

Épidémiologie de la tuberculose en milieu urbain, apport de la biologie moléculaire

Appliquée à la tuberculose, la biologie moléculaire autorise une nouvelle approche épidémiologique de la maladie [1]. L'analyse du polymorphisme de taille des fragments de restriction du bacille (*restriction-fragment-length polymorphism*, RFLP) se substitue aux données phénotypiques et permet de différencier des espèces et de « pister » ainsi les circuits épidémiques d'une espèce bacillaire donnée. L'utilisation comme sonde d'un fragment d'ADN particulier, dénommé IS6110, qui est une séquence répétée et spécifique du génome des mycobactéries du complexe *M. tuberculosis*, permet de différencier les souches de *M. tuberculosis*. En effet, l'analyse d'un grand nombre de souches a montré que cette séquence est présente en un nombre de copies variables et à des localisations différentes sur le chromosome. Deux éléments autorisent l'utilisation de cette séquence IS6110 dans un but épidémiologique : d'une part, les transpositions successives de cet élément ont eu pour conséquence de diversifier sa localisation au cours du temps (diversité des souches), d'autre part, l'efficacité de transposition est faible, ce qui entraîne une certaine stabilité du polymorphisme (souche « identique » chez le sujet contaminant et chez le sujet contaminé). La technique utilisée pour détecter le polymorphisme de position de IS6110 consiste donc à cultiver les souches, à extraire l'ADN, à le couper par une enzyme de restriction, puis à détecter les différents fragments contenant une séquence IS6110 à l'aide d'une sonde interne à cette séquence par hybridation des fragments après migration sur gel d'agarose. Le résultat est l'empreinte

génomique (*DNA fingerprint*) de la souche.

La première application de cette technique a été publiée par Hermans *et al.* [2] dans la description d'une microépidémie de tuberculose à la suite de l'injection de produits contaminés par *M. tuberculosis*. La possibilité de typer les bacilles a permis de démontrer la transmission d'infections dans divers hôpitaux, dans des lieux d'hébergement ainsi que l'existence de contaminations dans des laboratoires d'analyse (*m/s n° 11, vol. 9, p. 1279*).

Cette technique a été utilisée récemment pour décrire l'épidémiologie de la tuberculose dans deux villes des États-Unis : San Francisco [3] et New York [4]. Dans les deux études, un diagnostic RFLP a été réalisé dans un nombre élevé de cas (respectivement 473 et 104) ; cela est d'un intérêt particulier car dépasse le cadre usuel des microépidémies. Dans les deux villes, on note une diversité génétique remarquable parmi les isolats de *M. tuberculosis*, suggérant que la majorité des cas de tuberculose active provient de la réactivation d'une infection ancienne (324 souches distinctes sur 473 à San Francisco [68 %] et 77 sur 104 [74 %] à New York).

Par ailleurs, si on définit une « grappe » comme un ensemble de deux patients, ou plus, qui partagent une même empreinte génomique, on peut supposer, vu la diversité des souches, qu'une grappe n'est pas le fruit d'une coïncidence mais le résultat d'une transmission récente. L'étude épidémiologique classique le confirme dans un grand nombre de cas dans les deux villes. Ainsi, au minimum 26 % à 31 % des patients ont été récemment contaminés. Ces

chiffres sont probablement une sous-estimation, car certains patients, dont les bacilles présentent une empreinte génomique isolée, peuvent avoir une infection récente mais contractée hors de la zone géographique étudiée. Ces résultats modifient notablement ce qui était généralement admis aux États-Unis où l'on considérait que 10 % seulement des cas de tuberculose étaient dus à une nouvelle infection [5], tous les autres résultant d'une réactivation de foyers infectieux constitués des années, voire des décennies avant l'épisode actuel.

Les facteurs de risque associés à une transmission récente dans les deux villes sont : être jeune, appartenir à une minorité ethnique (hispanique ou noire), être né aux États-Unis, avoir le SIDA. A New York, une transmission récente est également associée à la séropositivité pour le VIH (*m/s n° 3, vol. 8, p. 288*), à la présence d'une résistance à un ou plusieurs antituberculeux, à un faible revenu.

Près des deux tiers des malades, soit infectés par le VIH, soit sidéens, appartiennent au groupe des patients ayant des souches communes de *M. tuberculosis* ; ainsi, chez ces patients, la tuberculose pourrait être plus souvent due à une nouvelle transmission qu'à la réactivation d'une infection lointaine. Cela est également en faveur d'une plus grande sensibilité de ces sujets à l'infection par le BK : une exposition à des bacilles, même ni intense ni prolongée, entraînerait l'infection (et secondairement surviendrait la maladie tuberculeuse). Autre fait remarquable, un seul patient dont le frottis est positif à l'examen direct et reste positif parce que non ou mal

