

**MALADIES D'ORIGINE INFECTIEUSE**

Guide d'utilisation  
des données de génotypage  
des souches de  
*Mycobacterium tuberculosis*  
à des fins de surveillance  
et de vigie sanitaire



Avril 2019

## RÉALISATION

Le présent guide a été réalisé par le secteur Prévention et contrôle des maladies infectieuses  
Direction régionale de santé publique  
Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

## RÉDACTION DU GUIDE

Paul Rivest  
médecin-conseil  
Direction régionale de santé publique  
Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

## SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGE

Mélanie Léger, agente administrative  
Direction générale adjointe de la protection de la santé publique  
Ministère de la Santé et des Services sociaux

## POUR TOUT RENSEIGNEMENT OU COMMENTAIRE SUR LE CONTENU DU DOCUMENT, S'ADRESSER À :

Paul Rivest  
Direction régionale de santé publique  
Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal  
Courriel : paul.rivest.ccsmtl@ssss.gouv.qc.ca

## ÉDITION

La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux

Le présent document s'adresse spécifiquement aux intervenants du réseau québécois de la santé et des services sociaux et n'est accessible qu'en version électronique à l'adresse :

**[www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca) section Publications.**

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal  
Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019  
Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISBN : 978-2-550-83867-8 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction de ce document ou son utilisation à des fins personnelles, d'étude privée ou de recherche scientifique, mais non commerciales, sont permises à condition d'en mentionner la source.

## Remerciements

L'auteur tient à remercier madame Céline Signor et Docteur David Kaiser pour les travaux préliminaires qui ont guidé la rédaction de ce guide. Madame Signor et Docteur Kaiser ont réfléchi sur l'utilisation du génotypage des souches de *Mycobacterium tuberculosis* à des fins de surveillance et de vigie, la première lors de son stage de fin de maîtrise en santé publique, option surveillance épidémiologique de l'Université de Montréal et le deuxième lors d'un stage au cours de sa résidence pour l'obtention de sa spécialité en santé publique et médecine préventive à l'Université McGill.



## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. But du guide .....                                                                                      | 1  |
| 2. Rôle du génotypage dans la prévention et le contrôle de la tuberculose .....                            | 1  |
| 3. Historique du génotypage des souches de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....                         | 1  |
| 4. Saisie des données de génotypage au fichier des maladies à déclaration obligatoire (fichier MADO) ..... | 5  |
| 5. Conservation des résultats de génotypage .....                                                          | 7  |
| 6. Exploitation des données de génotypage .....                                                            | 10 |
| 6.1. Définitions .....                                                                                     | 10 |
| 6.2. Investigation d'un agrégat génétique .....                                                            | 11 |
| 6.3. Extension de la recherche de contacts .....                                                           | 14 |
| 6.4. Investigation d'une éclosion .....                                                                    | 14 |
| 6.5. Évaluation des programmes de contrôle de la tuberculose .....                                         | 15 |
| 6.6. Limitations .....                                                                                     | 16 |
| 6.7. Défis .....                                                                                           | 16 |
| 6.8. Enjeux technologiques et opérationnels .....                                                          | 17 |
| 7. Bibliographie .....                                                                                     | 18 |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Exemple de résultats de génotypage de souches de <i>M. tuberculosis</i> par la méthode RFLP ..... | 2  |
| Figure 2 : Exemple de rapport dénominalisé de génotypage par RFLP .....                                      | 3  |
| Figure 3 : Exemple de fichier Excel de résultats de génotypage .....                                         | 4  |
| Figure 4 : Exemple de rapport de génotypage par MIRU .....                                                   | 5  |
| Figure 5 : Exemple de profils MIRU et façons de les saisir au fichier MADO .....                             | 6  |
| Figure 6 : Fichier fictif du 2015 02 02.....                                                                 | 7  |
| Figure 7 : Fichier fictif du 2015 06 01.....                                                                 | 8  |
| Figure 8 : Fichier cumulatif au 2015 06 01.....                                                              | 8  |
| Figure 9 : Fichier cumulatif modifié pour identifier les agrégats.....                                       | 9  |
| Figure 10 : Liste fictive d'agrégats .....                                                                   | 10 |
| Figure 11 : Priorisation des enquêtes d'agrégat* .....                                                       | 12 |
| Figure 12 : Algorithme décisionnel pour la gestion des agrégats* .....                                       | 13 |

## 1. But du guide

Ce guide vise à aider les professionnels de la santé publique à exploiter les données du génotypage des souches de *Mycobacterium tuberculosis* à des fins de surveillance et de vigie sanitaire.

## 2. Rôle du génotypage dans la prévention et le contrôle de la tuberculose

Les résultats de génotypage combinés à la découverte de liens épidémiologiques lors des enquêtes épidémiologiques visent à identifier des chaînes de transmission et à prendre les mesures nécessaires pour enrayer cette transmission.

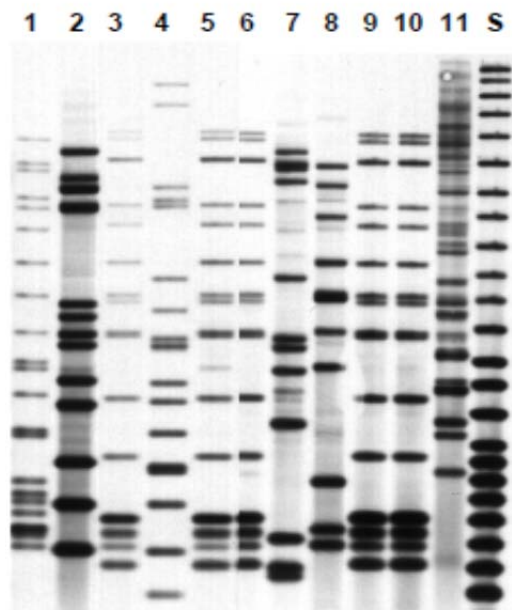
Les rôles possibles du génotypage sont les suivants :

- permettre de découvrir des liens épidémiologiques inconnus;
- identifier des sites de transmission inconnus;
- invalider des liens épidémiologiques possibles;
- identifier des diagnostics erronés de tuberculose basés sur des cultures faussement positives par contamination;
- distinguer lors d'un deuxième épisode de tuberculose une réinfection par une souche exogène d'une réactivation d'une souche endogène;
- évaluer la proportion de transmission récente parmi l'ensemble des cas déclarés de tuberculose;
- créer une banque québécoise de tous les génotypes identifiés.

## 3. Historique du génotypage des souches de *Mycobacterium tuberculosis*

À la fin des années 1990, le typage des souches de *Mycobacterium tuberculosis* par la méthode de polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) a commencé à être utilisé par les Directions régionales de santé publique (DRSP). L'analyse permettait de déterminer les profils de distribution des bandes d'IS6110 et de les comparer ([figure 1](#)).

Figure 1 : Exemple de résultats de génotypage de souches de *M. tuberculosis* par la méthode RFLP



Note : On peut voir que les souches représentées par les lignes 3, 5, 6, 9 et 10 ont des profils identiques.

Le typage par RFLP de souches isolées était demandé pour confirmer la possible transmission entre des cas de tuberculose lorsque ceux-ci étaient épidémiologiquement reliés. La demande était acheminée au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ), et le génotypage effectué au Centre national de référence en mycobactériologie (CNRM) du Laboratoire national de microbiologie (LNM) à Winnipeg. Le rapport transmis par le LSPQ ([figure 2](#)) mentionnait le nombre total de bandes et le nombre de bandes identiques. Le rapport pouvait conclure à la concordance parfaite des bandes et à l'exacte similarité des souches étudiées. Dans le cas contraire, le rapport mentionnait le nombre de bandes différentes et arrivait à la conclusion que l'on était en présence de souches différentes.



Figure 2 : Exemple de rapport dénominalisé de génotypage par RFLP

**LABORATOIRE DE  
SANTÉ  
PUBLIQUE DU  
QUÉBEC**

**Résultats de laboratoire**

---

DESTINATAIRE:

DATE : 7 juin 1999

OBJET: **Typage d'ADN de souches de *M. tuberculosis* par la méthode de polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP)**

---

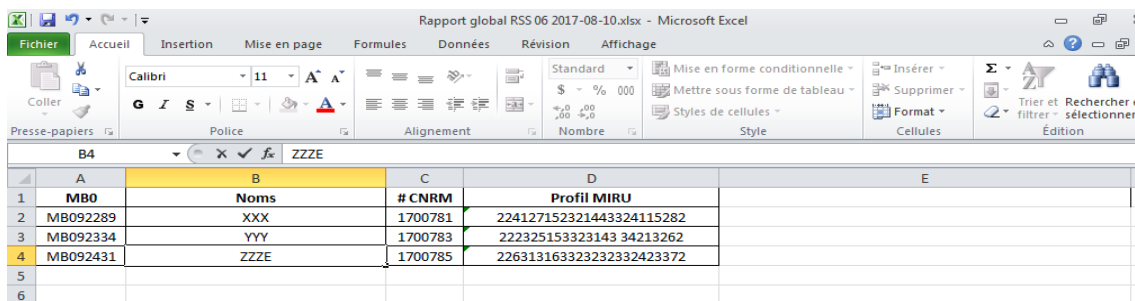
Le typage par RFLP a été effectué au Centre national de référence pour la tuberculose, Laboratoire de lutte contre la maladie à Winnipeg. Cette analyse permet de déterminer les profils de distribution des bandes d'IS6110 des souches et de les comparer. Le résultat de la comparaison des profils des souches étudiées à votre demande est le suivant :

| N° de référence                     | N° de labo.                   | Nom | Résultats :<br>Comparaison des profils                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 98A427086<br>98A451473              | MB52251<br>MB52949            |     | -Isolates produced different fingerprint patterns- : les 2 souches ont des profils RFLP différents                                                                                              |
| 97A387343<br>98A418288<br>98A412518 | MB51522<br>MB51837<br>MB51620 |     | -MB51522 produced a different pattern; MB51837 and MB51620 produced identical fingerprinting patterns- : MB51522 a un profil différent des 2 autres souches qui, elles, ont un profil identique |
| 98A418299<br>98A410506              | MB51791<br>MB51868            |     | -Isolates produced identical fingerprint patterns- : les 2 souches ont un profil RFLP identique                                                                                                 |

Par la suite, au début des années 2000, la méthode MIRU-VNTR (*Mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeats*) a remplacé l'analyse par RFLP de la distribution des bandes d'IS6110. Cette nouvelle méthode requiert l'analyse de plusieurs fragments séquentiels invariants d'un gène (loci) d'unités mycobactériennes répétitives intercalées. Cette technique de typage moléculaire (ou génotypage) repose sur l'amplification en chaîne par polymérase (en anglais, *polymerase chain reaction* [PCR]) de séquences répétitives retrouvées à des loci spécifiques du génome de *M. tuberculosis*, et le calcul de leur nombre et de leur taille. Le nombre de loci analysés peut varier, généralement entre 12 et 24 loci, ce qui permet l'obtention d'un code en caractères alphanumériques (chiffre, lettre et espace). Chaque caractère correspond au nombre de répétitions des séquences spécifiques : de 1 à 9 et de a à w quand le nombre de répétitions est supérieur à 10. Au début, la méthode utilisait 12 loci, mais maintenant, la méthode standard analyse 24 loci indépendants, ce qui fournit un code de 24 caractères pour chaque souche isolée (p. ex. : 223325143322242334223352; 264225223533245273243a61 ou encore 224334654323433534422\_73). Le résultat est donc un code de 24 chiffres qui peut être facilement intégré à un fichier informatique, ce qui rend la comparaison de souches relativement simple. Quelle que soit la méthode, le génotypage se fait à la demande des DRSP lorsqu'un lien épidémiologique fait soupçonner une transmission possible entre des cas.

En janvier 2012, le LSPQ a commencé à faire le génotypage de toutes les souches de *M. tuberculosis* isolées au Québec dans les laboratoires des centres hospitaliers qui effectuent ce genre d'analyse. Le génotypage universel qui se poursuit depuis s'appuie sur la méthode MIRU-VNTR. Le CNRM du LNM à Winnipeg se charge d'effectuer le génotypage. Les résultats sont acheminés par le LNM au LSPQ qui communique par la suite ces résultats aux DRSP six fois par année (lorsque c'est nécessaire) sous forme de fichier Excel ([figure 3](#)). Le fichier contient le numéro de référence du LSPQ (MBO123456 et, plus récemment, L12345678), le nom du cas, le numéro de référence du CNRM et finalement le profil MIRU. Chaque DRSP ne reçoit que les résultats associés aux cas qui lui sont déclarés sur son territoire.

Figure 3 : Exemple de fichier Excel de résultats de génotypage



|   | A        | B    | C       | D                        | E |
|---|----------|------|---------|--------------------------|---|
| 1 | MB0      | Noms | # CNRM  | Profil MIRU              |   |
| 2 | MB092289 | XXX  | 1700781 | 224127152321443324115282 |   |
| 3 | MB092334 | YYY  | 1700783 | 222325153323143 34213262 |   |
| 4 | MB092431 | ZZZE | 1700785 | 22631316332323232423372  |   |
| 5 |          |      |         |                          |   |
| 6 |          |      |         |                          |   |

Lorsqu'une ou plus d'une DRSP demandent au LSPQ de vérifier si deux cas ou plus peuvent être causés par une même souche, ce dernier produit alors un rapport particulier, comme celui présenté à la [figure 4](#), qui permet aux régions touchées de confirmer ou d'infirmer que les cas sont causés par une même souche.

Figure 4 : Exemple de rapport de génotypage par MIRU

**DESTINATAIRE :** Direction régionale de santé publique de Montréal

**DATE :** 2017-07-25

**OBJET :** Génotypage de souches de *M. tuberculosis* par MIRU-VNTR

Le génotypage basé sur les analyses MIRU-VNTR (*Mycobacteria Interspersed Repetitive Unit-Variable Number Tandem Repeats*) a été effectué au Centre national de référence en mycobactériologie à Winnipeg. Cette analyse PCR permet de déterminer le nombre et la taille de séquences répétées en tandem d'éléments génétiques appelés unités répétitives dispersées mycobactériennes dans 24 régions indépendantes. La taille des amplicons permet d'assigner à une souche un résultat, sous la forme d'une série de 24 chiffres, correspondant au nombre d'unités répétées à chaque locus.

| N° du LSPQ | N° du CNRM | Patient          | Profil MIRU              |
|------------|------------|------------------|--------------------------|
| MB092861   | 1700905    | Cas no 1, RSS 06 | 223325173533445544423382 |
| MB083614   | 1400413    | Cas no 2, RSS 06 |                          |
| MB083365   | 1400317    | Cas no 3, RSS 06 |                          |
| MB086439   | 1500847    | Cas no 4, RSS 06 |                          |
| MB084100   | 1400661    | Cas no 1, RSS 05 |                          |

**Commentaires.** Ces isolats de votre région présentent un profil MIRU identique entre elles ainsi qu'avec un isolat de la RSS 05, ce profil a été aussi retrouvé ailleurs au Canada (QC, AB, BC, MB et NS).

Plus récemment, le séquençage du génome entier des mycobactéries isolées dans des situations d'éclosion a permis la différenciation des souches impliquées, différenciation qui n'aurait pu être faite avec le génotypage actuel limité à 24 loci. On peut penser que, dans quelques années, l'analyse du génome entier remplacera le génotypage actuel limité à 24 loci.

#### 4. Saisie des données de génotypage au fichier des maladies à déclaration obligatoire (fichier MADO)

Depuis les modifications des écrans MADO en décembre 2012, il est désormais possible de saisir les résultats du génotypage ([figure 5](#)). Au 4<sup>e</sup> écran du fichier MADO, les données peuvent être saisies avec les items 849 – Résultat du génotypage (réponse = 1 si un résultat MIRU est disponible; réponse = 2 si un résultat n'est pas disponible) et 855 – MIRU.

Figure 5 : Exemple de profils MIRU et façons de les saisir au fichier MADO

| N° du LSPQ | N° du CNRM | Nom, prénom du patient | Profil MIRU                  | Résultat à saisir au fichier MADO |
|------------|------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| MB079486   | 1201012    | Nom, Prénom            | 224325154323233534422673     | 224325154323233534422673          |
| MB082456   | 1300457    | Nom, Prénom            | 234325154423233534422a73     | 234325154423233534422a73          |
| MB085241   | 1401021    | Nom, Prénom            | 224325154323233534422(2/4)73 | 224325154323233534422*73          |
| MB085319   | 1401084    | Nom, Prénom            | 224334654323433534422 73     | 224334654323433534422_73          |
| MB085319   | 1701084    | Nom, Prénom            | 224334654323433534422X73     | 224334654323433534422X73          |

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le résultat du génotypage se présente sous la forme d'une série de 24 caractères correspondant aux 24 loci : il est généralement numérique (de 0 à 9), mais peut également être alphanumérique. Lorsque le nombre de répétitions pour un seul locus est plus grand que 9, une lettre est utilisée (de a à w, a pour 10, b pour 11, c pour 12, etc.). En cas d'ambiguïté sur le nombre de répétitions pour un locus, deux chiffres séparés par une barre oblique et mis entre parenthèses sont inscrits. En l'absence d'amplification pour un locus, avant 2017, une espace était laissée entre le locus précédent et le locus subséquent. Depuis 2017, un X est plutôt inscrit pour qu'il n'y ait pas de confusion. Pour éviter les erreurs de retranscription, le personnel de la saisie devrait effectuer un « copier-coller » au lieu de retranscrire les caractères.

Dans la [figure 5](#), des exemples de résultats sont fournis. Les deux premiers chiffres du numéro du CNRM indiquent l'année où la souche a été génotypée au LNM. La souche MB079486 génotypée en 2012 indique un profil MIRU typique de 24 chiffres. Pour la souche MB082456, la lettre **a** au niveau du 22<sup>e</sup> locus correspond au chiffre 10. Pour ce cas, la lettre **a** doit être inscrite comme telle à la 22<sup>e</sup> position de l'item 855 du fichier MADO. La souche MB085241 indique une ambiguïté au niveau du 22<sup>e</sup> locus correspondant au chiffre 2 ou 4 : un astérisque (\*) doit alors être inscrit au fichier MADO. La souche MB085319 présente une espace au niveau du 22<sup>e</sup> locus, ce qui correspond à une absence d'amplification pour ce locus : il est préférable de saisir une barre de soulignement (224334654323433534422\_73) pour s'assurer qu'il n'y aura pas que 23 caractères saisis, mais bien 24. Sur les rapports plus récents, cette espace a été remplacée par un X.

## 5. Conservation des résultats de génotypage

Au niveau régional, chaque DRSP peut conserver ses résultats de génotypage en constituant, à partir d'un premier fichier Excel transmis par le LSPQ ([figure 6](#)) alimenté par la suite par les fichiers Excel transmis périodiquement ([figure 7](#)), un fichier maître ([figure 8](#)).

Figure 6 : Fichier fictif du 2015 02 02

|   | A        | B       | C       | D                        | E | F | G | H | I |
|---|----------|---------|---------|--------------------------|---|---|---|---|---|
| 1 | MB0      | Noms    | # CNRM  | Profil MIRU              |   |   |   |   |   |
| 2 | MB085311 | Cas # 1 | 1401751 | 225313153322232132423362 |   |   |   |   |   |
| 3 | MB085312 | Cas # 2 | 1401752 | 223215153324243334223352 |   |   |   |   |   |
| 4 | MB085454 | Cas # 3 | 1500052 | 264225323533245263243461 |   |   |   |   |   |
| 5 | MB085457 | Cas # 4 | 1500053 | 124326143224343224123272 |   |   |   |   |   |
| 6 | MB085503 | Cas # 5 | 1500054 | 223422153322242423223352 |   |   |   |   |   |
| 7 | MB085558 | Cas # 6 | 1500057 | 223425153422232224223352 |   |   |   |   |   |

Figure 7 : Fichier fictif du 2015 06 01

|    | A        | B       | C       | D                        | E | F | G | H | I |
|----|----------|---------|---------|--------------------------|---|---|---|---|---|
| 1  | MB0      | Noms    | # CNRM  | Profil MIRU              |   |   |   |   |   |
| 2  | MB086205 | Cas# 7  | 1500714 | 22432515332303444423581  |   |   |   |   |   |
| 3  | MB086211 | Cas# 8  | 1500738 | 223226153121242524223552 |   |   |   |   |   |
| 4  | MB086223 | Cas# 9  | 1500739 | 223425153422232224223352 |   |   |   |   |   |
| 5  | MB086225 | Cas# 10 | 1500740 | 224226153421323224115262 |   |   |   |   |   |
| 6  | MB086294 | Cas# 11 | 1500773 | 225313153323232432413362 |   |   |   |   |   |
| 7  | MB086320 | Cas# 12 | 1500774 | 224325143325234534423473 |   |   |   |   |   |
| 8  | MB086336 | Cas# 13 | 1500776 | 333425153222541444223322 |   |   |   |   |   |
| 9  | MB086340 | Cas# 14 | 1500797 | 223325123222232224223442 |   |   |   |   |   |
| 10 | MB086400 | Cas# 15 | 1500800 | 233325153324341544223392 |   |   |   |   |   |
| 11 | MB086423 | Cas# 16 | 1500846 | 224325143325234534423473 |   |   |   |   |   |

Figure 8 : Fichier cumulatif au 2015 06 01

|    | A        | B       | C       | D                        | E | F | G | H | I |
|----|----------|---------|---------|--------------------------|---|---|---|---|---|
| 1  | MB0      | Noms    | # CNRM  | Profil MIRU              |   |   |   |   |   |
| 2  | MB085311 | Cas # 1 | 1401751 | 225313153322232132423362 |   |   |   |   |   |
| 3  | MB085312 | Cas # 2 | 1401752 | 22321515332424333422352  |   |   |   |   |   |
| 4  | MB085454 | Cas # 3 | 1500052 | 264225323533245263243461 |   |   |   |   |   |
| 5  | MB085457 | Cas # 4 | 1500053 | 124326143224343224123272 |   |   |   |   |   |
| 6  | MB085503 | Cas # 5 | 1500054 | 223422153322242423223352 |   |   |   |   |   |
| 7  | MB085558 | Cas # 6 | 1500057 | 223425153422232224223352 |   |   |   |   |   |
| 8  | MB086205 | Cas# 7  | 1500714 | 22432515332303444423581  |   |   |   |   |   |
| 9  | MB086211 | Cas# 8  | 1500738 | 223226153121242524223552 |   |   |   |   |   |
| 10 | MB086223 | Cas# 9  | 1500739 | 223425153422232224223352 |   |   |   |   |   |
| 11 | MB086225 | Cas# 10 | 1500740 | 224226153421323224115262 |   |   |   |   |   |
| 12 | MB086294 | Cas# 11 | 1500773 | 225313153323232432413362 |   |   |   |   |   |
| 13 | MB086320 | Cas# 12 | 1500774 | 224325143325234534423473 |   |   |   |   |   |
| 14 | MB086336 | Cas# 13 | 1500776 | 333425153222541444223322 |   |   |   |   |   |
| 15 | MB086340 | Cas# 14 | 1500797 | 223325123222232224223442 |   |   |   |   |   |
| 16 | MB086400 | Cas# 15 | 1500800 | 233325153324341544223392 |   |   |   |   |   |
| 17 | MB086423 | Cas# 16 | 1500846 | 224325143325234534423473 |   |   |   |   |   |



Par la suite, des opérations simples sur le fichier maître (comme un tri par ordre ascendant sur la colonne Profil MIRU) permettent d'identifier les cas qui partagent le même génotype ([figure 9](#)) et de finalement constituer une liste d'agrégats ([figure 10](#)).

Figure 9 : Fichier cumulatif modifié pour identifier les agrégats

|    | A        | B       | C       | D                        | E   | F | G | H | I |
|----|----------|---------|---------|--------------------------|-----|---|---|---|---|
|    | MB0      | Noms    | # CNRM  | Profil MIRU              |     |   |   |   |   |
| 1  | MB085457 | Cas # 4 | 1500053 | 124326143224343224123272 |     |   |   |   |   |
| 2  | MB085312 | Cas # 2 | 1401752 | 223215153324243334223a52 | Non |   |   |   |   |
| 3  | MB086211 | Cas# 8  | 1500738 | 223226153121242524223552 | Non |   |   |   |   |
| 4  | MB086340 | Cas# 14 | 1500797 | 22332512322232224223442  | Non |   |   |   |   |
| 5  | MB085503 | Cas # 5 | 1500054 | 223422153322242423223352 | Non |   |   |   |   |
| 6  | MB085558 | Cas # 6 | 1500057 | 223425153422232224223352 | Non |   |   |   |   |
| 7  | MB086223 | Cas# 9  | 1500739 | 223425153422232224223352 | Oui |   |   |   |   |
| 8  | MB086225 | Cas# 10 | 1500740 | 224226153421323224115262 | Non |   |   |   |   |
| 9  | MB086320 | Cas# 12 | 1500774 | 224325143325234534423473 | Non |   |   |   |   |
| 10 | MB086423 | Cas# 16 | 1500846 | 224325143325234534423473 | Oui |   |   |   |   |
| 11 | MB086205 | Cas# 7  | 1500714 | 22432515332303444423581  | Non |   |   |   |   |
| 12 | MB085311 | Cas # 1 | 1401751 | 225313153322232132423362 | Non |   |   |   |   |
| 13 | MB086294 | Cas# 11 | 1500773 | 225313153323232432413362 | Non |   |   |   |   |
| 14 | MB086400 | Cas# 15 | 1500800 | 233325153324341544223392 | Non |   |   |   |   |
| 15 | MB085454 | Cas # 3 | 1500052 | 264225323533245263243461 | Non |   |   |   |   |
| 16 | MB086336 | Cas# 13 | 1500776 | 333425153222541444223322 | Non |   |   |   |   |

Figure 10 : Liste fictive d'agrégats

|   | A          | B        | C        | D       | E                        | F | G |
|---|------------|----------|----------|---------|--------------------------|---|---|
|   | Agrégat no | MB0      | Noms     | # CNRM  | Profil MIRU              |   |   |
| 3 | 1          | MB085558 | Cas # 6  | 1500057 | 22342515342223224223352  |   |   |
| 4 |            | MB086223 | Cas # 9  | 1500739 | 22342515342223224223352  |   |   |
| 6 | 2          | MB086320 | Cas # 12 | 1500774 | 224325143325234534423473 |   |   |
| 7 |            | MB086423 | Cas # 16 | 1500846 | 224325143325234534423473 |   |   |

## 6. Exploitation des données de génotypage

### 6.1. Définitions

**Agrégat épidémiologique** : deux personnes ou plus qui partagent un lien épidémiologique. Le génotypage sert à confirmer la chaîne de transmission. Un génotype différent infirmera la chaîne de transmission.

**Agrégat génétique** : deux personnes ou plus qui partagent le même génotype à 24 loci. Un lien épidémiologique est nécessaire pour confirmer la transmission récente à l'intérieur d'un agrégat génétique.

**Agrégat génétique confirmé par lien épidémiologique** : deux personnes ou plus qui partagent le même génotype à 24 loci et entre lesquelles un lien épidémiologique a été identifié.

**Lien épidémiologique connu** :

- un cas est identifié comme contact d'un autre cas au moment où un des deux cas était contagieux; **ou**
- les deux cas ont fréquenté un même lieu au moment où un des deux cas était contagieux.



### Lien épidémiologique possible :

- les deux cas ont fréquenté un même lieu approximativement au même moment, mais les informations sur la période de contagiosité ou la période de fréquentation des lieux ne sont pas assez précises pour parler de lien épidémiologique connu; **ou**
- les deux cas vivent dans le même voisinage; **ou**
- les deux cas fréquentent le même voisinage et partagent des caractéristiques sociales semblables qui augmentent les risques de transmission; **ou**
- un cas est identifié comme contact d'un autre cas, mais les deux cas présentent une tuberculose extra-pulmonaire; **ou**
- deux cas fréquentent le même voisinage et présentent une tuberculose extra-pulmonaire.

## 6.2. Investigation d'un agrégat génétique

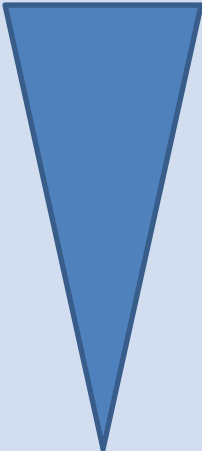
Les agrégats génétiques nouvellement identifiés ne sont pas tous synonymes de transmission récente. La décision d'investiguer un agrégat lorsque la possibilité d'obtenir de nouvelles informations est faible peut représenter une somme de travail assez importante et une mauvaise utilisation de ressources. Lorsqu'un nouvel agrégat a été identifié, il se peut que l'information recueillie lors des enquêtes épidémiologiques initiales ne révèle pas de liens épidémiologiques entre les cas. Il suffit alors de s'assurer que les mesures de contrôle habituelles ont été prises, c'est-à-dire que les cas ont complété leur traitement et que la prise en charge des personnes exposées s'est faite de façon adéquate. La décision de ne pas investiguer un nouvel agrégat pourrait être reconsidérée si d'autres cas s'ajoutent ultérieurement à l'agrégat.

Un agrégat nouvellement identifié contient habituellement deux cas. Une façon d'optimiser l'utilisation de ressources est de limiter l'investigation aux agrégats qui contiennent au moins trois cas et pour lesquels le temps écoulé entre les cas reliés est de moins de deux ans. La décision d'investiguer un agrégat dépend également de la présence dans l'agrégat de personnes qu'on dit à « haut risque » parce qu'elles :

- présentent une contagiosité importante (p. ex. : toux importante avec frottis des expectorations fortement positif et présence de cavités sur la radiographie pulmonaire); **ou**
- partagent une plus grande vulnérabilité (p.ex. : infection par le VIH ou autres immunosuppressions, enfant < 5 ans) ou risquent une transmission facilitée à l'intérieur d'un groupe auquel elles appartiennent (p. ex. : détenus, résidents d'établissements pour personnes âgées, itinérants, patients psychiatriques, patients avec dépendances, etc.); **ou**
- relèvent d'une souche résistante.

Les enquêtes d'agrégat doivent être priorisées selon le type de risque et les liens épidémiologiques, comme le montre la figure suivante.

Figure 11 : Priorisation des enquêtes d'agrégat\*

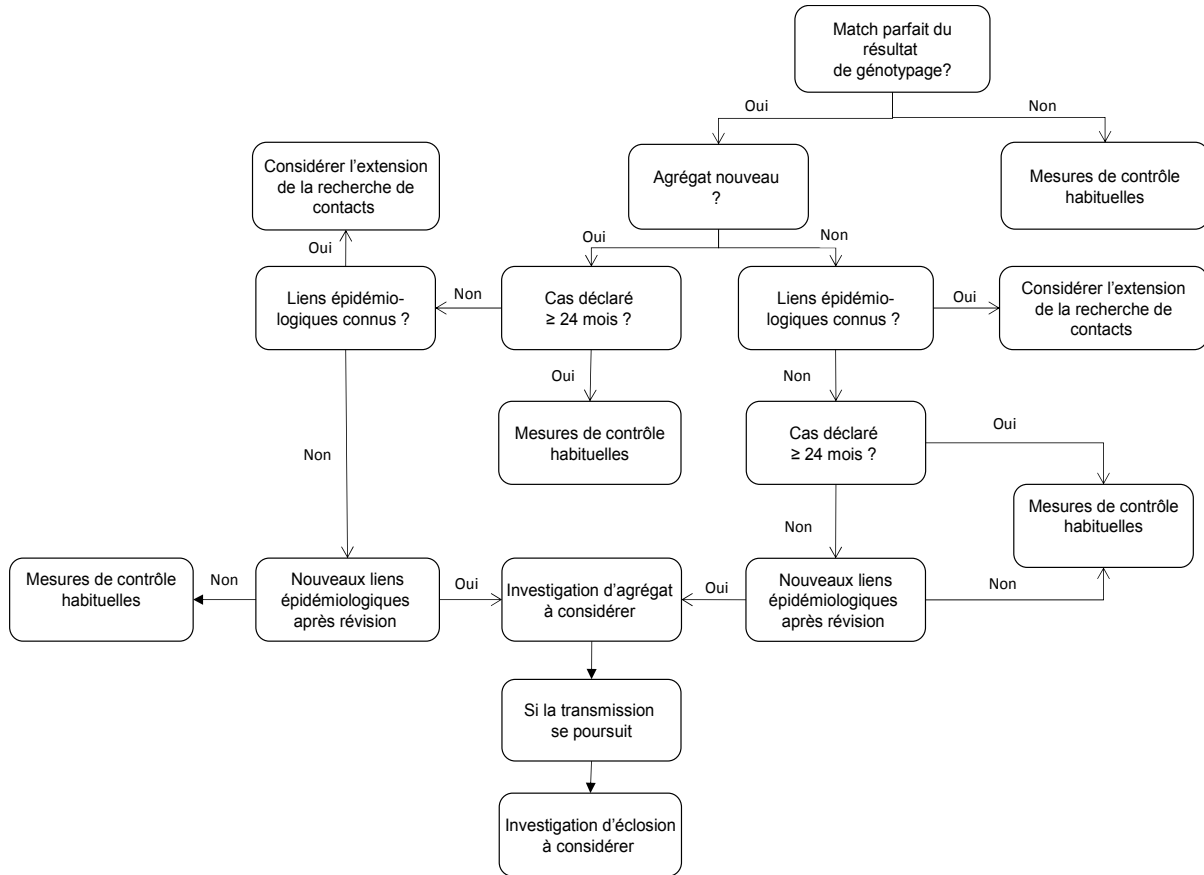
| Priorité (élevée à faible)                                                        | Type d'agrégat                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|  | ≥ 3 cas à haut risque avec liens épidémiologiques possibles |
|                                                                                   | ≥ 3 cas à bas risque avec liens épidémiologiques possibles  |
|                                                                                   | ≥ 3 cas à haut risque sans liens épidémiologiques possibles |
|                                                                                   | ≥ 3 cas à bas risque sans liens épidémiologiques possibles  |

\*Adapté de : National TB Controllers Association / CDC Advisory Group on Tuberculosis Genotyping. *Guide to the Application of Genotyping to Tuberculosis Prevention and Control*. Atlanta, GA: U.S Department of Health and Human Services, CDC;2004.

Le but d'investiguer un agrégat génétique est de découvrir des liens épidémiologiques qui n'avaient pas été identifiés lors des enquêtes initiales, de confirmer la chaîne de transmission récente et éventuellement de prendre des mesures de contrôle nécessaires.

Le logigramme suivant présente les étapes nécessaires à la gestion des agrégats.

Figure 12 : Algorithme décisionnel pour la gestion des agrégats \*



\*Adapté de: National TB Controllers Association / CDC Advisory Group on Tuberculosis Genotyping. *Guide to the Application of Genotyping to Tuberculosis Prevention and Control*. Atlanta, GA: U.S Department of Health and Human Services, CDC;2004.

Une des étapes initiales est de réviser les informations déjà recueillies lors de l'enquête épidémiologique initiale et de vérifier si les membres de l'agrégat peuvent être reliés entre eux. Si, à partir des informations déjà recueillies, des liens épidémiologiques entre les membres de l'agrégat sont établis, que la chaîne de transmission entre le cas source et le ou les cas secondaires est établie et que le ou les lieux de transmission sont identifiés, de nouvelles entrevues avec les membres de l'agrégat ne sont pas nécessaires. On peut alors envisager l'extension de la recherche de contacts, s'il y a lieu.

Au contraire, si les informations initiales ne permettent pas d'identifier des liens épidémiologiques clairs, des entrevues additionnelles avec les cas peuvent être envisagées. Les informations à recueillir pour comprendre la chaîne de transmission ont souvent trait aux caractéristiques médico-sociales des cas (itinérance, consommation de drogues, alcoolisme, pauvreté, prostitution, maladies psychiatriques), aux comportements, aux endroits fréquentés pour le travail ou pour les loisirs, aux lieux de culte, aux établissements scolaires, aux ressources pour sans-abri, etc. L'abus de substances et l'itinérance sont les deux facteurs les plus souvent associés aux agrégats qui se prolongent et qui comportent plus de deux cas. La période visée par cette nouvelle investigation dépasse en général celle déterminée pour l'investigation des contacts, cette dernière étant limitée à la période de contagiosité du cas-index. En général, les questions sur les activités et les lieux fréquentés doivent couvrir une

période de deux ans précédant le diagnostic pour que la chaîne de transmission puisse vraiment être identifiée. Les informations recueillies lors des premières entrevues peuvent guider les entrevues subséquentes. Si les enquêtes épidémiologiques initiales et de nouvelles entrevues auprès des cas-index ne permettent pas d'identifier des liens épidémiologiques clairs, la démarche peut s'arrêter là : il n'y a alors pas lieu d'entreprendre d'autres actions.

Si les enquêtes épidémiologiques initiales et de nouvelles entrevues auprès des cas-index permettent d'identifier des liens épidémiologiques clairs, l'équipe de santé publique doit décider si les patients appartenant à l'agrégat représentent une éclosion et si cette éclosion nécessite des actions spécifiques. L'équipe peut conclure qu'une éclosion n'est plus en cours et peut alors considérer comme seule mesure suffisante l'extension de la recherche de contacts parmi des personnes qui partagent les mêmes liens épidémiologiques que les cas qui font partie de l'agrégat.

### 6.3. Extension de la recherche de contacts

Le but d'étendre la recherche de contacts est de s'assurer que toutes les personnes exposées de façon significative ont été identifiées, évaluées et traitées adéquatement. Le but de la recherche étendue est le même que celui de la recherche initiale de contacts. Cependant, elle peut impliquer plus de ressources si le nombre de contacts identifiés ultérieurement est plus élevé que celui évalué au départ.

La première étape consiste à s'assurer que les contacts les plus exposés identifiés lors des démarches initiales ont été évalués et que le traitement préventif a été offert à ceux chez qui on a diagnostiqué l'infection tuberculeuse latente. Il faut aussi s'assurer que les patients qui ont commencé le traitement vont le terminer. La deuxième étape vise à identifier, à dépister et à offrir le traitement préventif aux contacts moins exposés qui n'avaient pas été évalués lors des démarches initiales.

### 6.4. Investigation d'une éclosion

Il n'existe pas de critère précis pour déterminer le moment où un agrégat génétique confirmé par lien épidémiologique devient une éclosion. Trois critères peuvent cependant aider à déterminer si une situation correspond à une éclosion :

- o **Le nombre de cas observé dépasse le nombre de cas attendu.**

Bien que ce critère corresponde à une définition assez standard en épidémiologie, son utilisation est souvent difficile à envisager pour la tuberculose. Le nombre de cas attendu dans un milieu particulier est souvent difficile à déterminer ou non disponible. Le critère du nombre de cas attendu sera plus facile à utiliser lorsqu'il est appliqué à des sous-populations qui partagent les mêmes caractéristiques démographiques ou les mêmes expositions. Par exemple, deux enfants souffrant d'une tuberculose pulmonaire qui fréquentent une même école et qui n'avaient pas été identifiés dans la recherche de contacts, répondent au critère du nombre de cas observé qui dépasse le nombre attendu puisqu'on s'attend à ce que ce nombre soit zéro dans ces circonstances. À l'inverse, le cas de deux itinérants ayant eu un diagnostic de tuberculose à l'intérieur d'une période de deux ans n'est pas une situation inhabituelle qui répondrait nécessairement à l'idée d'une éclosion.

- o **La transmission de la tuberculose continue malgré les efforts habituels de prise en charge du cas-index et des personnes exposées.**

Deux travailleurs dans un même lieu de travail souffrant d'une tuberculose diagnostiquée à quelques mois d'intervalle ne seront probablement pas suffisants pour parler d'éclosion. Si la prise en charge des cas-index et l'évaluation des contacts exposés se sont faites adéquatement, il y aura peu à ajouter comme intervention. Un troisième cas avec le même géotype survenant parmi les travailleurs quelques semaines après la dernière intervention, amènera peut-être à conclure à une transmission continue malgré des interventions adéquates lors de la déclaration des deux premiers cas.

- o **La recherche de contacts requiert des ressources beaucoup plus importantes que celles habituellement consenties à l'exercice.**

Lorsqu'une recherche étendue de contacts dépasse les capacités d'intervention d'une direction régionale de santé publique ou nécessite une intervention suprarégionale, la décision de parler d'une éclosion est justifiée et impliquera peut-être l'ajout de ressources pour soutenir l'action sur le terrain.

Le but recherché lors de l'investigation d'une éclosion est d'enrayer la transmission. Pour cela, il faut identifier et traiter tous les individus souffrant de tuberculose active et tous les individus ayant une infection tuberculeuse latente. Il est important de s'assurer que les traitements soient complétés pour que l'éclosion cesse.

Même si elle a des similitudes avec la recherche de contacts, l'investigation d'une éclosion comporte certaines différences. Dans la recherche de contacts, l'importance est mise sur l'identification, par le cas-index, des personnes qu'il a exposées lors d'activités partagées. Lors de l'investigation d'éclosion, l'importance est mise sur les personnes qui ont partagé les mêmes activités ou fréquenté les mêmes lieux que ceux du ou des cas-index. L'exercice d'identification des contacts potentiels risque de créer une liste de contacts beaucoup plus importante que lors d'une recherche usuelle de contacts. Il sera donc important de prioriser, parmi tous les contacts identifiés, les plus susceptibles d'avoir été infectés et ceux qui sont les plus à risque d'évoluer vers une tuberculose active. L'évaluation des contacts exposés peut comprendre la recherche d'infection tuberculeuse latente par dépistage tuberculinique ou utilisation de test de libération de l'interféron- $\gamma$  et le dépistage de cas actifs par radiographie pulmonaire ou analyse d'expectorations. L'important est de briser la chaîne de transmission en identifiant rapidement et en traitant les cas de tuberculose active et les cas d'infection tuberculeuse latente, et en s'assurant qu'ils complètent leur traitement.

## **6.5. Évaluation des programmes de contrôle de la tuberculose**

Le géotypage permet de faire ressortir des liens possibles entre des cas déclarés, en se basant sur l'hypothèse que les souches de tuberculose ayant des géotypes identiques ont récemment dérivé d'un « ancêtre commun », ce qui implique une transmission récente de la mycobactérie entre les cas en question. En corollaire, un cas dont la souche a un géotype unique est considéré comme un cas isolé, causé par la réactivation d'une infection tuberculeuse latente acquise plusieurs années auparavant. Parce qu'une faible proportion des cas résultant d'une transmission récente peut refléter le succès des mesures de contrôle, la connaissance de cette proportion représente un atout de santé publique important. Il faut noter que l'utilisation de cette proportion est souvent possible lorsque le nombre de cas le justifie et, donc, concerne particulièrement les niveaux provincial ou régional ayant un nombre important de cas.

Le géotypage systématique des souches *M. tuberculosis* n'a commencé qu'en 2012. Le nombre de cas liés peut être sous-estimé dans les premières années d'un programme de géotypage universel. Plus la banque de données contiendra une base de données historiques, plus les chances qu'un nouveau cas soit lié avec un cas antérieur seront grandes. La surveillance de la proportion des cas appartenant à un agrégat pourra alors servir, dans les années futures, d'indicateur de succès des mesures de contrôle.

## 6.6. Limitations

L'identification de cas liés par géotypage dépend de l'étendue géographique et temporelle de la base de données et de l'algorithme de classement. Les découpages géographiques arbitraires (p. ex. : régions/provinces/pays) peuvent mener à une sous-estimation du nombre d'agrégats identifiés, en particulier aux extrémités des territoires choisis comme unités d'analyse. La majorité de la transmission active étant locale, l'inclusion d'une vaste étendue géographique peut, par contre, augmenter le nombre des faux-positifs à cause de réactivation ou de souches endémiques.

La résolution du MIRU-24 se rapproche de celle du RFLP. Ni l'une ni l'autre de ces méthodes, cependant, ne représentent une véritable référence absolue (*gold standard*), car elles n'utilisent qu'une portion minuscule du génome du bacille. La capacité limitée du MIRU de discriminer des souches dans un contexte de diversité génomique limitée reste une source potentiellement importante de faux-positifs.

Par ailleurs, les mutations génétiques qui surviennent avec le temps chez une même souche de *M. tuberculosis* sont une source potentielle de faux-négatifs si on se base sur des codes MIRU identiques à l'ensemble des loci pour définir des cas liés. C'est la raison pour laquelle certains auteurs recommandent d'inclure dans un agrégat un cas avec un seul locus différent à la condition qu'un lien épidémiologique connu soit partagé avec le reste de l'agrégat.

La diversité génétique des souches est une considération importante dans le contexte du Québec. La présence d'une souche « fondatrice » au Nunavik, par exemple, pose un problème particulier, car le MIRU-24 n'est pas suffisamment spécifique pour pouvoir distinguer de façon adéquate les souches circulantes, ce qui mène à une proportion d'agrégats très élevée.

## 6.7. Défis

Certains intervenants des DRSP ont soulevé une inquiétude : le géotypage de toutes les souches de tuberculose entraînera-t-il une augmentation de la charge de travail de leurs équipes? Les soucis tournent principalement autour de deux scénarios : un nouveau cas qui s'avère lié par géotypage à un cas antérieur dont le dossier a été fermé depuis plusieurs années; ou bien un cas lié par géotypage à un cas dans une région lointaine sans lien épidémiologique clair. Des démarches interrégionales ont déjà été entreprises, mais cela s'est généralement produit dans le contexte d'une éclosion avec des liens épidémiologiques connus ou possibles. L'application de critères, tels qu'ils ont été décrits antérieurement, permet d'éviter des enquêtes qui peuvent s'avérer inutiles. En général, le géotypage universel peut impliquer des enquêtes additionnelles nécessitant l'engagement d'épidémiologiste de terrain et l'ajout d'infirmières aux enquêtes, mais il favorise l'amélioration des activités de contrôle de la tuberculose.

La production de données non sollicitées par le LSPQ soulève parfois des questionnements éthiques. En fait, certains intervenants en santé publique craignent que l'existence même des données de génotypage implique qu'une action quelconque doive suivre. Cette inquiétude découle de leur évaluation des obligations légales et déontologiques des professionnels en santé publique quant à l'utilisation des données à leur disposition pour protéger et promouvoir la santé de la population. Le réseau de santé publique n'a pas d'obligation à utiliser les données de génotypage sauf si cette utilisation doit conduire ultimement à poser une action de santé publique pertinente. Apprendre à ne « rien faire » avec des résultats provenant du laboratoire est une condition pour ne pas surcharger les équipes régionales. Encore une fois, le développement de balises pour définir quels résultats méritent un suivi vise l'utilisation rationnelle des ressources en regard de l'exploitation des données de génotypage.

## **6.8. Enjeux technologiques et opérationnels**

Le cheminement des souches de tuberculose, depuis leur envoi d'un centre hospitalier vers le LSPQ jusqu'au moment de l'envoi des résultats du LSPQ aux DRSP, représente une limitation certaine du programme de génotypage. Présentement, les échantillons reçus au LSPQ sont identifiés lors de la réception avec un numéro de laboratoire (MB123456 jusqu'à tout récemment; L12345678 depuis octobre 2017). Ce même numéro est utilisé par le LNM pour identifier les résultats de MIRU qui sont retournés au LSPQ. Les résultats du LNM sont envoyés au LSPQ en format papier, par télécopieur et ensuite par la poste. Lors de la réception d'un résultat au LSPQ, le code MIRU à 24 chiffres est transcrit dans un fichier Excel accompagné du numéro de laboratoire du LSPQ et du numéro de laboratoire du CNRM. Le numéro de laboratoire n'est pas utilisé par les DRSP pour identifier leurs patients : aucun identifiant unique et non nominal n'accompagne la souche tout au long de son trajet. Une des difficultés importantes à cet égard est que le fichier MADO n'est pas directement accessible par l'équipe du LSPQ. Elle ne peut donc pas utiliser le numéro MADO ni le numéro d'assurance-maladie, deux identifiants qui pourraient être directement liés aux bases de données des DRSP. De plus, comme il n'y a pas de saisie centralisée des codes MIRU à 24 chiffres, le potentiel d'erreurs de transcription augmente à chaque étape après la réception des données au LSPQ.



## 7. Bibliographie

1. Robyn S. Lee, Radomski N., Proulx, J.-F., et collab. (2015). Reemergence and Amplification of Tuberculosis in the Canadian Arctic. *J Infect Dis* 2015; 211(12) : 1905-1914.
2. Gardy J. L., Johnston J.C., Ho Sui S. J., et collab. (2011). Whole-genome sequencing and social-network analysis of a tuberculosis outbreak. *N Engl J Med* 2011; 364(8) : 730-739.
3. Love J., Sonnenberg P., Glynn J. R., et collab. (2009). Molecular epidemiology of tuberculosis in England, 1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(2) 201-207.
4. Althomsons S. P., Kammerer J. S., Shang N., et collab (2012). Using Routinely Reported Tuberculosis genotyping and Surveillance Data to Predict Tuberculosis outbreaks. *PloS ONE* 2012;7(11):e48754. doi:10.1371/journal.pone.0048754
5. Munang M. L., et collab. (2016). Programmatic utility of tuberculosis cluster investigation using a social network approach in Birmingham, United Kingdom. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20(10) : 1300–1305.
6. Moonan P. K., et collab. (2012). Using genotyping and geospatial scanning to estimate recent *Mycobacterium tuberculosis* transmission, United States. *Emerg Infect Dis* 2012; 18(3) : 458-465.
7. Haddad M. B., Mitruka K., Oeltmann J. E., et collab. (2015). Characteristics of Tuberculosis Cases that Started Outbreaks in the United States, 2002-2011. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(3) : 508-510.
8. National TB Controllers Association / CDC Advisory Group on Tuberculosis Genotyping. (2004). *Guide to the Application of Genotyping to Tuberculosis Prevention and Control*. Atlanta, GA: U.S Department of Health and Human Services, CDC.
9. CDC. (2012). *Tuberculosis Genotyping in the United States, 2004–2010*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC.
10. Public Health England Strain Typing Project Board. (2014). *TB Strain Typing and Cluster investigation Handbook*. London, UK: Public Health England.