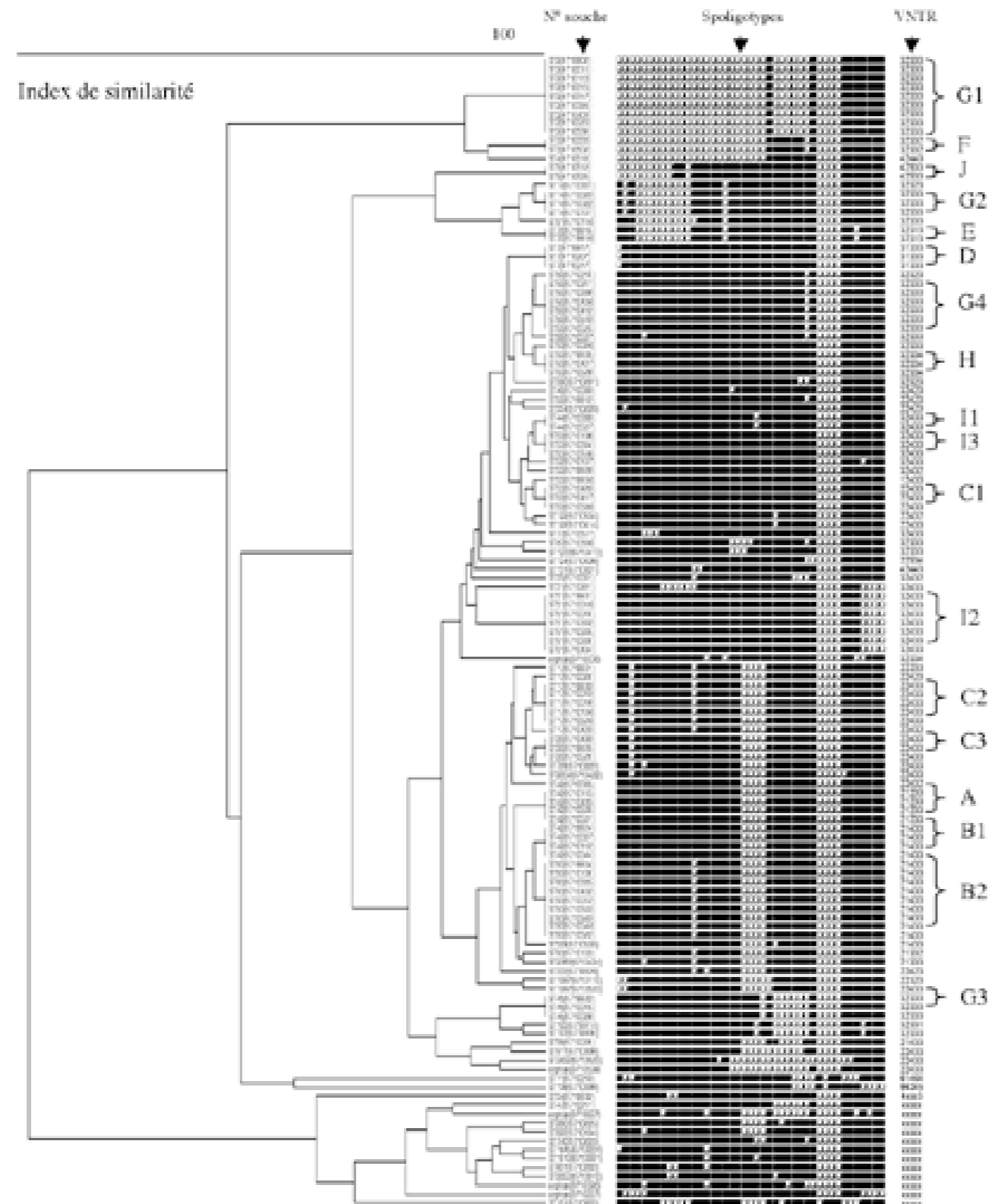


Figure 4. Photos d'un gel révélant les profils VNTR

### III-5. Analyse des résultats génétiques

Une analyse bio-informatique des données de typage est ensuite effectuée grâce au logiciel « PAUP 4.0 » (<http://paup.csit.fsu.edu>) selon l'algorithme UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean). Cet algorithme, basé sur la mesure de distances entre séquences prises deux à deux, permet un « clustering », ou regroupement, des profils identiques en combinant les données de spoligotypage et de typage par VNTR. Les souches partageant les mêmes profils spoligotypes et VNTR sont ainsi dites « en grappe ».

III-6. Dendrogramme



**Figure 5.** Représentation graphique des souches « en grappe » et uniques selon les profils génétiques.

Le dendrogramme illustré ci-dessus représente le résultat de l'analyse numérique combinée des profils génétiques obtenus par 2 méthodes de génotypage (spoligotyper 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. 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.

III-7. Analyse des données

**La saisie des questionnaires** a été effectuée avec le logiciel Epi Info™ version 3.2.2. L'exploitation statistique des données a été réalisée avec le logiciel STATA® version 9.0. La demande d'autorisation du traitement informatique des données déposée à la CNIL le 25 janvier 2000, a obtenu un accord tacite le 25 mars 2000.

**L'analyse descriptive** a été conduite pour l'ensemble des données caractérisant les cas de tuberculose :

- variables démographiques ;
- répartition géographique des cas ;
- conditions socio-économiques ;
- modalités du diagnostic, de prise en charge médicale, du dépistage autour des cas ;
- caractéristiques cliniques ;
- caractéristiques bactériologiques avec description des profils génétiques des souches identifiées et identification des « grappes » génétiques.

**Une analyse en cas-témoin** a ensuite été conduite afin de détecter les facteurs associés à l'appartenance à une « grappe » (souches génétiquement identiques) et donc aux cas de contamination récente. Les facteurs recherchés étaient les suivants : sexe, tranche de revenu, consommation d'alcool, existence d'une tuberculose pulmonaire, âge inférieur à 60 ans, VIH positif, nationalité étrangère, habitat précaire, présence d'antécédents médicaux, retard au diagnostic, hospitalisation. Toutes ces variables ont été testées indépendamment et les odds ratio ont été calculés.

**Enfin, une recherche des éventuelles filières de contamination** a été réalisée. Pour chaque patient inclus dans l'étude, les résultats des dépistages « standard » autour des cas, du génotypage et des données recueillies spécifiquement au cours des entretiens de cette étude (voir p.14 de l'annexe 4) ont été recoupés afin d'identifier, le cas échéant, une ou des filières de contamination.

IV. RESULTATS DESCRIPTIFS

IV-1. Effectif de la population d'étude

Sur la période de l'étude, 230 suspicions de cas ont été signalées par l'Institut Pasteur de Guadeloupe. Trente quatre pour cent des cas suspectés ne répondent pas aux critères d'inclusion à l'étude après cultures négatives de BK (17 %) ou après identification de mycobactéries atypiques (17 %). Dix pour cent des cas ne répondent pas aux critères d'inclusion pour d'autres raisons que celles évoquées ci-dessus, ces patients sont exclus sur critères d'enquête<sup>3</sup> (Figure 6).

<sup>3</sup> Les motifs d'exclusion sur critères d'enquête sont : résidence depuis moins de 3 mois en Guadeloupe, refus du patient de participer à l'étude, refus du médecin de participer, patients résidant à l'étranger, date d'arrivée en France inconnue, 2 prélèvements provenant de laboratoires privés ne participant pas à l'étude, dossiers non exploitables, 2<sup>nd</sup>e inclusion d'un patient la même année.

Au total, 129 patients, soit 56 % des cas signalés par l'Institut Pasteur entre 1999 et 2005, ont été retenus pour l'étude. Les 129 patients ont été inclus dans l'analyse, néanmoins, pour certaines variables l'ensemble des données n'était pas disponible.

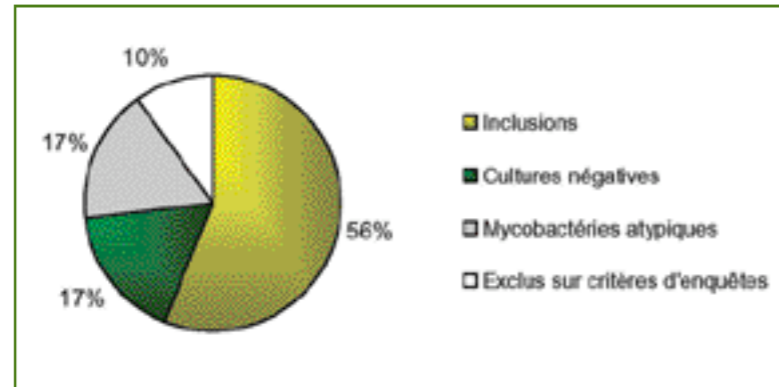


Figure 6. Cas signalés par l'Institut Pasteur

Mycobactéries autres que <i>M. tuberculosis</i>	Souches (n = 39)
<i>M. kansasii</i>	12
MAC <sup>a</sup>	11
<i>M. fortuitum</i>	4
<i>M. intracellulare</i>	3
<i>M. gordonae</i>	3
<i>M. avium</i>	2
<i>M. chelonae</i>	2
<i>M. simiae</i>	1
<i>M. xenopi</i>	1

Tableau 1. Mycobactéries atypiques isolées en Guadeloupe entre 1999 et 2005.

<sup>a</sup> Bactéries du complexe *M. avium*

#### IV-1-1. Description géo-démographique

##### IV-1-1-1. Age et sexe

Le sex-ratio (H/F) est de 1,5 et l'âge médian de 40 ans. Les hommes sont plus âgés (âge médian = 42 ans) que les femmes (âge médian 36 = ans). Globalement, la tuberculose en Guadeloupe touche davantage les hommes de plus de 40 ans. Cette classe représente 57 % des cas masculin de l'étude (Figure 7).

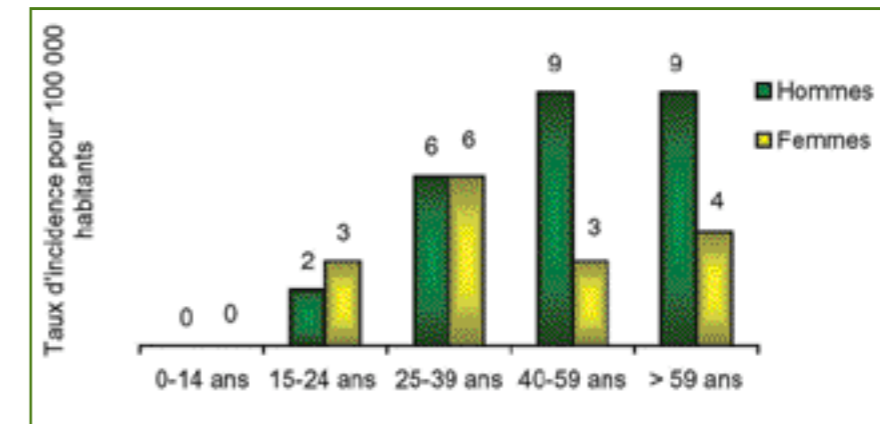


Figure 7. Incidence de tuberculose par classe d'âge et par sexe

##### IV-1-1-2. Diversité de la population

L'insularité de la Guadeloupe et son histoire en font une région de grande diversité de groupes de migration. Sa position géopolitique (DFA) et sa situation socio-économique en font une terre d'accueil. Lorsque la nationalité est connue, on dénombre 52 % de patients étrangers, majoritairement d'origine haïtienne (43 %) et également dominicaine (4 %) (Figure 8).

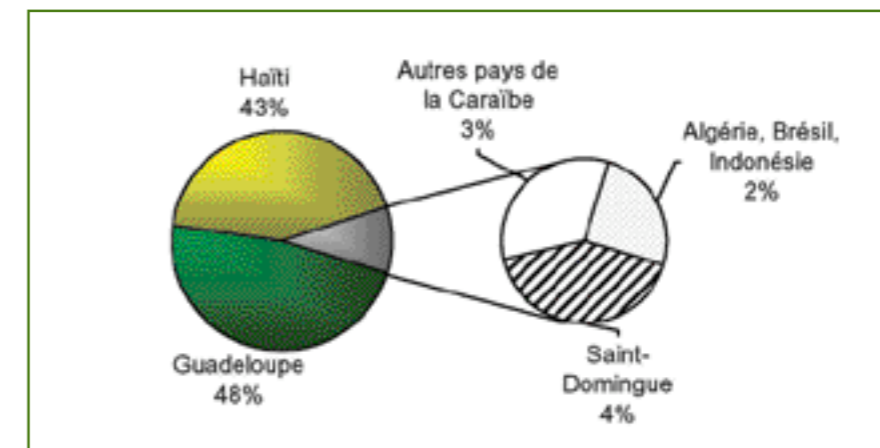


Figure 8. Pays de naissance de la population d'étude

L'âge médian chez les patients étrangers (36 ans) est significativement inférieur ( $p = 0,00001$ ) comparativement aux patients de Guadeloupe (50 ans). Ainsi, contrairement aux autochtones où 41 % des patients touchés ont plus de 59 ans, 80 % des cas de tuberculose chez les patients étrangers concernent les classes d'âge des 25-39 et des 40-59 ans ( $p < 0,0001$ ) (Figure 9.). Par ailleurs, parmi les patients étrangers, les hommes sont en moyenne plus âgés (39 ans) que les femmes (34 ans) alors que parmi les patients nés en Guadeloupe, on observe le phénomène inverse où, l'âge médian des hommes est inférieur à celui des femmes (49 ans vs 58 ans).

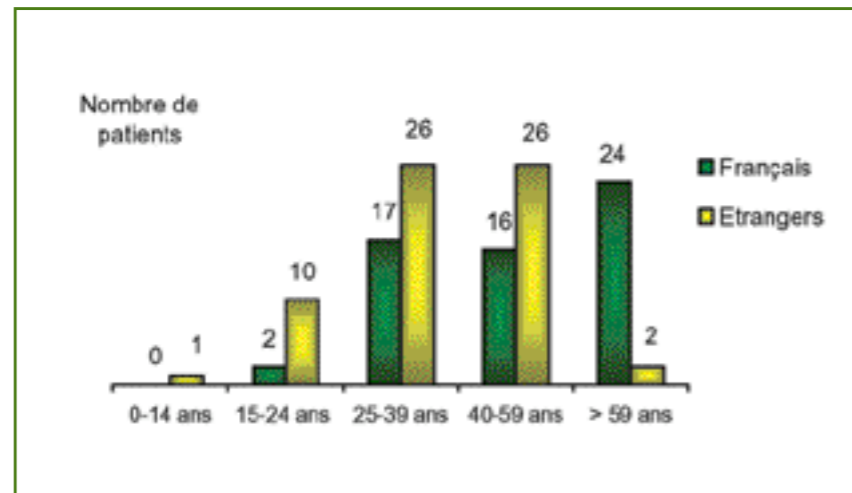


Figure 9. Répartition par classe d'âge et nationalité

Les patients étrangers inclus dans l'étude résident sur le territoire depuis près de 10 années en moyenne au moment de la suspicion de TB. Vingt pour cent sont en Guadeloupe depuis moins d'un an, 22 % sont arrivés depuis 1 à 5 ans, 10 % sont présents depuis 5 à 10 ans, 19 % sont présents depuis 10 à 15 ans et 29 % résident depuis plus de 15 ans (21 ans en moyenne).

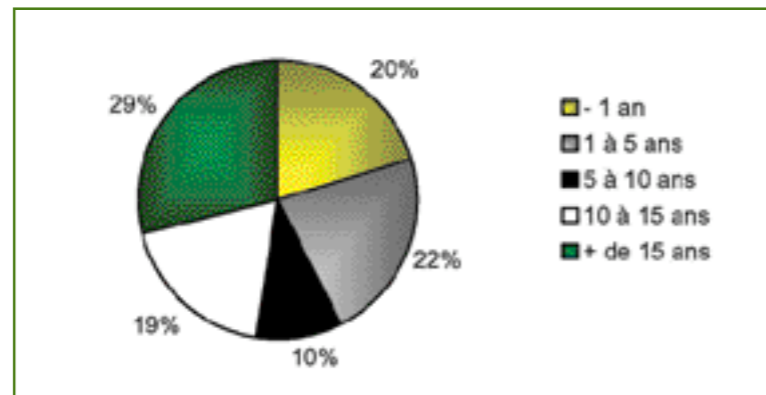


Figure 10. Durée de résidence des étrangers au moment de la suspicion de TB

#### IV-1-1-3. Répartition géographique des cas

Sur les 34 communes de l'archipel de la Guadeloupe, 27 comptent au moins un cas confirmé de tuberculose pendant la période de l'étude. Six communes se partagent 60 % des cas pour lesquels le lieu de résidence était documenté : Saint-Martin (17,2 %), Abymes (17,2 %), Gosier (9,4 %), Pointe-à-Pitre (6,9 %), Baillif (5,2 %) et Basse-Terre (4,3 %). La répartition des cas de tuberculoses de l'étude est représentée ci-dessous.

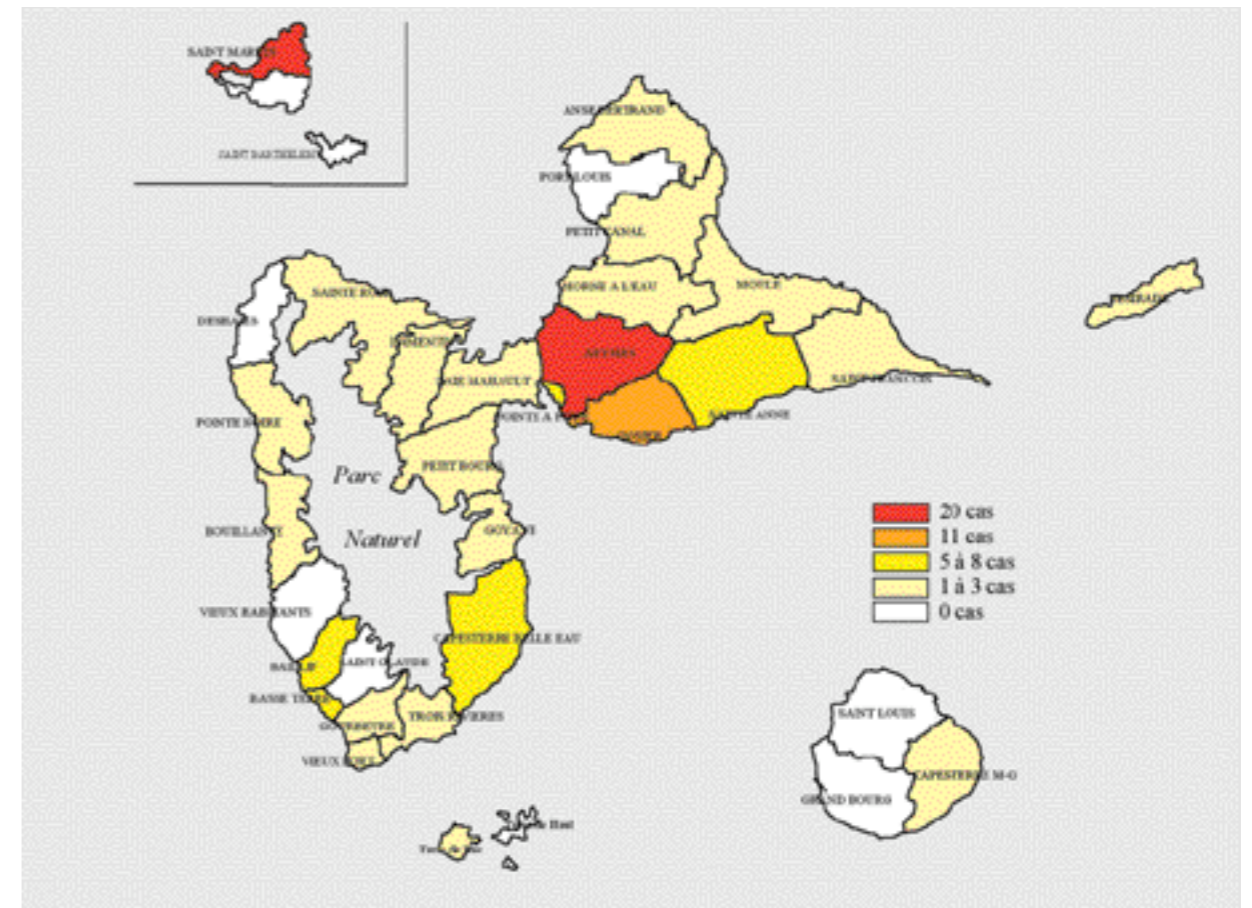


Figure 11. Répartition géographique des cas de tuberculose

#### IV-1-2. Conditions socio-économiques

##### IV-1-2-1. Activité professionnelle

La population de malades connaît des conditions de grande précarité. Parmi les 92 patients ayant accepté de répondre au questionnaire, seuls 28 %, déclarent une activité professionnelle régulière. Parmi eux, on retrouve 50 % d'employés notamment dans le secteur de la restauration et de l'entretien, 15 % d'ouvriers, 15 % d'agriculteurs ou exploitants agricoles et 11 % d'artisans. Moins de 4 % sont cadres, ou exercent un métier correspondant à une profession intermédiaire. La majeure partie des personnes interrogées (72 %) ne déclare pas d'activité professionnelle régulière. Au moins 39 % d'entre eux exercent un travail non déclaré et 33 % sont sans emploi (RMI, allocation chômage, au foyer ou sans revenus).

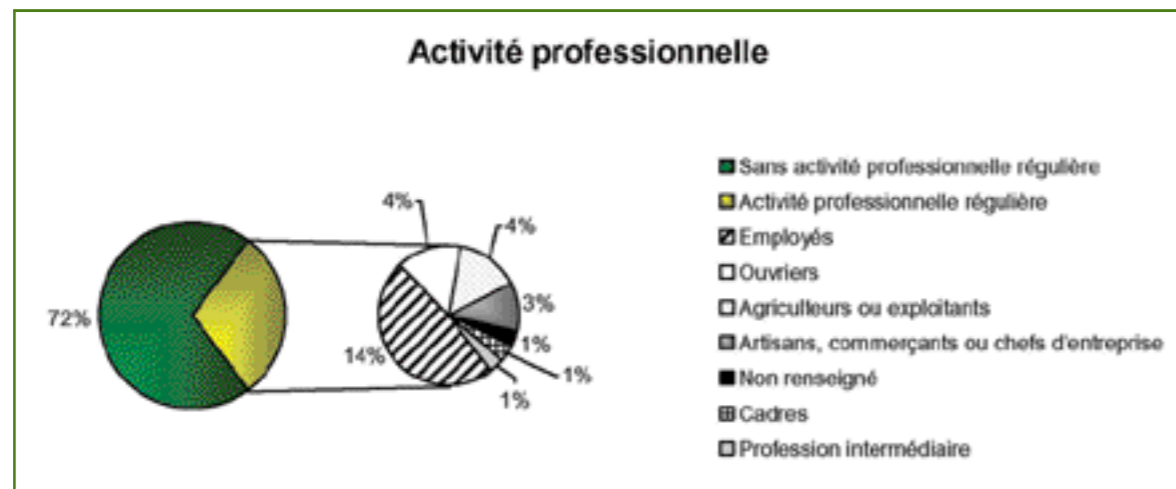


Figure 12. Activité professionnelle des patients

Pour 76 patients, les revenus mensuels déclarés varient de 40 à 5 000 euros, le revenu moyen étant de 824 euros. Seize patients disposent de plus de 1 000 euros par mois, 35 patients disposent entre 400 et 1 000 euros et 25 patients déclarent une rentrée d'argent inférieure à 465 €, montant proche du RMI. Enfin, sur l'ensemble des données disponibles, on compte 64 patients bénéficiant d'une assurance maladie (n = 95) au moment de la prise en charge de la tuberculose et 36 bénéficient également d'une mutuelle complémentaire (n = 91).

#### IV-1-2-2. Mode de vie

Les conditions de logement sont marquées par la promiscuité. Dix sept patients (18 %) dorment dans une pièce avec au moins 2 autres personnes. La majorité des déplacements véhiculés sont effectués en transport en commun (52 %) mais les transports individuels sont également utilisés : voiture particulière (36 %) ou taxi, scooter, etc... (12 %). Les repas sont pris à domicile le midi et le soir par la majorité des patients. Néanmoins, 22 % de personnes se restaurent dans un CHRS. Des conduites addictives comme la consommation excessive d'alcool, de cigarettes et de drogues illicites sont à relever. Sur l'ensemble des patients interrogés (n = 92) on compte 21 % de fumeurs dont 14 % fument au moins 20 cigarettes par jour. Ces fumeurs sont majoritairement des français de Guadeloupe et de France métropolitaine. Parmi les consommateurs de boissons alcoolisées (54 %), 10 % déclarent boire plus de 4 punches ou bières par jour et 19 % disent boire parfois en excès. Treize pour cent des patients avouent consommer des drogues illicites (cannabis et/ou crack), la majorité d'entre eux sont des français de Guadeloupe. Pour les patients interrogés, les lieux publics fréquentés sont par ordre d'importance : les lieux de culte (58 %) largement fréquentés par la population haïtienne de Guadeloupe, les services publics (39 %), les restaurants (31 %), les bars (25 %), les boîtes de nuit (15 %) et les salles de cinéma (10 %). Les services pour enfants et les salles de sport sont des lieux beaucoup moins fréquentés. Onze pour cent des patients interrogés ayant un emploi affirment être en contact fréquent avec le public sur leur lieu de travail.

#### IV-1-2-3. Mobilité

Durant les 2 années précédant le diagnostic, 17 patients ont effectué 21 déplacements dans 14 départements français.

Patients (n = 17)	Nb. déplacements	Destination Département (N°)	Année	Durée (mois)
14	1	Paris (75)*	1999	3
		Essonne (91)	-	14
		Seine-St-Denis (93)*	-	1
		Guyane (973)	2000	-
		Hérault (34)	2000	12
		Puy-de-Dôme (63)	2001	1
		Oise (95)	2003	1
		Martinique (972)	2002	1
		-	2004	1
		Guyane (973)	2004	-
		Guyane (973)	2005	1
		Guyane (973)	2003	-
		Paris (75)	-	-
		Yvelines (78)	-	2
2	2	Côtes-d'Armor (22) et Meurthe-Moselle (54)	1997	18
		Paris (75) et Bas-Rhin (67)	2004	3
1*	3	Paris (75), Pas-de-Calais (62) et Nord (59)*	-	1

Tableau 2. Déplacements des populations en France

\* patients ayant voyagé en France et à l'étranger plusieurs fois dans les 2 dernières années (n = 6).

Dans le même temps, 27 patients ont effectué 42 déplacements à l'étranger. Douze pays sont concernés et en majorité les pays de la Caraïbe. Pour 60 % des déplacements, le motif principal est le loisir, pour 13 %, le travail et pour 5 % travail et loisir sont associés.

Patients (n = 27)	Nb. déplacements	Pays	Année	Durée (mois)
16	1	Grande-Bretagne*	1998	6
		Brésil	2000	-
8	2	Rép. Dominicaine	-	-
		USA (n = 2)	-	-
		Haïti (n = 11)*	-	-
		Dominique	-	-
		Dominique et Antigua	-	-
		Venezuela et Haïti	-	-
		Haïti (n = 4)	-	-
		Espagne et Tunisie*	-	-
2	3	St Marteen et USA et Porto-Rico*	-	1
		Haïti	-	-
1*	4	Haïti	-	-

Tableau 3. Déplacements des populations à l'étranger

\* patients ayant voyagé en France et à l'étranger plusieurs fois dans les 2 dernières années (n = 6).

Au total, dans les 2 années précédant le diagnostic, 38 patients ont quitté le département au moins une fois et 15 patients au moins 2 fois. Les étrangers voyagent davantage dans les DFA (n = 4/6) (Martinique et Guyane) alors que les français se déplacent davantage vers la France métropolitaine (10/11). Les patients ayant séjourné hors de France sont pour la plupart des patients qui sont retournés dans leur pays de naissance : Haïti (16), Brésil (1).

**IV-1-3. Filières de diagnostic et de soins**

**IV-1-3-1. Contexte du 1<sup>er</sup> contact médical**

Les différents types de modalités du premier contact du patient avec du personnel médical sont décrits dans le tableau 4.

Contexte du 1 <sup>er</sup> contact médical	Proportion de patients (%) (n = 111)
Consultation « de ville » et hospitalisation immédiate	37,0
Consultation « de ville »	31,0
Consultation à l'hôpital	14,4
Hospitalisation directe	13,5
Consultation en dispensaire (LAT)	2,1
Consultation de médecine du travail	2,0

Tableau 4. Filières de diagnostic

Soixante huit pour cent des cas de tuberculose ont consulté un médecin « de ville » pour les symptômes de la maladie. Parmi ceux-ci, plus de la moitié ont été hospitalisés immédiatement.

**IV-1-3-2. Diagnostic de la tuberculose**

Pour 65 % des patients, la tuberculose a été suspectée dès le premier contact médical (n = 107 données disponibles). Pour 35 % des cas, cette suspicion clinique n'est intervenue que plus tard au 2<sup>ème</sup> contact (20 %), 3<sup>ème</sup> contact (9 %) voire plus tard (6 %).

Concernant les structures de prise en charge au moment de la suspicion clinique de tuberculose : 36 % des cas étaient hospitalisés dans le service de pneumologie du CHU, 21 % au Centre hospitalier de Basse-Terre, 12 % au Centre hospitalier de Saint-Martin et 5 % au Centre hospitalier spécialisé Maurice Selbonne.

**IV-1-3-2-1. Délais d'accès aux soins**

**Définitions**

Délai d'accès au **1<sup>er</sup> contact** médical : période entre les premiers symptômes et le 1<sup>er</sup> contact médical pour ces symptômes. Ce délai est imputable aux patients souffrant de symptômes

Délai de **suspicion clinique** de TB : période entre le 1<sup>er</sup> contact médical pour les symptômes de TB et la suspicion clinique de la maladie. Ce délai est imputable aux services de santé.

Délai d'accès aux **soins** : période entre les premiers symptômes et la suspicion clinique de TB



Pour quatre vingt six patients de l'étude, le délai médian d'accès au premier contact médical pour les symptômes tels que toux persistantes avec fièvre est de 16 jours. Le délai médian de suspicion clinique de tuberculose est de 26,5 jours. Le délai médian d'accès aux soins est de 74,5 jours.

Certains patients sont mis sous traitement dès la suspicion clinique et donc sans attendre le retour des analyses biologiques. D'autres sont mis sous traitement après la confirmation biologique du diagnostic. Le tableau 5 illustre les délais médians d'accès au 1<sup>er</sup> contact médical, de suspicion clinique et d'accès aux soins dans ces deux groupes.

	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)	
<b>Accès aux soins</b>	80	2-665	37	0-316	0,017
<b>Accès au 1<sup>er</sup> contact médical</b>	19	0-472	8	0-537	NS
<b>Suspicion clinique de TB</b>	33,5	1-634	10,5	0-316	0,03

Tableau 5. Délais de suspicion clinique de TB et d'accès aux soins

Dans les deux groupes de patients, le délai de suspicion clinique est plus long que le délai d'accès au premier 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<sup>ers</sup> signes – suspicion clinique de tuberculose » était court. Cette différence est statistiquement significative ( $p < 0,02$ ).

La durée du délai d'accès aux soins dépend du délai entre les 1<sup>er</sup> signes et le 1<sup>er</sup> contact médical (délai médian 19 j. vs 8 j) et du délai de suspicion clinique de tuberculose après ce 1<sup>er</sup> contact (délai médian 33,5 j. vs 10,5 j).

En réalité, les deux délais semblent intervenir concomitamment, « en vases communicants ». En effet, les patients cliniquement diagnostiqués rapidement, dès le 1<sup>er</sup> contact médical, sont ceux ayant attendu en moyenne plus longtemps avant de consulter (délai de 1<sup>er</sup> contact = 30,5j vs 3,5j).

Lorsque les symptômes sont frustes tels qu'une toux persistante ou une fièvre isolée, la majeure partie du délai d'accès aux soins semble imputable au délai du 1<sup>er</sup> contact médical (données non représentées).

#### IV-1-3-2-2. Délais du diagnostic biologique

Le diagnostic de tuberculose est confirmé par culture en moins de 23 jours après la suspicion du médecin pour 95 % des patients. Les examens directs de prélèvements biologiques adéquats sont plus souvent négatifs lorsque la localisation de la tuberculose est extra pulmonaire ( $p = 0,006$ ).

#### IV-1-3-3. Prise en charge médicale

##### IV-1-3-3-1. Hospitalisation

La quasi totalité des patients est hospitalisée (97 %). La durée d'hospitalisation est connue pour 124 patients : elle est de 30 jours pour 50 % d'entre eux. Pour 63 patients, la durée d'hospitalisation est inférieure à 1 mois (19,5 jours en moyenne), d'une durée de 1 à 2 mois pour 40 patients et comprise entre 2 et 5 mois pour 21 patients.

##### IV-1-3-3-2. Stratégie thérapeutique

Au moment de l'étude et jusqu'à ce jour, le traitement de la tuberculose recommandé et validé par l'OMS repose sur l'association de quatre antituberculeux majeurs : l'isoniazide (INH), la rifampicine (RIF), l'éthambutol (Emb), le pyrazinamide (PZA), pendant 2 mois et 2 antituberculeux INH et RIF pendant les 4 mois suivants.

Dès la suspicion clinique de tuberculose, lorsque les arguments cliniques et/ou radiologiques sont très en faveur d'une tuberculose maladie, les patients sont mis de manière systématique sous trithérapie (41 patients) et quadrithérapie (47 patients).

Dans la plupart des cas (90 % des 102 renseignés), la durée du traitement préconisée est de 6 mois (89 %) (Tableau 6).

Durée du traitement initial	Nbr de patients (n =102)
12 mois	3
7 mois	1
6 mois	92
4 mois	2
3 mois	1
2 mois	3

Tableau 6. Durée du traitement initial préconisé

Les anti-tuberculeux prescrits sont indiqués pour 93 patients dans le tableau 7

Monothérapie (n = 1)	Bithérapie (n = 4)	Trithérapie (n = 41)	Quadrithérapie (n = 47)
OFLO	INH+RIF (2) INH+Emb (1) RIF+PZA (1)	INH+RIF+PZA (31) INH+RIF+Emb (4) RIF+PZA+Emb (1) INH+PZA+Emb (2) Emb+PZA+OFLO (1) RIF+Emb+OFLO (1) RBT, OFLO, Emb (1)	INH+RIF+PZA+Emb (43) INH+RIF+PZA+OFLO (4)

Tableau 7. Antibiothérapie

OFLO : Ofloxacin, RIF, Rifampicine, PZA : Pyrazinamide, Emb : Ethambutol, RBT : Rifabutine

##### IV-1-3-3-3. Dépistage autour des cas index

Au cours de l'étude, 10 patients ont déclaré connaître des cas de tuberculose dans leur entourage : familial (4), ailleurs qu'au travail ou que dans la famille (5), ne précise pas (1). La plupart sont des cas de tuberculoses pulmonaires.

Concernant les données issues du dépistage habituellement réalisé autour d'un cas :

- une enquête a été demandée pour 85 cas (67 % des cas index) ;
- 69 enquêtes (54 % des cas index) ont été réalisées. Parmi ces enquêtes, 87% l'ont été par le service de LAT (60), l'hôpital (6), le médecin traitant (3) ;
- les résultats sont disponibles pour un peu plus de la moitié des cas enquêtés : 4 cas contacts, dont 3 inclus dans l'étude, et 3 primo-infections ont pu être dépistés. Parmi ces 7 cas, 3 ont été mis sous traitement.

IV-1-3-3-4. Devenir des patients

Les informations relatives au devenir des patients sont disponibles pour 113 personnes, soit 88 % de la population d'étude. Pour les 16 autres patients, le formulaire concernant le devenir des patients 12 mois après le diagnostic n'a pas été rempli par le médecin.

- 63 sont déclarés **guéris**, dont 57 dans un délai de 4 à 22 mois après le début du traitement, le délai médian était de 8 mois.

- 33 sont **perdus de vue** dont 26 dans un délai moyen de 4 mois après leur hospitalisation initiale (données indisponibles pour les 7 autres perdus de vue) : 9 patients n'ont jamais été revus après leur sortie de l'hôpital et 10 ont été perdus de vue avant la fin de leur traitement de 6 mois. Les autres patients sont perdus de vue après 6 mois. Le champ du questionnaire concernant le suivi des malades (nombre de visites prévues, nombre de visites réalisées) a été très peu documenté et la notion d'évolution de la maladie au moment de la sortie d'enquête des perdus de vue n'a pas pu être appréciée.

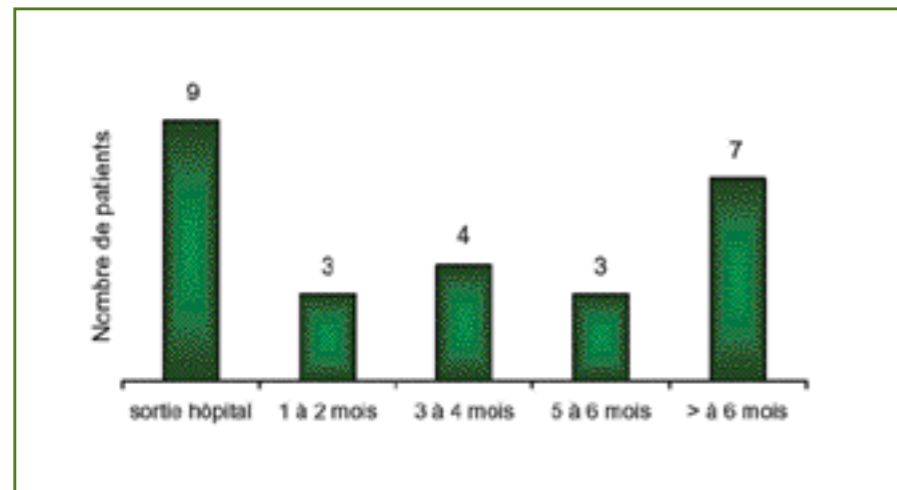


Figure 13. Délais de perte de vue à partir de la sortie de l'hôpital

- 17 sont **décédés**. Les causes ne sont signalées que pour 12 cas (3 SIDA, 3 altérations de l'état général, 2 cancers de la prostate, 1 cirrhose, 1 hépatite, 1 septicémie et 1 pneumocystose). Sur les 13 décès dont la date est connue, on dénombre, 2 décès en 1999, 4 en 2000, 1 en 2001, 2 respectivement en 2002 et 2003, 1 en 2004 et 3 en 2005. Le délai moyen entre la suspicion de TB et le décès est de près de 4 mois (connu pour 16 patients).

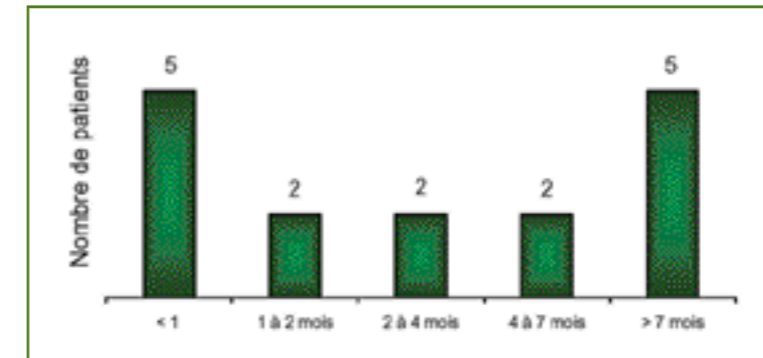


Figure 14. Délais de décès à partir de la suspicion de TB

La moyenne d'âge des patients décédés est de 60 ans, 7 patients de moins de 60 ans sur 8 étaient VIH+. La sérologie VIH de tous les patients de plus de 60 ans était négative.

IV-1-3-3-5. Motifs de prolongation de traitement

Neuf patients sur 113 ont eu une prolongation de traitement. Les raisons en ont été : apparition de multi-résistance, interruption ou irrégularité de prise de traitement, ou autre.

Les effectifs de patients selon leur devenir (guérison, perdu de vue, décédé, sous traitement) et selon le motif de prolongation du traitement sont mentionnés dans le tableau 8.

	Motifs de prolongation de traitement			
	Multirésistance (n=3)	Interruption de TT (n= 3)	Irrégularité de TT (n=2)	Autre (n= 1)
<b>Devenir des patients</b>				
Guérison (n= 4)	1	1	1	1
Perdu de vue (n= 2)	0	1	1	0
Décédé (n= 2)	1	1	0	0
Encore sous TT (n= 1)	1	0	0	0

Tableau 8. Causes des prolongations de traitement et devenir des patients

La moitié de ces patients ont une sérologie VIH positive et sont nées hors du département.

IV-1-4. Caractéristiques cliniques

Les informations recueillies dans les dossiers médicaux sont souvent incomplètes. L'information concernant la vaccination par le BCG est connue par 46 patients. Vingt neuf patients n'ont pas été vaccinés.

#### IV-1-4-1. Formes de la tuberculose

Près de 90 % des patients ont eu une forme pulmonaire de la tuberculose. Parmi les 15 patients ayant eu une forme de tuberculose extra pulmonaire isolée, associée à d'autres atteintes non pulmonaires ou disséminée, les étrangers sont majoritaires ( $p = 0,04$ ).

Localisation de la tuberculose	Nbr. de patients (%)
<b>Pulmonaire</b>	<b>114 (88,4)</b>
<b>Extra-pulmonaire</b>	<b>7 (5,4)</b>
ganglionnaire	3
osseuse	2
urinaire	1
foie	1
<b>Associée à une atteinte</b>	<b>5 (3,9)</b>
pleurale	2
méningée	1
urogénitale	1
ganglionnaire	1
<b>Disséminée</b>	<b>3 (2,3)</b>

Tableau 9. Localisation de la tuberculose

#### IV-1-4-2. Antécédents de tuberculose

Treize patients ont des antécédents de tuberculose. La forme a été renseignée pour 10 d'entre eux (Tableau 10). Six autres patients affirment ne pas savoir s'ils ont eu des antécédents de tuberculose.

Formes de tuberculose	Nbr de patients (n = 10)
Pulmonaire exclusivement	8
Extra-pulmonaire exclusivement	1
Pulmonaire associée à génitale	1

Tableau 10. Formes des antécédents de tuberculose

Un patient a eu une tuberculose pulmonaire à l'âge de 10 ans et une forme disséminée 22 années plus tard en 2001, sa sérologie est positive pour le VIH.

#### IV-1-4-3. Autres antécédents médicaux

Plus d'un tiers des patients sont traités pour des pathologies chroniques : VIH, diabète, cancer de la prostate, cancer du foie, hypertension artérielle, asthme etc... Par ailleurs, 28 patients ont été hospitalisés durant les deux années précédant le diagnostic pour d'autres causes que leur tuberculose, parmi les causes documentées on trouve notamment : infection pulmonaire, cancer de la prostate, asthénie, chimiothérapie, transplantation rénale.

Parmi les 103 patients dont les résultats de la sérologie du VIH sont connus, 25 sont séropositifs. Le taux de co-infection tuberculose et VIH est de 24,3 % et significativement plus élevé chez les patients étrangers (21 %) que chez les français (3 %).

#### IV-1-5. Caractéristiques bactériologiques

##### IV-1-5-1. Pharmaco résistance des souches

Dans notre échantillon d'étude ( $n = 129$ ), 92 % des patients sont infectés par des mycobactéries sensibles aux antibiogrammes couramment utilisés pour le traitement et 8 % sont infectés par une bactérie résistante à au moins 1 antibiotique majeur (Tableau 11). Le taux de multi-résistance c'est-à-dire la résistance simultanée au moins à l'isoniazide et la rifampicine est de 2,3 %. En 1999, un patient infecté par une souche résistante à l'isoniazide a développé une tuberculose multi-résistante l'année suivante.

##### IV-1-5-2. Caractéristiques des patients infectés par une souche résistante

Parmi les patients infectés par une souche résistante ( $n = 10$ ), on compte 7 hommes dont 3 patients VIH+. On observe la même proportion de patients français et étrangers ; la tuberculose est pulmonaire dans la majeure partie des cas. On note aussi une atteinte hépatique et une forme pleuro-pulmonaire. Un seul patient déclare des antécédents de tuberculose.

Type de résistance	Nbr. de souches	(%)
à 1 antibiotique	5	
à 2 antibiotiques	3	
à 3 antibiotiques	1	
à 4 antibiotiques	1	
à au moins 1 antibiotique	10	(7,7)
Multi-résistances <sup>a</sup>	3	(2,3)

<sup>a</sup> La multi-résistance est définie selon l'OMS par la résistance simultanée au moins à l'isoniazide et à la rifampicine

Antibiotiques	Nombre de souches (n = 10)
INH	2
Sm	3
INH + Sm	1
INH + Emb	1
INH + RIF	1
INH + RIF + Emb	1
INH + RIF + Sm + Emb	1

**Tableau 11.** Profils de résistance des souches.  
INH : isoniazide, RIF : rifampicine, Sm : streptomycine, Emb : ethambutol.

**IV-2. Description des profils génétiques de souches de *M. tuberculosis***

Les résultats du génotypage, fait par l'Institut Pasteur de Guadeloupe, sont disponibles pour les 129 souches isolées de patients inclus dans l'étude.

Spoligotype	VNTR	Grappes	Nbr de patients	Pays de naissance France	Hommes	Moyenne d'âge	VIH +	Résistance
70	32313	E	2	0	0	54	1	0
3	32332	F	2	1	1	58	0	0
44	32433	I1	2	1	2	27	0	0
5	42533	J	2	0	2	38	1	1
53	22433	C1	3	2	2	50	1	0
20	22433	C3	3	0	2	41	2	1
7	31333	D	3	2	3	42	1	0
14	32333	G2	3	3	3	59	0	0
45	32333	G3	3	2	1	35	1	0
53	32334	H	3	3	2	57	0	1
53	32433	I3	3	2	1	41	1	0
42	21233	A	4	0	3	47	1	0
42	21433	B1	4	3	1	49	0	0
17	22433	C2	5	1	2	38	1	1
50	32333	G4	6	2	3	42	1	2
93	21433	B2	7	4	3	40	2	1
51	32433	I2	7	2	3	47	2	0
2	32333	G1	9	2	6	38	1	0

**Tableau 12.** Profils génétiques et caractéristiques de patients en « grappe »

Soixante et onze patients de l'étude sont regroupés en 18 grappes de souches génétiquement identiques. Les grappes contiennent de 2 à 9 patients ; 11 grappes comprennent 2 ou 3 cas et 4 grappes comprennent plus de 5 patients (Tableau 12).

La grappe G4 comprend les patients 03-11 et 03-28 infectés par une souche résistante à l'isoniazide pour le premier et à la streptomycine pour le second.

Dans les grappes C3 et C2, deux patients sont infectés par une souche résistante à l'isoniazide (99-25) et une souche multi-résistante (99-33) à 3 antituberculeux de première intention. Néanmoins, il n'existe pas, au vu des résultats de l'étude, des grappes de souches résistantes transmises de manière active en Guadeloupe.

Selon l'hypothèse de l'approche génétique (cf § III-4-1), ces 71 patients pourraient correspondre à des contaminations récentes, si des liens épidémiologiques étaient établis par les enquêtes familiales. Ce n'est pas le cas pour cinq d'entre eux qui présentaient des antécédents de tuberculose non déclarés comme guéris.

## V. FACTEURS ASSOCIÉS À LA SURVENUE D'UNE TUBERCULOSE

### V-1. Rappel des principes génétiques pour l'identification d'une contamination récente

Comme évoqué plus haut l'introduction des techniques moléculaires dans l'étude de la transmission du bacille tuberculeux permet de faire l'hypothèse que plusieurs cas partageant la même souche de bacille sont liés ou non à une même source d'infection et concourt ainsi à identifier des foyers ou des filières de contamination.

Les données épidémiologiques sont utilisées en complément et en association avec les informations de génotypage moléculaire.

### V-2. Etude « Cas-Témoins »

En se basant sur les résultats du génotypage, la comparaison des patients appartenant à une grappe et donc les tuberculoses liées à une transmission récente du bacille (**cas**), et des patients n'appartenant pas à une grappe, tuberculoses liées à la réactivation endogène d'une tuberculose ancienne (**témoins**), a permis de rechercher les facteurs potentiellement liés à la survenue d'une tuberculose.

La même analyse a été réalisée à partir des résultats de l'enquête en comparant les patients sans antécédents de tuberculose, donc de transmission supposée récente (**cas**) avec les patients présentant des antécédents de tuberculose donc de transmission ancienne (**témoins**).

Classiquement, des conditions socio-économiques précaires sont les principaux facteurs de risque associés avec une transmission récente de la tuberculose [4]. Plusieurs facteurs potentiellement liés à la contamination récente ont été étudiés ici :

- facteurs individuels favorisant le développement d'une tuberculose maladie tels que la consommation d'alcool et également l'âge, le sexe et la nationalité.
- fréquentation régulière de certains lieux collectifs : restaurants, cantines, bars, écoles, bus, lieux de culte, boîtes de nuit, salles de sport, cinémas.
- indicateurs de précarité socio-économique : niveau de revenu, habitat précaire.
- infection par le virus du SIDA, et les antécédents médicaux
- retard au diagnostic indiqué par le délai médian entre le 1<sup>er</sup> contact médical et la suspicion clinique de tuberculose

Le tableau 14 présente les odds ratio pour chaque variable testée indépendamment vis à vis de l'appartenance ou non 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
Revenu modeste (< 465 €)	21 (29,6)	14 (24,1)	2,03	[0,73-5,68]	0,13
Consommation d'alcool <sup>a</sup>	15 (21,1)	12 (20,7)	0,73	[0,25-2,15]	0,50
Tuberculose pulmonaire	64 (90,1)	50 (86,2)	1,46	[0,44-4,87]	0,50
Age < 60 ans	61 (85,9)	42 (72,4)	2,32	[0,89-6,16]	0,06
VIH positif	16 (22,5)	9 (15,5)	1,41	[0,51-3,96]	0,50
Nationalité étrangère	36 (50,7)	29 (50,0)	1,12	[0,52-2,42]	0,70
Habitat précaire <sup>b</sup>	30 (42,3)	28 (48,3)	0,78	[0,37-1,67]	0,50
Antécédents médicaux <sup>c</sup>	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

**Tableau 13.** Caractéristiques des patients « en grappe » vs « non en grappe ».

<sup>a</sup> plus de 4 punches ou bières par jour régulièrement ou en excès parfois

<sup>b</sup> sujets SDF, fréquentant des foyers d'hébergement, résidant dans un logement de fortune

<sup>c</sup> autres antécédents que la tuberculose

Les résultats présentés dans le Tableau 13 évaluent à 55 % la proportion de patients appartenant à une grappe : les groupes « cas » et « témoins » sont donc équilibrés.

Aucun des facteurs de risque testés ne semble associé à l'appartenance à une grappe et donc à une contamination récente. Néanmoins, les patients de moins de 60 ans, semblent appartenir plus souvent à une grappe ( $p = 0,057$ , IC = [0,89-6,16], proche de la significativité). Il n'existe pas d'association significative entre les autres facteurs de risque testés (homme, nationalité étrangère, âge, VIH+...) et l'appartenance à une grappe.

La même analyse, basée sur les résultats de l'enquête épidémiologique, compare les patients avec antécédents (116 témoins) et les patients sans antécédents (13 cas). Le même type de résultat que précédemment est observé : les patients de contamination supposée récente (sans antécédents tuberculeux) sont plus souvent âgés de moins de 60 ans ( $p = 0,02$ ).

## VI. RECONSTITUTION DES FILIÈRES DE CONTAMINATION

La reconstruction des filières de contamination des cas de tuberculose dus à une infection récente a été effectuée en croisant les données de génotypage, les données des enquêtes de dépistage habituelles autour des cas, et les données confidentielles du questionnaire d'étude afin d'identifier une source d'infection commune non mise en évidence par le dépistage habituel.

### VI-1. Sources d'infection mises en évidence par le seul dépistage habituel autour des cas.

D'après les enquêtes autour des cas et l'interrogatoire des patients, 3 primo-infections et 3 cas de tuberculose maladie ont été identifiés. Les cas de primo-infection ne sont pas inclus dans l'étude.

Pour les cas de tuberculose maladie :

- un lien épidémiologique autour du cas 03-30 a été identifié, il s'agit du conjoint investigué par la LAT et qui présente une tuberculose pulmonaire ;
- un enfant a été identifié comme contact de sa mère ;
- l'enquête a révélé un jeune homme ayant développé la tuberculose 4 années après sa soeur.

### VI-2. Sources d'infection mises en évidence par génotypage et enquêtes épidémiologiques

D'après les résultats de génotypage (Tableau 12 et Figure 5) et les données épidémiologiques de l'étude, **18** patients auraient une source d'infection commune non mise en évidence par le dépistage habituel.

Les dossiers des patients inclus dans les grappes **C1, F, G2** sont trop incomplets pour être informatifs et il n'existe pas de lien épidémiologique évident entre les patients des grappes **C2, C3, D, E, G1, G4, H, et J**.

La grappe **A** comprend 4 patients haïtiens mais les données ne mettent pas en évidence de liens entre eux.

Les patients de la grappe **G3** (n = 3) habitent à Baillif dont 2 dans le même secteur mais les informations sont trop pauvres pour identifier des liens plus fiables. Des investigations supplémentaires seraient nécessaires.

La grappe **I3** représente une contamination probable de 2 patients hospitalisés en 2004 dans un service de psychiatrie. Néanmoins les données actuellement disponibles ne permettent pas de confirmer cette transmission.

La grappe **B1** inclut 2 personnes, un homme et une femme (00-07, 01-12) fréquentant régulièrement les mêmes bars et probablement le milieu de la prostitution à Pointe-à-Pitre.

La grappe **B2** comprend 4 patients « sans domicile fixe » résidant ou fréquentant le « ghetto » de Boissard aux Abymes et les bars du quartier avec des activités d'usage et de revente de drogue. Un CHRS de Pointe-à-Pitre est également fréquenté par ces patients.

La grappe **I2** regroupe 3 personnes de la communauté haïtienne de St Martin vivant dans le quartier de Marigot. Des souches identiques ont été trouvées en Guadeloupe continentale et un patient de l'étude, guadeloupéen résidant à Saint-Martin pourrait être un lien potentiel avec ces cas. En effet, en 1999 et 2000 la tuberculose est déclarée chez les 3 patients haïtiens à Saint-Martin. En 2003 le patient guadeloupéen développe une tuberculose de souche identique à celle des trois patients précédents. En 2003 et 2004 des patients vivant sur le « continent » sont infectés par cette souche. La succession temporelle de ces cas pourrait refléter une filière de contamination.

Par ailleurs, la base de données de l'IPG<sup>4</sup> suggère que cette souche pourrait provenir des Etats-Unis : 21 % des souches de type 51 (spoligotype de la grappe I2) parmi les 64 119 souches dans le monde ont été isolées aux USA. Des Etats-Unis, cette souche aurait atteint Haïti (9 % des souches de type 51) puis Saint-Martin en 1999. Des investigations supplémentaires seront nécessaires pour confirmer cette hypothèse de trajectoire.

### VI-3. Résultats issus des différentes méthodes

Les enquêtes habituelles de dépistage autour des cas confirment l'existence de sources épidémiologiques communes pour **6** cas de l'étude (3 paires). Il faut noter que ce résultat est certainement sous-estimé par la faible proportion d'enquêtes réalisées<sup>5</sup> pour le dépistage autour des cas, qui représente à peine plus d'un cas sur deux de tuberculose (**54 %**). Le génotypage seul suggère un lien épidémiologique entre les contaminations de **71** patients (regroupés en 18 grappes génétiques). Le croisement des résultats des 2 méthodes précédentes avec les informations recueillies au cours de l'étude permet d'estimer finalement à **24** le nombre de patients appartenant à des foyers de transmission récente (Tableau 14).

<sup>4</sup> SpolDB4, consultée le 16 janvier 2007. Cette base de données, développée à l'IPG, répertorie les profils génétiques des souches de *M. tuberculosis* isolées dans le monde. Elle contient à cette date 64 119 spoligotypes provenant de 122 pays dont 4 509 profils uniques.

<sup>5</sup> Ce chiffre ne prend en compte que des résultats d'enquêtes relevés dans le dossier médical du patient

Cas ayant un lien épidémiologique avec d'autres patients		
	Nombre	Pourcentage
Dépistage autour des cas	6	5 %
Génotypage	71	55 % <sup>6</sup>
Dépistage + génotypage + étude épidémiologique	24	18 %

**Tableau 14.** Liens épidémiologiques entre les cas de tuberculose

## VII. SYNTHÈSE DES RESULTATS ET DISCUSSION

### VII-1. La population d'étude

Comme cela a été signalé dans la partie méthodologie, outre les refus des patients ou des médecins de participer à l'enquête, les cas de tuberculose dont les résultats de culture étaient négatifs ou inconnus n'ont pas été inclus dans l'étude.

Ces éléments peuvent expliquer un certain nombre de différences dans nos résultats avec les données nationales, qui se basent sur le dispositif de surveillance des maladies à déclaration obligatoire. Or le dispositif de surveillance prend en compte les patients dont le diagnostic de tuberculose maladie repose sur des arguments cliniques et/ou radiologiques, et pour lesquels un protocole de traitement antituberculeux a été instauré, sans confirmation bactériologique.

Les cas de tuberculose déclarée qui ne sont pas inclus dans l'étude, car n'ayant pas un résultat de culture positive, comprennent les cas à résultat de culture négative, ou inconnu.

Les cas que nous avons étudiés, ne sont pas différents, selon le sexe ou l'âge, mais tendent à correspondre à des formes plus sévères que les cas à culture négative. L'extrapolation des résultats de cette étude à l'ensemble des cas de tuberculoses en Guadeloupe devrait donc tenir compte de cette possible surévaluation des formes plus sévères de tuberculose dans l'étude, en lien avec les critères d'inclusion retenus pour la population d'étude.

### VII-2. Caractéristiques socio-démographiques

La tuberculose concerne souvent des personnes étrangères (52 %) et, parmi elles, plutôt des hommes entre 25 et 59 ans. Les patients guadeloupéens sont également plutôt des hommes, mais plus âgés que les précédents (> 59 ans). Ces résultats rejoignent les données d'incidence des cas de tuberculose déclarés en France en 2004 qui montrent que les personnes de nationalité étrangère de 25 à 39 ans étaient les plus touchées tandis que pour les personnes de nationalité française, l'incidence de la maladie était maximale chez les plus de 60 ans [2].

Tous les territoires de Guadeloupe sont concernés avec une prédominance à Saint-Martin et aux Abymes.

La population de malades connaît des conditions de vie précaires marquées par la promiscuité des conditions de logement, un faible taux d'insertion professionnelle et un faible niveau de revenus. Les conduites addictives s'observent en faible proportion.

Enfin, pendant les 2 années précédant le diagnostic, 27 patients ont effectué des déplacements à l'étranger, en majorité dans la Caraïbe.

Ces résultats reflètent le contexte insulaire de la Guadeloupe avec une population de différents horizons et des déplacements fréquents même en condition de grande précarité.

<sup>6</sup> Correspond au pourcentage de souches en grappe et reflète une estimation du nombre de patients inclus dans une chaîne de transmission de tuberculose.

### VII-3. Caractéristiques cliniques

La tuberculose était pulmonaire dans près de 90 % des cas et les formes extra-pulmonaires concernaient plutôt les patients étrangers. La tuberculose pulmonaire représente la forme clinique prédominante également en France avec 73 % des cas [5]. Il est probable que dans notre étude, cette proportion soit majorée par la surreprésentation des tuberculoses avec un résultat de culture positif plus souvent rencontrées avec les formes pulmonaires. Les patients n'étaient pas vaccinés dans la majorité des cas documentés et 13 patients déclaraient des antécédents de tuberculose.

Le taux de co-infection tuberculose/VIH est élevé à 24,3 %. Ceci place la Guadeloupe devant la France (14,6 %) [3] et proche du taux trouvé à San Francisco (25,6 %) [6]. Une des explications à ce taux réside dans la forte incidence annuelle des cas de SIDA en Guadeloupe, parmi les plus élevées de France. Il est possible également que parmi les cas de tuberculose ayant une culture positive, les cas plus sévères, parmi lesquels les patients co-infectés par le VIH+ soient surreprésentés.

Ce taux de co-infection tuberculose et VIH est plus élevé chez les patients étrangers que chez les guadeloupéens.

Dans notre étude, 8 % des patients étaient infectés par un bacille résistant à au moins un antibiotique de première intention. Le taux de multi-résistance en Guadeloupe (2,3 %) se situe au dessus du taux national (1,3 % en 2004) [5] mais reste néanmoins bien inférieur aux taux trouvés en Haïti (8,2 %) ou encore en Bulgarie [5, 7].

### VII-4. Devenir des patients

Cette étude décrit un taux de guérison de 55,2 %, un taux de décès de 15,0 % et un taux de perdus de vue de 29,2 %. Les taux d'échec de traitement, de décès et de perdus de vue constatés dans cette étude restent supérieurs à ceux observés dans les pays de l'union européenne, qui sont respectivement de 23 %, 7 % et 11 % [5].

Le taux de perdus de vue en cours de traitement est élevé et, constitue un nombre non négligeable de patients pour lesquels rien ne permet de préjuger si leur évolution a plutôt été la guérison ou plutôt le décès. La perspective d'études complémentaires, telle que la comparaison des perdus de vue aux patients décédés et guéris, en étudiant sur quels critères cliniques et socio-démographiques ils diffèrent ou se ressemblent, permettra d'étayer cette hypothèse. Il conviendrait aussi à l'avenir d'explorer les déterminants ayant un rôle sur cette issue défavorable dans la prise en charge du patient.

Le taux de décès élevé est difficile à rattacher à une raison en particulier. Des délais d'accès aux soins et des délais de diagnostic retardés peuvent contribuer à l'aggravation d'une tuberculose et à l'apparition plus fréquente de formes sévères. Une mauvaise observance du traitement peut contribuer à l'apparition de formes multi-résistantes pour lesquelles la mise au point d'un protocole de traitement adapté est difficile.

La cause et la date des décès ne sont pas toujours répertoriées (respectivement dans 5 et 4 cas sur 17). On observe néanmoins que les décès apparaissent chez les plus de 60 ans, les décès survenus chez les jeunes adultes concernaient plutôt des patients co-infectés Tuberculose-VIH/SIDA.

### VII-5. Diagnostic, prise en charge et prévention secondaire

Près de 30 % des patients de l'étude ont consulté plus d'une fois un médecin avant que le diagnostic de tuberculose ne soit suspecté. Le délai médian entre les premiers signes et la suspicion clinique de tuberculose est de 74,5 jours soit près de deux mois et demi.

Le délai médian d'accès au premier contact médical est estimé à deux semaines (16 jours). Les patients dont le diagnostic a été suspecté rapidement, dès le 1<sup>er</sup> contact médical, font partie de ceux ayant attendu plus longtemps avant de consulter (délai de 1<sup>er</sup> contact = 30,5j vs 3,5j). Ceci est logiquement à mettre en relation avec des signes cliniques plus évocateurs au fur et à mesure que la maladie progresse.

Pour les patients chez qui la suspicion clinique de tuberculose est très élevée, le traitement est habituellement instauré d'emblée sans attendre la confirmation bactériologique. On observe moins souvent cette pratique chez les patients dont le délai « 1<sup>ers</sup> signes – suspicion clinique de tuberculose » est court. L'hypothèse la plus probable est que dans cette situation, le clinicien se donne le temps de confirmer biologiquement son diagnostic.

Concernant le traitement instauré, la quadrithérapie recommandée par l'OMS, déjà en 1997, est encore trop peu prescrite par rapport à la trithérapie (50 %). Cependant, l'utilité de l'adjonction de l'éthambutol pour les tuberculoses à bacilles sensibles à l'isoniazide peut être discutée, puisque l'éthambutol n'est vraiment utile qu'en cas de résistance à l'isoniazide.

Le service de lutte antituberculeuse a effectué la majeure partie des enquêtes de dépistage réalisées autour des cas de tuberculose. Néanmoins, ce chiffre très insuffisant de 54 % d'enquêtes réalisées autour d'un cas fait évoquer l'existence d'un certain nombre de sujets contacts non dépistés et potentiellement contagieux qui contribuent à la transmission de la maladie.

Par ailleurs, les retours d'enquêtes n'étaient disponibles que pour un peu plus de la moitié des enquêtes réalisées, ce qui évoque une insuffisance dans le suivi des recherches de sujets contact.

### VII-6. Etude cas-témoin : Facteurs individuels associés à une transmission récente de la maladie

Cette étude a comparé les cas de transmission supposée récente par le génotypage (cas) et les cas de réactivation d'une tuberculose ancienne (témoins). Les facteurs étudiés concernaient le mode de vie, le niveau de précarité, des antécédents médicaux et le délai de suspicion clinique. Aucune association statistiquement significative n'a été détectée entre l'un de ces facteurs et l'appartenance au groupe des transmissions récentes. L'âge inférieur à 60 ans était néanmoins plus fréquent dans ce groupe.

La même comparaison, mais basée sur les données de l'étude épidémiologique (présence ou non d'antécédents de tuberculose), retrouve l'âge inférieur à 60 ans comme facteur associé à la transmission récente (absence d'antécédents tuberculeux), cette fois de façon statistiquement significative.

Les résultats sont donc cohérents entre les deux approches mais, de façon logique, l'existence d'un antécédent de tuberculose est plus probable au fur et à mesure que l'on avance en âge. En revanche, aucune des deux approches ne permet d'identifier un facteur de transmission récente de la maladie.

### VII-7. Les études moléculaires et leur intérêt dans la détermination des filières de contamination

On observe dans notre étude des profils moléculaires des bacilles tuberculeux que 55 % des patients de l'étude (71 cas) sont regroupés en 18 grappes de souches génétiquement identiques, le plus souvent de faible effectif (2-3 cas).

Il faut noter que la détection d'une transmission récente chez un patient ne peut pas être déduite simplement par les résultats de typage moléculaire ou par l'interrogatoire du patient. Elle ne peut pas non plus se baser sur la seule absence d'antécédents de tuberculose, retrouvée dans 90 % des cas de notre étude. On ne dispose d'ailleurs pas de l'exhaustivité des réponses pour lesquelles des biais de mémorisation peuvent par ailleurs survenir.

L'intérêt du typage moléculaire dans l'épidémiologie de la tuberculose réside dans l'hypothèse de considérer que les cas qui présentent des souches similaires partagent une chaîne de transmission commune et récente. Dans notre étude, 55 % des cas partagent une souche similaire. Il faut cependant rester prudent dans cette interprétation car certaines études mettent en évidence des souches identiques dans une même région sans lien épidémiologique entre les patients [11, 12].

Par ailleurs, la plupart des personnes infectées par le bacille de la tuberculose ne va pas nécessairement développer une tuberculose maladie. Il faut également tenir compte de la période parfois très importante entre infection et développement de la maladie ainsi que des cas de tuberculose sans résultats de culture, qui ne sont pas inclus dans l'étude. Ceci peut expliquer en partie la discordance importante souvent observée entre les résultats de typage moléculaire et d'épidémiologie classique.

Dans notre étude, les enquêtes habituelles de dépistage autour des cas confirment l'existence d'une source épidémiologique commune pour uniquement 6 cas (5 %) de l'étude. Il faut, cependant, hormis les limites évoquées plus haut, noter que la faible proportion d'enquêtes réalisées autour d'un cas (54 %) justifie la prudence quant à ce chiffre, probablement plus élevé. Pour un certain nombre de patients appartenant à la même grappe génétique, aucun lien épidémiologique n'a été retrouvé. Il n'est pas sûr que les grappes de faible effectif, majoritaires ici, soient toutes de réels foyers de transmission. Ces cas pourraient refléter des cas de tuberculose d'importation ou dus à des contacts sporadiques, et non des cas de réactivation ayant contaminé un autre patient comme a pu le montrer l'étude de Small et coll. [6].

Parallèlement, parmi les 71 patients appartenant à une grappe et donc supposés de contamination récente, 5 avaient des antécédents tuberculeux non déclarés comme guéris : leur maladie actuelle était donc plus probablement une réactivation de leur tuberculose passée. Dans ce cas, l'explication possible à cette observation pourrait être le manque de pouvoir discriminant de la méthode de génotypage alternative [8] par rapport à la méthode standard [9, 10], qui ne permettrait pas de distinguer des souches qui sont peu différentes entre elles.

Ces différents points expliquent l'importance de confronter les données de typage moléculaire à celles des résultats des méthodes d'épidémiologie classique.

Tandis que les enquêtes de dépistage autour des cas détectent une chaîne de transmission dans au moins 5 % des cas, le génotypage suggère un lien épidémiologique chez 55 % des cas. En prenant en compte les informations confidentielles du questionnaire d'enquête et les résultats de génotypage on estime à 18 % la proportion de patients appartenant à des foyers de transmission récente. Dans certaines études, l'épidémiologie moléculaire permettait de confirmer 10 % des liens épidémiologiques chez des patients infectés par des souches en grappe [6].

Ce chiffre de 18 % sous-estime probablement la réalité. En effet, le protocole d'étude initial, qui prévoyait une étude dans les trois Départements Français d'Amérique (Guadeloupe, Martinique et Guyane), aurait permis de retracer certaines filières en analysant les souches des trois départements, et compenser ainsi les données manquantes servant à reconstituer les chaînes de contamination liées aux importants flux de population entre la Guadeloupe et les autres DFA. En outre, un certain nombre de chaînes de transmission auraient pu être identifiées si la technique de génotypage n'avait pas exclusivement sélectionné les tuberculoses avec culture positive. Par ailleurs des souches sans résultats de culture et donc non incluses dans l'étude peuvent aussi avoir contribué à la transmission de la tuberculose dans le département.

## VIII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Cette étude apporte une description précise et actualisée de la population des malades tuberculeux en Guadeloupe et certaines de ses caractéristiques sont comparables à celles observées ailleurs, en France hexagonale en particulier. On peut cependant noter de plus fortes proportions de co-infection tuberculose et VIH et de tuberculoses multi résistantes dans notre étude qui doivent être explorées, mais ceci peut être lié en partie à la sélection de cas culture positive qui aurait tendance à sur représenter les formes les plus graves de tuberculose.

Les résultats de cette étude apportent un éclairage utile sur les populations vers lesquelles les actions de prévention et d'information peuvent être ciblées, notamment celles en conditions de vie précaires.

Par ailleurs, ce travail, en étudiant les modalités d'accès au diagnostic clinique de tuberculose, étape nécessaire avant la confirmation biologique et la mise en route du traitement, a permis de mettre en lumière les composantes de la lutte antituberculeuse sur lesquelles le programme devrait focaliser ses efforts, et notamment :

1. l'existence d'une **proportion importante** de patients qui consultent plus d'une fois le corps médical avant que le diagnostic de tuberculose ne soit suspecté (30 %). Ceci pourrait évoquer un manque d'information et de sensibilisation au diagnostic de tuberculose de certains médecins, notamment ceux qui accueillent les patients en première ligne ;
2. **un important délai médian d'accès au 1<sup>er</sup> contact médical** estimé à deux semaines (16 jours). Ce délai, qui correspond à la période entre les premiers symptômes et le premier contact médical est imputable aux patients souffrant de symptômes. Ce délai important évoque une insuffisance d'accès aux soins de santé primaire, probablement liée aux caractéristiques socio-démographiques des populations concernées, souvent en situation précaire. Ceci justifie un complément d'informations sur les raisons des difficultés d'accès aux soins ainsi que la mise en œuvre d'une solution adaptée ;
3. **un important délai médian de suspicion clinique de tuberculose** de près d'un mois (26,5 jours). Ce délai correspond à la période entre le 1<sup>er</sup> contact médical pour les symptômes de tuberculose et la suspicion clinique de la maladie. La sensibilisation des médecins de première ligne au diagnostic, l'articulation entre médecine de ville et moyen de dépistage (délai d'accès à l'imagerie) d'une part et pneumologues (délai d'accès à la consultation spécialisée) d'autre part sont les points sur lesquels les délais doivent sans doute être réduits par la mise en place de procédures ainsi qu'une meilleure coordination des services et des acteurs. ;
4. **un délai médian d'accès aux soins important** (près de deux mois et demi). Ce délai, qui correspond à la période entre les premiers symptômes et la suspicion clinique de tuberculose, et correspond à la somme des deux délais précédents. Ce délai est un indicateur important puisqu'il correspond à la période pendant laquelle des patients considérés comme fortement contagieux vont pouvoir transmettre la maladie, d'autant que la méconnaissance de leur statut bacillaire empêche toute mesure préventive adaptée. Il pourrait constituer un indicateur de performance utile à l'évaluation du programme ;

5. **Une proportion insuffisante d'enquêtes autour d'un cas réalisées**, ce qui peut contribuer à prolonger la transmission du bacille tuberculeux dans la population. L'amélioration de la proportion d'enquêtes réalisées est un élément clé de la lutte contre antituberculeuse, afin de réduire le risque de transmission dans la collectivité et l'incidence de la tuberculose en Guadeloupe. La réorganisation actuelle des services de lutte anti-tuberculeuse pourrait être l'occasion d'une réflexion sur les moyens d'améliorer l'exhaustivité du dépistage autour des cas index, la traçabilité des résultats des enquêtes et la prise en charge médicale, comme également l'accompagnement social des cas dépistés.

Ces résultats mettent en évidence les points sur lesquels le programme de lutte antituberculeuse en Guadeloupe pourrait fixer des objectifs opérationnels précis, dans un but de réduction de la transmission du bacille tuberculeux dans la région.

Les améliorations à apporter supposent probablement un renforcement des liens organisationnels entre les différents acteurs : médecins traitants, médecins hospitaliers, service de lutte antituberculeuse, médecins biologistes, DSDS, secteur social et associatif.

Concernant la prise en charge, une information des professionnels sur les nouvelles recommandations thérapeutiques mériterait d'être conduite, ainsi qu'une réflexion sur les moyens de faciliter le suivi des malades et la traçabilité des informations médicales. Aussi, la mise en place du suivi de traitement par le dispositif de DOTS pourrait être envisagée.

La sortie du programme national 2007-2009 de lutte contre la tuberculose en France, dont un des axes de mise en œuvre est d'assurer un diagnostic précoce et d'améliorer le dépistage de la tuberculose, est une opportunité unique pour la région d'intégrer les évolutions nécessaires et de le décliner au niveau régional dans le cadre des Programmes Régionaux de Santé Publique, comme cela est recommandé par le programme national.

Au delà du travail descriptif de cette étude, ses résultats sur la détermination des chaînes de transmission à l'aide des différentes méthodes habituellement utilisées (enquêtes autour des cas, méthodes d'investigation épidémiologique classique avec questionnaire, méthodes de génotypage moléculaire appliquées à l'épidémiologie) sont cohérents avec ceux de la littérature et éclairent sur la difficulté à identifier les foyers de transmission récente de la tuberculose en effet :

- Le dépistage autour des cas, tel qu'il est effectué, ne permet de détecter qu'une partie des cas contacts et sous-estime probablement le nombre de foyers de transmission récente de la maladie, d'autant plus que la proportion d'enquêtes réalisées autour des cas est faible ;
- Les méthodes de génotypage moléculaire appliquées à l'épidémiologie, permettent, en complément des méthodes d'épidémiologie classique, de déterminer des transmissions récentes de tuberculose lorsque des souches sont génétiquement similaires.

Ainsi, la mise en commun, au sein d'un groupe d'experts par exemple, des informations cliniques, biologiques et épidémiologiques semble nécessaire à la détection de foyers de transmission récente de la maladie et nécessitent des actions spécifiques. Dans ce contexte, l'approche génétique semble apporter des éléments d'information importants pour l'interprétation des données épidémiologiques.

Enfin, malgré les difficultés, le travail effectué ici pour la reconstitution de filières éventuelles de contamination apporte une information importante sur la situation de la tuberculose en Guadeloupe : l'utilisation concomitante des différentes approches méthodologiques permet de qualifier les cas étudiés, de sporadiques ou correspondant à une transmission très localisée.

## IX. BIBLIOGRAPHIE

1. Partnership, S.T., *The Global Plan to Stop TB, 2006-2015. actions for life: towards a world free of tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis, 2006. 10(3): p. 240-1.
2. Che, D. and D. Bitar, *Les cas de tuberculose déclarés en France en 2004*. BEH, 2006(18): p. 121-125.
3. Long, R. et al., *Transcontinental spread of multidrug-resistant Mycobacterium bovis*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. 159(6): p. 2014-7.
4. Gutierrez, M.C., et al., *Molecular fingerprinting of Mycobacterium tuberculosis and risk factors for tuberculosis transmission in Paris, France, and surrounding area*. J Clin Microbiol, 1998. 36(2): p. 486-92.
5. Antoine, D. and D. Che, *Les cas de tuberculose déclarés en France en 2005*. BEH, 2007(11): p. 85-92.
6. Small, P.M., et al., *The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods*. N Engl J Med, 1994. 330(24): p. 1703-9.
7. Ferdinand, S., et al., *Molecular characterization and drug resistance patterns of strains of Mycobacterium tuberculosis isolated from patients in an AIDS counseling center in Port-au-Prince, Haiti: a 1-year study*. J Clin Microbiol, 2003. 41(2): p. 694-702.
8. Filliol, I., et al., *Molecular typing of Mycobacterium tuberculosis based on variable number of tandem DNA repeats used alone and in association with spoligotyping*. J Clin Microbiol, 2000. 38(7): p. 2520-4.
9. van Embden, J.D., et al., *Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology*. J Clin Microbiol, 1993. 31(2): p. 406-9.
10. National TB Controllers Association/CDC Advisory Group on Tuberculosis Genotyping. *Guide to the Application of Genotyping to Tuberculosis Prevention and Control*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; June 2004.

## Annexe 1 : Formulaire de Consentement

Je soussigné,  
Madame, Monsieur.....

*Le cas échéant, titulaire de l'autorité parentale de l'enfant, mineur :*

Nom..... Prénom.....

consens à participer (ou à faire participer le mineur dont je suis légalement responsable) à l'étude sur la tuberculose dans le département de la Guyane, intitulée « Transmission de la tuberculose dans la région Antilles Guyane - Étude des facteurs de risque de transmission récente et des filières de contamination et de soins en Guyane ».

Je certifie :

- avoir été informé(e) par mon médecin et par la lettre d'information des objectifs et du déroulement de l'étude,
- donner mon accord pour la transmission et le traitement anonyme des données me concernant ou concernant l'enfant mineur dont je suis légalement responsable.

Il m'a été précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser, et que cela n'aura pas de conséquence sur mon suivi médical. Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation. Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à la recherche. Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire auprès de mon médecin traitant.

Fait à....., le.....

Signature du médecin traitant :

Signature du participant (ou du responsable légal) précédé de la mention "Lu et approuvé" :

## Annexe 2 : Lettre d'information aux patients

Lettre d'information sur l'étude :

« TRANSMISSION DE LA TUBERCULOSE DANS LA RÉGION ANTILLES GUYANE  
Étude des facteurs de risque de transmission récente et des filières de contamination  
et de soins en Guadeloupe »

Afin de mieux connaître la tuberculose, la Direction de la Santé et du Développement Social de Guyane, le Conseil général de Guyane et l'Institut Pasteur de Guadeloupe, les médecins libéraux ont entrepris, en collaboration avec l'Institut Pasteur de Guyane, l'Institut de Veille Sanitaire et les hôpitaux de Guyane, une étude pour laquelle nous sollicitons votre participation.

Cette étude a pour objectif d'améliorer la compréhension des mécanismes de transmission de la tuberculose en Guyane et dans la région Antilles Guyane. Elle permettra en outre de mieux connaître les difficultés d'accès aux soins et au traitement éventuellement rencontrées par les malades afin d'orienter plus efficacement les actions de prévention, de diagnostic et de soins de la tuberculose dans le Département.

Votre médecin, le Docteur : ..... participe à cette étude.

Il se tient à votre disposition pour vous apporter toutes informations complémentaires.

Si vous refusez de participer à cette étude, ceci n'entraînera aucun changement dans la prise en charge de votre traitement.

Si vous acceptez de participer à l'étude, nous vous demandons de signer le formulaire de consentement de participation au verso de cette lettre. Dans les suites ou durant votre hospitalisation, il vous sera demandé de répondre à un questionnaire proposé par une enquêtrice. Les questions porteront sur vos conditions de vie, sur votre maladie, sur la méthode de diagnostic utilisée et sur ce qui a pu favoriser votre contamination.

A la fin du traitement, un nouvel entretien vous sera proposé. Il portera sur les différentes visites médicales que vous avez eue pour votre traitement et les difficultés éventuelles rencontrées pour vous soigner. De plus votre médecin sera amené à nous fournir des informations d'ordre médical sur votre affection.

L'étude ne nécessite aucun examen supplémentaire.

Certaines informations recueillies au cours des entretiens feront l'objet d'une exploitation informatique à des fins statistiques.

En accord avec la Loi<sup>7</sup> et conformément à la déontologie médicale, toutes les informations transmises seront rendues anonymes et vous pourrez les consulter. Votre demande se fera par l'intermédiaire de votre médecin traitant, le Docteur : ..... qui se mettra en contact avec le responsable de l'étude :

<sup>7</sup> Loi n° 94-548 du 1er juillet 1994 relative au traitement informatisé des données nominatives dans le domaine de la santé et modifiant la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.



**Résumé**

\* Quel est le type de logement que vous occupez le plus souvent actuellement ?  maison individuelle privée  maison en HLM  maison traditionnelle en bois offre (Espace)  LVS collectif  appartement privé  maison collective ou logement pour personnes âgées  hôtel  MRP  autre (en clair) \_\_\_\_\_

\* Date d'entrée dans ce logement : \_\_\_\_\_

\* Combien de personnes vivent dans le même "pays" que vous ? \_\_\_\_\_

Combien de temps passez-vous dans ce logement en jours par semaine ? \_\_\_\_\_

Combien de temps passez-vous dans ce logement en nuits par semaine ? \_\_\_\_\_

\* Si vous habitez un appartement ou une maison individuelle  
 Combien de personnes au total habitent avec vous : \_\_\_\_\_  
 adultes de plus de 15 ans et moins de 65 ans : \_\_\_\_\_  
 enfants de moins de 15 ans : \_\_\_\_\_

Dans combien de pièces : \_\_\_\_\_

\* Caractéristiques qualitatives actuelles ou au passage autre logement ?  Oui  Non

Type de logement, en clair \_\_\_\_\_

Nombre de jours par semaine \_\_\_\_\_

Nombre de nuits par semaine \_\_\_\_\_

Date de début d'occupation \_\_\_\_\_

Date de fin d'occupation \_\_\_\_\_

Nombre de personnes dans le même pays \_\_\_\_\_

Nombre total de personnes habitant le logement \_\_\_\_\_

Nombre de pièces \_\_\_\_\_

\* Avez-vous déjà eu un logement en cours des 2 années passées ?  Oui  Non

Si oui, précisez son type et les caractéristiques des logements que vous avez successivement eus :

Type de logement, en clair	
Nombre de jours par semaine	
Nombre de nuits par semaine	
Date de début d'occupation	
Date de fin d'occupation	
Nombre de personnes dans le même pays	
Nombre total de personnes habitant le logement	
Nombre de pièces	

Consentement à l'enquête  Oui  Non  Ne sait pas

Échelle internationale d'évaluation de la santé - Institut Pasteur de Guadeloupe

Version de 2010/11 © IIR - Institut Pasteur de Guadeloupe

**Résumé**

\* Avez-vous une activité professionnelle régulière actuellement ?  Oui  Non

\* Si oui, quelle est elle ? Précisez en clair \_\_\_\_\_

A quelle catégorie appartient votre activité ?  agriculture, exploitation  artisan, commerçant, chef d'entreprise  cadre  profession intellectuelle  employé  ouvrier

Temps de travail hebdomadaire dans cette activité, en heures \_\_\_\_\_

Temps de travail mensuel dans cette activité, en heures \_\_\_\_\_

Date d'entrée dans l'entreprise \_\_\_\_\_

Nombre de personnes au total dans le même "pays" que vous : \_\_\_\_\_

Quel est le type de "pays" où vous travaillez :  urbain  rural  autre (précisez plusieurs cases) \_\_\_\_\_

\* Avez-vous des contacts fréquents avec le public dans le cadre de votre activité principale ?  Oui  Non

\* Avez-vous d'autres activités professionnelles ?  Oui  Non

Si oui, précisez son type et les caractéristiques :

Activité, en clair	
Catégorie de l'activité	
Temps hebdomadaire en heures	
Temps mensuel en heures	
Date de début de l'activité	
Date de fin de l'activité	
Nombre de personnes contacts	
Leur activité (type de pays)	
Comment avec le public (urbain)	

\* Au cours des 2 années passées, avez-vous eu d'autres activités professionnelles ?  Oui  Non

Si oui, précisez son type et les caractéristiques :

Activité, en clair	
Catégorie de l'activité	
Temps hebdomadaire en heures	
Temps mensuel en heures	
Date de début de l'activité	
Date de fin de l'activité	
Nombre de personnes contacts	
Leur activité (type de pays)	
Comment avec le public (urbain)	

Consentement à l'enquête  Oui  Non  Ne sait pas

Échelle internationale d'évaluation de la santé - Institut Pasteur de Guadeloupe

Version de 2010/11 © IIR - Institut Pasteur de Guadeloupe

**Activité habituelle et pays habités**

\* Fréquence avec laquelle actuellement ou récemment (selon le cas) ?  Oui  Non

Si oui, précisez son type et ses caractéristiques :

Type d'habitation	
Date d'entrée dans l'habitation	
Classe d'habitation	
Nombre d'habitants dans la classe	
Temps de contact avec le public, en heures par semaine	

\* Avez-vous déjà eu d'autres contacts ?  Oui  Non

Si oui, précisez les périodes des contacts, par semaine successivement (logiquement) :

Type d'habitation	habitation 1	habitation 2	habitation 3
Classe d'habitation			
Nombre d'habitants par semaine			
Temps de contact avec le public, en heures par semaine			
Temps de contact avec le public, en heures par semaine			
Temps de contact avec le public, en heures par semaine			
Temps de contact avec le public, en heures par semaine			

\* Fréquence avec laquelle actuellement ou en des habitations précédentes ?  Oui  Non

Si oui, précisez son type et ses caractéristiques :

Type d'habitation	habitation 1	habitation 2	habitation 3
Classe d'habitation			
Nombre d'habitants par semaine			
Temps de contact avec le public, en heures par semaine			
Temps de contact avec le public, en heures par semaine			
Temps de contact avec le public, en heures par semaine			
Temps de contact avec le public, en heures par semaine			

Consentement à l'enquête  Oui  Non  Ne sait pas

Échelle internationale d'évaluation de la santé - Institut Pasteur de Guadeloupe

Version de 2010/11 © IIR - Institut Pasteur de Guadeloupe

**Résumé**

\* Quel est votre mode de transport le plus fréquent ?  transport en commun  voiture personnelle  autre \_\_\_\_\_

Quelle est la durée quotidienne de transport en voiture (en minutes) ? \_\_\_\_\_

Quelle est la durée de transport pendant le week-end (en minutes) ? \_\_\_\_\_

\* Avez-vous actuellement un autre mode de transport ?  Oui  Non

Si oui, précisez son type et ses caractéristiques :

Type de transport	
Temps quotidien en minutes	
Temps hebdomadaire en minutes	
Date de début d'utilisation	
Date de fin d'utilisation	
Nombre de personnes contacts	
Leur activité (type de pays)	
Comment avec le public (urbain)	

\* Avez-vous des besoins spécifiques ?  oui  non

Si oui, précisez-les :

- protection par plus de 4 points par jour régulièrement
- plus de 4 heures par jour régulièrement
- ou autre point(s) \_\_\_\_\_

\* Avez-vous des besoins spécifiques ?  oui  non

Si oui, précisez-les :

- protection par plus de 4 points par jour régulièrement
- plus de 4 heures par jour régulièrement
- ou autre point(s) \_\_\_\_\_

\* Avez-vous des besoins spécifiques ?  oui  non

Si oui, précisez-les :

- protection par plus de 4 points par jour régulièrement
- plus de 4 heures par jour régulièrement
- ou autre point(s) \_\_\_\_\_

\* Avez-vous des besoins spécifiques ?  oui  non

Si oui, précisez-les :

- protection par plus de 4 points par jour régulièrement
- plus de 4 heures par jour régulièrement
- ou autre point(s) \_\_\_\_\_

\* Avez-vous des besoins spécifiques ?  oui  non

Si oui, précisez-les :

- protection par plus de 4 points par jour régulièrement
- plus de 4 heures par jour régulièrement
- ou autre point(s) \_\_\_\_\_

\* Avez-vous des besoins spécifiques ?  oui  non

Si oui, précisez-les :

- protection par plus de 4 points par jour régulièrement
- plus de 4 heures par jour régulièrement
- ou autre point(s) \_\_\_\_\_

Consentement à l'enquête  Oui  Non  Ne sait pas

Échelle internationale d'évaluation de la santé - Institut Pasteur de Guadeloupe

Version de 2010/11 © IIR - Institut Pasteur de Guadeloupe

**Prévalence de BCG (vaccin) par MDR**  
 (niveau de diffusion à l'échelle nationale)

Après avoir répondu à ces questions, le questionnaire se verra des deux autres parties ?

oui	<input type="checkbox"/>	oui	<input type="checkbox"/>	oui	<input type="checkbox"/>	oui	<input type="checkbox"/>
non	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
ne sait pas	<input type="checkbox"/>	ne sait pas	<input type="checkbox"/>	ne sait pas	<input type="checkbox"/>	ne sait pas	<input type="checkbox"/>
autres (préciser : _____)	<input type="checkbox"/>	autres (préciser : _____)	<input type="checkbox"/>	autres (préciser : _____)	<input type="checkbox"/>	autres (préciser : _____)	<input type="checkbox"/>
autres (préciser : _____)	<input type="checkbox"/>	autres (préciser : _____)	<input type="checkbox"/>	autres (préciser : _____)	<input type="checkbox"/>	autres (préciser : _____)	<input type="checkbox"/>

Préciser les réponses par jour ou par semaine

Après avoir répondu à ces questions, le questionnaire se verra des deux autres parties ?

Si OUI, précisez le jour de la semaine

Type d'établissement	Établissement 1	Établissement 2	Établissement 3
Fréquence des activités			
Temps passé à l'intérieur par mois			
Nombre d'adultes par semaine			
Nombre de jours par semaine			

Si OUI, précisez le jour de la semaine

Centre général de diagnostic

Centre général de diagnostic

Centre général de diagnostic

Centre général de diagnostic

**Diagnostiquer la tuberculose**

Quelles sont les spécialités de référence ?

Quelles sont les spécialités de référence ?

Le diagnostic de tuberculose a-t-il été évoqué lors de ce 1<sup>er</sup> contact ?

Quelles sont les spécialités de référence ?

Quelles sont les spécialités de référence ?

Le diagnostic de tuberculose a-t-il été évoqué lors de ce 2<sup>nd</sup> contact ?

Centre général de diagnostic

Centre général de diagnostic

Quelles sont les spécialités de référence ?

Quelles sont les spécialités de référence ?

Le diagnostic de tuberculose a-t-il été évoqué lors de ce 1<sup>er</sup> contact ?

Quelles sont les spécialités de référence ?

Quelles sont les spécialités de référence ?

Le diagnostic de tuberculose a-t-il été évoqué lors de ce 1<sup>er</sup> contact ?

Centre général de diagnostic

Centre général de diagnostic

Centre général de diagnostic

Centre général de diagnostic

Quelles sont les spécialités de référence ?

Quelles sont les spécialités de référence ?

Le diagnostic de tuberculose a-t-il été évoqué lors de ce 2<sup>nd</sup> contact ?

Quelles sont les spécialités de référence ?

Quelles sont les spécialités de référence ?

Le diagnostic de tuberculose a-t-il été évoqué lors de ce 2<sup>nd</sup> contact ?

Centre général de diagnostic

Centre général de diagnostic

Centre général de diagnostic

Centre général de diagnostic





Maquette et mise en pages POLARIS.  
impression numérique : Arte  
juillet 2007



© Observatoire Régional de la Santé de Guadeloupe (ORSaG)  
1301 Cité Grain d'Or - avenue Sidambarom - 97 100 BASSE-TERRE  
Tél : 05 90 38 74 48 - Fax : 05 90 38 79 84  
Courriel : [orsag@wanadoo.fr](mailto:orsag@wanadoo.fr)