

Epidémiologie de la tuberculose en Guyane

La Guyane est le département français où l'incidence de la tuberculose est la plus élevée ($44/10^5$) en moyenne 2 à 3 fois la moyenne nationale, devant la région Ile de France ($18,2$ cas/ 10^5 hab). Cette forte incidence est également spécifique au sein des départements français d'Amérique (DFA), puisque là aussi, la Guyane est au premier rang.

L'incidence cumulée de 2009 à 2013 est de $114/10^5$ hab (données BVS, mai 2015).

En 2014, 59 nouveaux cas ont été diagnostiqués (confirmations bactériologiques et/ou décision de mise en traitement, 41 en 2015 et **79** en 2016. L'incidence est donc en nette augmentation (doublement), mérite toute notre attention et la lutte antituberculeuse demande encore à être renforcée.

Organisation de la lutte antituberculeuse en Guyane

Les centres hospitaliers de Cayenne (CHAR), Kourou et Saint-Laurent du Maroni sont en première ligne pour l'évaluation clinique initiale et la mise sous traitement.

La Croix Rouge Française, organise les enquêtes autour des cas, la prise en charge et le suivi des traitements pour les patients à la sortie de l'Hôpital et réalise la vaccination BCG. L'Agence Régionale de Santé (ARS) surveille les Déclarations Obligatoires, supervise et soutien le programme de lutte contre la tuberculose.

L'Institut Pasteur intervient comme **réfèrent** tant au niveau régional (IP Guyane : décision ARS 2012-01 du 10/01/2012) que national (IP Guadeloupe : laboratoire national de référence pour les 3 DFA et le laboratoire Supranational de référence pour le programme « STOP TB » de l'OMS). Ainsi, l'IP Guyane détient jusqu'à ce jour le monopole du diagnostic bactériologique direct, de la mise en culture des prélèvements et du rendu des antibiogrammes de première ligne. L'IP Guadeloupe réalise l'identification des souches atypiques et les antibiogrammes de seconde ligne. Le laboratoire bénéficie d'une unité de type P3 répondant aux normes de sécurité requises pour le maniement de cette classe d'agents microbiologiques.

Faits marquants en 2016

Il existe une volonté de l'IP Guyane de développer le laboratoire des mycobactéries et d'y ajouter une dimension de recherche sous-régionale. Un nouveau médecin biologiste formé à la recherche et à la recherche clinique a été récemment nommé (Dr Bisser Sylvie) au sein du laboratoire.

Une rencontre régulière biologistes-cliniciens (lors des réunions de service à l'unité des maladies infectieuses du CHAR) permet de simplifier les échanges entre le laboratoire et le CHAR pour le suivi des cas et des résultats positifs. Des réunions de concertation ont commencé à être organisées avec les cliniciens concernés pour améliorer la prise en charge

des patients et pour mettre en place des protocoles communs. Une première réunion en décembre 2016 a permis de redéfinir la place du genexpert, système mis en place au CHAR depuis 2014 pour la gestion dans le cadre des urgences de certains agents pathogènes dont les mycobactéries.

Des contacts ont été pris avec le laboratoire national de Paramaribo (Dr Sew-Atjon et Me Mohan-Bhikie), ceux-ci souhaiteraient mettre en place une collaboration avec notre laboratoire pour la réalisation des antibiogrammes de première et seconde ligne.

La démarche diagnostique actuelle du laboratoire

Le laboratoire a consolidé son algorithme opérationnel depuis la mise en place de nouveaux équipements : culture en milieu liquide en 2012, colorateur automatisé en 2015, déménagement dans un laboratoire P3 qualifié en 2016. La figure 1 résume l'ensemble de la démarche diagnostique adoptée avec le délai de rendu des résultats. Par ailleurs, les tests IGRA (interferon gamma release assays) pour détecter un potentiel contact avec un cas de tuberculose maladie ont été mis en place depuis 2014.

Examen initial :

- Examen direct (ED) microscopique sur le prélèvement avant décontamination et concentration pour mise en évidence des BAAR (Bacilles acido-alcool-résistants), délai de rendu < 48h00. Utilisation de la coloration de Ziehl-Nielsen ou à l'Auramine (en fonction du nombre d'échantillons à traiter).
- PCR directe sur l'échantillon reçu confirmé positif à l'examen direct (technique de PCR en temps réel par amplification de la séquence d'insertion multi-copie ITS6110 de l'ADN du complexe *Mycobacterium Tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*). Cette technique est également utilisée pour confirmer des diagnostics sur des prélèvements divers autres que des crachats en situation d'urgence quand l'hôpital le demande.

Mise en culture :

Pour chaque prélèvement traité, un milieu liquide MGIT (automates BACTEC) et 2 tubes en milieu solide (Lowenstein-Jensen & Coletsos) sontensemencés.

Le délai de pousse moyen est de 10 à 15 jours en milieu liquide et de 4 à 6 semaines pour les milieux solides.

Un protocole particulier sur 90 jours avec une phase d'enrichissement et des subcultures a été mis en place en 2015 pour les prélèvements de sang et moelle osseuse.

Identification et antibiogramme de première ligne :

Le laboratoire utilise un test rapide de détection de l'antigène MPT64 à partir des cultures positives qui, en quelques minutes, oriente vers le complexe *tuberculosis*. La PCR en place permet la confirmation d'identification pour les cas non identifiés au moment du diagnostic. Les antibiotiques de première ligne (isoniazide, rifampicine, streptomycine, éthambutol et pyrazinamide) sont réalisés avec les automates Bactec.

Mycobactéries atypiques et antibiogramme de seconde ligne :

Les identifications de mycobactéries dites atypiques et si nécessaire des espèces au sein du complexe *tuberculosis*, sont confiées au laboratoire de référence régional de l'IP Guadeloupe

tout comme les antibiogrammes complémentaires, en cas de résistance détectée et les profils atypiques.

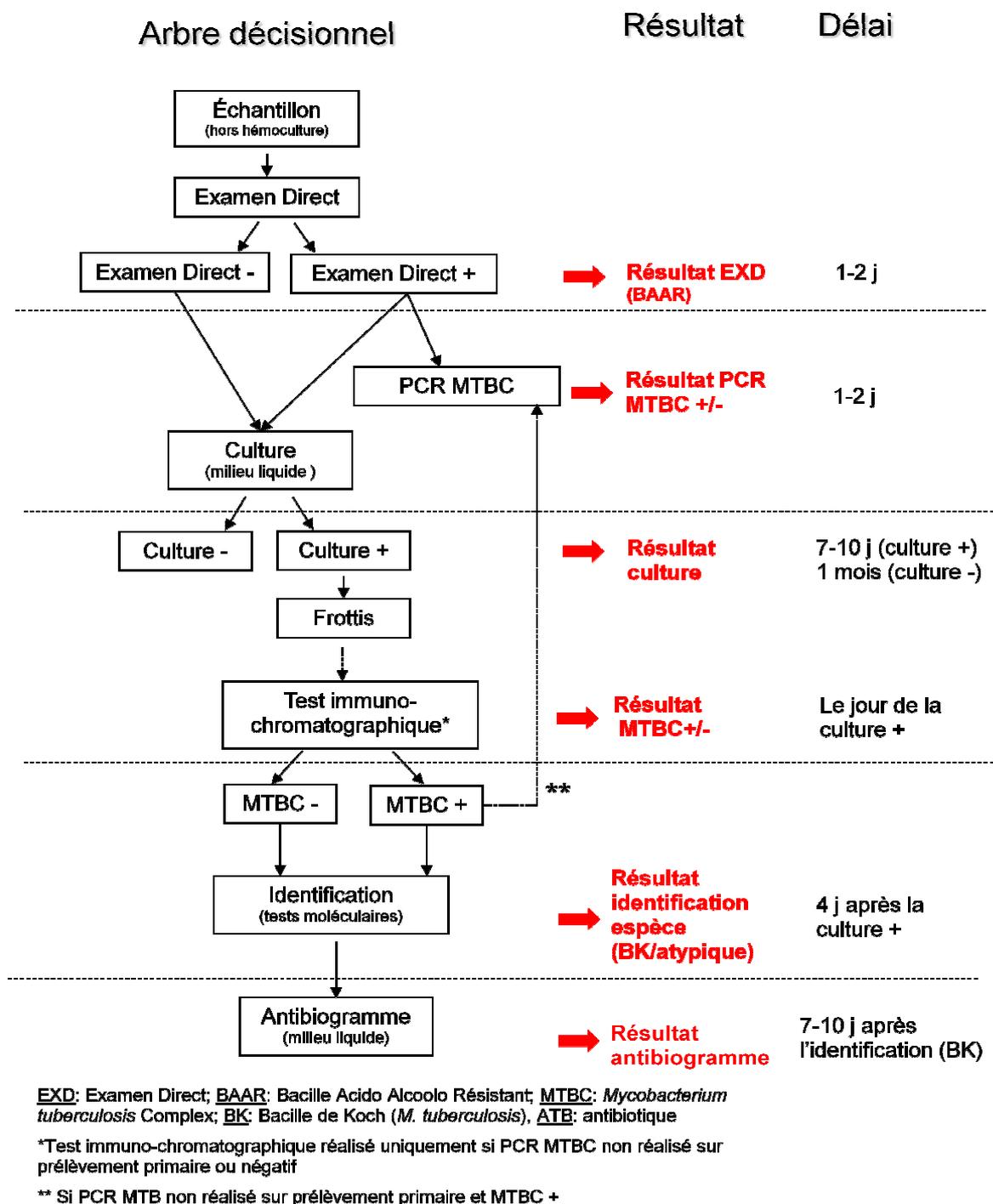


Figure 1 : démarche diagnostique du laboratoire des mycobactéries

Données d'activité du laboratoire en 2016

Nouveaux cas de tuberculose maladie

L'activité du laboratoire en terme d'examen direct et de mises en culture est stable par rapport aux années précédentes (voir récapitulatif des cas en tableau 4) avec 2940 mises en culture. A noter par contre une nette augmentation des cas positifs avec un doublement par rapport aux années précédentes (tableau 1). Seul 3 souches ont été trouvés avec une monorésistance à l'isoniazide. Il n'y a pas eu de cas de multirésistance.

Nombre de mises en cultures effectuées	2940
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (cas positifs*)	79
Souches multi résistantes	
- Résistance INH et RIF	0
- Résistance STR et INH	0
Souches mono résistantes INH (isoniazide)	3
Souches mono résistantes RIF (rifampicine)	
Souches mono résistantes STR (streptomycine)	0
Souches mono résistantes PZA (pyrazinamide)	0
<i>Proportion de souches avec au moins une résistance</i>	5 %

Tableau 1 : Données descriptives du nombre de cas de mycobactéries détectées en 2016

Les patients dépistés ont une moyenne d'âge de 40 ans avec une prépondérance masculine (73,4 % des cas) (Tableau 2).

- Age et sexe :

Sexe :	F		M		Total	
Effectifs :	21	26,6%	58	73,4%	79	100 %
Age moyen (extrêmes) :	38 ans (17-90)		44 ans (21-91)		40 ans (17-91)	

Tableau 2 : Répartition des nouveaux cas par âge et sexe

La plupart des nouveaux cas sont diagnostiqués au CHAR (Tableau 3)

- Site de dépistage initial :

Structure sanitaire	Nombre de cas dépistés	%
Centre hospitalier de Cayenne (CHAR)	63	80 %
Centre hospitalier de St Laurent (CHOG)	11	14 %
Centre Médico Chirurgical de Kourou (CMCK)	5	6.3 %

Tableau 3 : Site de dépistage initial

L'examen direct était positif chez 27 (34%) des patients, tous les autres cas ont été détectés à la culture. La plupart des prélèvements sont d'origine respiratoire (88.6%) (expectoration, tubage et lavage bronchoalvéolaire).

Détection de mycobactéries atypiques :

20 mycobactéries non tuberculeuses ont été isolées et identifiées par l'IP Guadeloupe :

- 7 souches du complexe *M. Avium Intracellulare*
- 7 souches de *M. fortuitum*
- 1 souche de *M. scrofulaceum*
- 1 souche de *M. interjectum*
- 4 souches non identifiables.

A noter que des difficultés récentes de transport de souche vers la Guadeloupe nous ont obligé de choisir un nouveau prestataire pour ce service et de passer par la métropole (CERBA).

Tests Quantiféron (IGRA) :

Le nombre de tests réalisés reste stable par rapport à l'année précédente. En 2016, 1160 tests IGRA ont été réalisés principalement au bénéfice des patients ou personnels des hôpitaux de Cayenne et St Laurent. 112 tests ont été effectués pour la Croix Rouge. En tout, 214 tests ont été positifs, 97 indéterminés et 849 négatifs.

Nous avons amélioré la sensibilité de détection du test en passant à une version optimisée utilisant une stimulation des CD4 et des CD8, ce qui devrait permettre une meilleure sensibilité chez les sujets immunodéprimés.

ANNEE :	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de mises en cultures effectuées	2697	2710	2718	2524	2364	2366	2848	2392	2804
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (cas positifs*)	43	55	42	46	66	45	57	40	41
Souches multi résistantes									
- Résistance INH et RIF	0	0	0	0	1	1	0	0	0
- Résistance STR et INH	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Souches mono résistantes INH (isoniazide)	1	0	1	0	2	2	3	4	1
Souches mono résistantes RIF (rifampicine)	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Souches mono résistantes STR (streptomycine)	0	0	0	0	3	1	0	1	2
Souches mono résistantes PZA (pyrazinamide)	0	0	0	0	0	1	3	3	0
Proportion de souches avec au moins une résistance	4.7%	0%	2.4%	0%	10.6%	11.1%	12.3%	20%	9.8%

Tableau 4 : rappel de l'évolution du nombre de cas détectés de 2007 à 2015

* souches isolées en culture de nouveaux cas ou de rechutes à plus de 6 mois.

Perspectives 2017

Projets de développements techniques :

- Améliorer les techniques de biologie moléculaire utilisées pour permettre une meilleure standardisation en utilisant la technologie développée par Hain (PCR et hybridation sur bandelette recommandée par l'OMS) permettant d'identifier les mycobactéries du complexe *tuberculosis* mais aussi de détecter la résistance des mycobactéries à l'isoniazide (gène *katG* + gène *inhA*) et à la rifampicine (gène *rpoB*).
- Optimiser l'utilisation des Bactec par la mise en place d'une traçabilité des tubes suivis et la mise en place d'une connection informatisée au dossier patient.
- Inclure le laboratoire des mycobactéries dans la démarche d'accréditation selon la norme ISO 15189.

Projets de recherche :

- Développement d'une étude clinique concernant les biomarqueurs de la phase latente (en particulier l'utilisation de la néoptérine) en collaboration avec la Croix rouge, l'IP Guadeloupe et l'IP de Bangui –Centrafrique). Ce projet « neopterin for screening and management of tuberculosis » a été soumis à la campagne ACIP 2017 de l'IP Paris, l'investigateur principal est le Dr Bisser.
- Investiguer la possibilité de développer un programme sous régional avec le Surinam, le Guyana et le Brésil.

Rapport rédigé le 04/06/2016 par Dr Sylvie BISSER, Médecin biologiste, HDR, adjointe du laboratoire de biologie médicale de l'Institut Pasteur de Guyane.