

> **SOMMAIRE // Contents**

ÉDITORIAL // Editorial

L'élaboration des recommandations de prise en charge de la maladie de Lyme : un nécessaire questionnement éthique // Development of management guidelines for the management of Lyme disease: an ethical dimension is neededp. **246**

Jean-Claude Desenclos

Directeur scientifique, Adjoint au directeur général, Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

L'approche holistique des patients consultant pour borréliose de Lyme présumée aboutit à 9,6% de confirmation diagnostique // The holistic approach of patients consulting for suspected Lyme borreliosis results in 9.6% diagnostic confirmationp. **248**

Elie Haddad et coll.

Sorbonne Université, AP-HP Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière – Charles Foix, service de Maladies infectieuses et tropicales, Paris, France

ARTICLE // Article

Épidémiologie de la tuberculose en Île-de-France : une augmentation des cas déclarés en 2016 et en 2017 // Epidemiology of tuberculosis in Ile-de-France: An increase of cases reported in 2016 and 2017p. **256**

Pauline Mathieu et coll.

Santé publique France, Cire Île-de-France, Paris, France

ARTICLE // Article

Estimation de la couverture vaccinale chez les adolescents d'Ille-et-Vilaine : résultats d'une enquête transversale répétée menée à la Journée défense et citoyenneté à Rennes, 2015-2018 // Estimation of vaccination coverage in adolescents from Ille-et-Vilaine district: results of repeated cross-sectional survey based on the Defense and Citizenship Day in Rennes, France, 2015-2018p. **262**

Bertrand Gagnière et coll.

Santé publique France, Cire Bretagne, Rennes, France

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://invs.santepubliquefrance.fr>

Directeur de la publication : François Bourdillon, directeur général de Santé publique France
Rédactrice en chef : Valérie Colombani-Cocuron, Santé publique France, redaction@santepubliquefrance.fr
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messai
Secrétariat de rédaction : Marie-Martine Khamassi, Farida Mihoub
Comité de rédaction : Raphaël Andler, Santé publique France; Thierry Blanchon, Iplesp; Florence Bodeau-Livinec, EHESP; Isabelle Bonmarin, Santé publique France; Sandrine Danet, HCAAM; Bertrand Gagnière, Santé publique France, Cire Bretagne; Isabelle Grémy, ORS Île-de-France; Anne Guinard/Damien Mouly, Santé publique France, Cire Occitanie; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France; Philippe Magne, Santé publique France; Valérie Ollé, Santé publique France; Annabel Rigou, Santé publique France; Hélène Therre, Santé publique France; Sophie Vaux, Santé publique France; Isabelle Villena, CHU Reims.
Santé publique France - Site Internet : <http://www.santepubliquefrance.fr>
Préresse : Jouve
ISSN : 1953-8030

L'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE LYME : UN NÉCESSAIRE QUESTIONNEMENT ÉTHIQUE

DEVELOPMENT OF MANAGEMENT GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF LYME DISEASE: AN ETHICAL DIMENSION IS NEEDED

Jean-Claude Desenclos

Directeur scientifique, Adjoint au directeur général, Santé publique France, Saint-Maurice, France

Depuis une dizaine d'années, des associations de patients, rejoints par quelques médecins et chercheurs et des activistes remettent en cause les connaissances acquises sur la borréliose de Lyme (BL), son diagnostic et sa prise en charge. Ils affirment, en particulier, l'existence d'une maladie chronique, distincte de la forme disséminée tardive de la maladie¹ : le syndrome persistant polymorphe après une possible morsure de tique (SPPT). Ces théories alternatives au modèle biomédical actuel ne sont pas acceptées par une grande partie de la communauté scientifique et médicale en France, en Europe ou Amérique du Nord. Les conséquences en sont, notamment, une errance diagnostique et thérapeutique de nombreux patients ayant une symptomatologie compatible avec le SPPT², des traitements multiples et prolongés dont l'efficacité n'est pas démontrée³ et le développement d'une offre de diagnostic et de prise en charge alternative sans base scientifique. Dans une perspective résiliente, la ministre de la Santé a initié un plan Lyme en 2016, avec notamment l'ambition de déboucher sur un protocole national de diagnostics et de soins (PNDS), en mettant autour d'une même table l'ensemble des protagonistes⁴. La Haute Autorité de santé (HAS) a dans ce cadre élaboré des recommandations de prise en charge publiée en juin 2018⁵. Si la plus grande partie de ces recommandations faisaient consensus, les sociétés savantes impliquées dans la prise en charge de la maladie de Lyme ne les ont pas adoptées car y était abordé le SPPT et sa prise en charge⁶. Les sociétés savantes justifient leur position par la reconnaissance du SPPT dans les recommandations de la HAS, la non-prise en compte des tests actuels pour son diagnostic, la permissivité que ces recommandations offriraient en matière de traitement antibiotique du SPPT, notamment sa durée et la méthodologie utilisée, qui est jugée éloignée de celle en vigueur pour élaborer des recommandations fondées sur les preuves et les données actualisées de la science. À la demande de la direction générale de la Santé, la Société de pathologie infectieuse de langue française prépare actuellement, en lien avec d'autres sociétés savantes, de nouvelles propositions qui devraient être disponibles prochainement.

Dans ce contexte le *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* (BEH) publie une étude⁷ dans laquelle les auteurs tentent de répondre à la question « *Est-ce que les patients consultant pour une BL présumée ont*

réellement une BL ? Dans le cas contraire, quelle est l'étiologie des symptômes les amenant à consulter ? ». Qualifiée d'holistique, leur étude a consisté en une approche médicale globale du patient, avec un suivi de chacun d'entre eux jusqu'à l'établissement d'un diagnostic, ou à référer le patient, en l'absence de diagnostic établi, à un spécialiste en médecine interne. Ont ainsi été inclus 301 patients avec une BL présumée, dont 91% exposés à des morsures de tiques (51% rapportant une morsure). La moitié des patients référés avaient déjà été traités par au moins une cure d'anti-infectieux (maximum 22), pendant 34 jours en médiane (extrême de 28-730). Dans cette série de cas consultant avec une BL présumée, le diagnostic de BL est confirmé chez moins de 10% des sujets. Par ailleurs, le traitement présomptif administré a échoué chez plus de 80% des patients pour lesquels il était indiqué. Enfin, 80% des patients ont été diagnostiqués avec une autre maladie (psychologique, rhumatologique, neurologique ou autre).

Cette étude, par ailleurs publiée dans une grande revue internationale de maladies infectieuses⁸ documente, en référence aux bonnes pratiques actuelles, un important sur-diagnostic et sur-traitement antibiotique de la BL en France. Si cette étude a quelques limites, en particulier le fait qu'elle ne soit pas multicentrique, l'estimation du sur-diagnostic et sur-traitement n'est pas inédite, des résultats du même ordre de grandeur ayant été obtenus dans d'autres études en France et à l'étranger, mais en proportion moindre à l'étranger.

Comment alors, sur la base de ces résultats obtenus par plusieurs équipes médicales expérimentées, avec des méthodes robustes et une approche globale du patient, réconcilier les aspirations et revendications des malades, dont la souffrance est réelle, et la pratique médicale basée sur les évidences scientifiques, approche universellement reconnue en matière de médecine comme la plus efficace et sûre pour le patient ? C'est là tout l'enjeu, certaines parties prenantes affirmant que « *les patients imposeront des recommandations aux médecins* ». S'il s'agit de promouvoir une démarche participative impliquant les patients et leur « expertise de la maladie » pour soulever de nouvelles hypothèses et ensuite les tester et valider par des protocoles scientifiques appropriés dans une perspective d'amélioration de la prise en charge, il faut y investir activement et sans retenue – cette démarche a lieu dans d'autres champs biomédicaux – et d'ailleurs certaines des propositions du

PNDS vont dans ce sens. Mais, dans l'état actuel du débat sur la BL et la forme de certaines actions récentes d'activistes, ne pourrait-on pas aussi redouter de voir entrer dans des recommandations des pratiques non-argumentées par la science et de principe inefficaces et hasardeuses pour les malades ? L'étude publiée dans ce BEH en quantifie l'importance potentielle s'il n'y est pas pris garde. Outre le besoin d'un investissement dans la recherche impliquant les malades, la dimension éthique doit aussi devenir un élément fort du débat, ce qui n'a pas été le cas pour le moment en France. Cette question a cependant été soulevée aux États Unis depuis une dizaine d'années⁹. Dans un tel contexte de polémique, il convient en particulier d'analyser la question de la construction des recommandations en matière de prise en charge : peut-on, et si oui dans quelle mesure, prendre en compte les modèles alternatifs en l'absence de faits probants ? ■

Références

- [1] Fédération française contre les maladies vectorielles à tiques. Le SPPT. [Internet]. <http://ffmvt.org/les-mvt/le-sppt/>
- [2] Forestier E, Revil-Signorat A, Gonnet F, Zipper AC. Parcours et vécu des patients se pensant être atteints par la maladie de Lyme chronique. Bulletin de veille sanitaire Santé publique France Auvergne Rhône-Alpes. 2018;(2):24-7. https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/system/files/2018-06/BVS_Lyme_ARA_vf.pdf
- [3] Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, *et al.* Randomized trial of longer term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1209-20.

[4] Direction générale de la santé. Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les infections transmissibles par les tiques. Paris: DGS; 2016. 27 p. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_lyme_180117.pdf

[5] Haute Autorité de santé. Recommandations de bonnes pratiques : Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Paris: HAS. [Internet]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857558/fr/borreliose-de-lyme-et-autres-maladies-vectorielles-a-tiques

[6] Catalifaud C. Lyme : les sociétés savantes refusent de cautionner les recommandations de la HAS. *Lequotidienu medecin.fr.* 20 juillet 2018.

[7] Haddad E, Chabane K, Jaureguiberry S, Monsel G, Pourcher V, Caumes. L'approche holistique des patients consultant pour borréliose de Lyme présumée aboutit à 9,6% de confirmation diagnostique. *Bull Epidémiol Hebd* 2019;(14):248-255. http://www.beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/14/2019_14_1.html

[8] Haddad E, Chabane K, Jaureguiberry S, Monsel G, Pourcher V, Caumes E. Holistic approach in patients with presumed Lyme borreliosis leads to less than 10% of confirmation and more than 80% of antibiotics failure. *Clin Infect Dis* 2018. doi:10.1093/cid/ciy799.

[9] Auwaerter PG, Bakken JS, Dattwyler RJ, Dumler JS, Halperin JJ, McSweeney E, *et al.* Antiscience and ethical concerns associated with advocacy of Lyme disease. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(9):713-9.

Citer cet article

Desenclos JC. Éditorial. L'élaboration des recommandations de prise en charge de la maladie de Lyme : un nécessaire questionnement éthique. *Bull Epidémiol Hebd.* 2019;(14):246-7. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/14/2019_14_0.html

L'APPROCHE HOLISTIQUE DES PATIENTS CONSULTANT POUR BORRÉLIOSE DE LYME PRÉSUMÉE ABOUTIT À 9,6% DE CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE*

// THE HOLISTIC APPROACH OF PATIENTS CONSULTING FOR SUSPECTED LYME BORRELIOSIS RESULTS IN 9.6% DIAGNOSTIC CONFIRMATION

Elie Haddad¹ (elie.haddad@aphp.fr), Kahina Chabane², Stéphane Jaureguiberry^{1,2}, Gentiane Monsel¹, Valérie Pourcher^{1,3}, Éric Caumes^{1,2}

¹ Sorbonne Université, AP-HP Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière – Charles Foix, service de Maladies infectieuses et tropicales, Paris, France

² Sorbonne Université, Inserm, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), Paris, France

³ Laboratoire Inserm U1135 'HIV Pathogenesis and Immune Aging', Immunity and Infectious Diseases Research Center, Paris, France

* Adaptation en français d'un article original paru dans la revue *Clinical Infectious Diseases* le 18 septembre 2018 : Haddad E, Chabane K, Jaureguiberry S, Monsel G, Pourcher V, Caumes E. Holistic approach in patients with presumed Lyme borreliosis leads to less than 10% of confirmation and more than 80% of antibiotics failure. *Clin Infect Dis*. 2018. doi:10.1093/cid/ciy799.

Soumis le : 28.01.2019 // Date of submission: 01.28.2019

Résumé // Abstract

Introduction – Savoir si les patients présentant des symptômes chroniques attribués à la borréliose de Lyme (BL) ont une BL ou une autre maladie est une question récurrente depuis les années 1990.

Méthodes – Nous avons évalué les patients symptomatiques consultant dans un hôpital universitaire parisien de janvier 2014 à décembre 2017 pour une BL présumée avec une approche holistique, incluant le traitement présomptif. Ces patients ont été classés comme BL confirmée s'ils répondaient à quatre critères (sauf en cas d'érythème migrant ou un seul suffisait) et BL possible en présence de trois critères incluant une réponse clinique au traitement présomptif. Les patients atteints de BL confirmée ont été comparés à ceux diagnostiqués avec d'autres maladies.

Résultats – Parmi les 301 patients inclus (183 hommes, 118 femmes, âge médian 50 ans), 275 (91%) ont été exposés à des morsures de tiques et 165 (54%) piqués par une tique. À la consultation initiale, 151 (50%) avaient déjà été traités avec une médiane d'1 (1-22) cure d'anti-infectieux, pendant 34 (28-730) jours. Le nombre médian d'organes symptomatiques était de 3 par patient (1-12) avec une durée médiane des symptômes de 16 (1-68) mois. Le nombre médian de signes était de 0 (0-2). La sérologie ELISA était positive chez 84/295 (28%) patients pour les IgM et 86/295 (29%) pour les IgG ; le *Western Blot* était positif chez 21/191 (11%) patients pour les IgM et chez 50/191 (26%) pour les IgG. Le traitement présomptif après la présentation initiale a échoué chez 46/88 patients (52%). Globalement, le traitement présomptif a échoué chez 181/223 (81%) patients. Le diagnostic de BL a été confirmé chez 29 patients (10%) et s'est avéré possible chez 9 (3%). Parmi les 243 patients présentant un diagnostic autre qu'une BL, les principales maladies étaient d'origine psychologique, rhumatologique, neurologique ou autre, respectivement chez 76 (31%), 48 (20%), 37 (15%) et 82 (34%) individus. Les patients souffrant d'autres maladies que la BL étaient significativement plus jeunes, avaient plus de symptômes, une plus longue durée d'évolution, moins de signes cliniques objectifs et moins fréquemment de sérologies positives pour la BL.

Conclusion – Les phénomènes de sur-diagnostic et de sur-traitement de la BL sont importants dans notre étude, concordant avec deux autres études françaises. Les autorités sanitaires de notre pays devraient se pencher sur ce problème préoccupant, à l'heure du bon usage des antibiotiques.

Introduction – Whether patients with chronic symptoms attributed to Lyme borreliosis (LB) have LB or another illness is a recurring issue since the 1990s.

Methods – We evaluated symptomatic patients from January 2014 to December 2017 consulting in a University hospital in Paris for suspected LB using a holistic approach including presumptive treatment. Patients were classified as confirmed LB when they met 4 criteria (except in the case of erythema migrans when only one was enough), and possible LB if 3 criteria were present including a positive clinical response to presumptive treatment. Patients with confirmed LB were compared with those diagnosed with other diseases.

Results – Of the 301 patients (183 men, 118 women, median age 50 years old), 275 (91%) had been exposed to tick bites, and 165 (54%) were bitten by a tick. At the initial consultation, 151 patients (50%) had already been treated with a median of 1 (1-22) course of antimicrobials, during 34 (28-730) days. The median number of symptomatic organs was 3 (1-12) with symptoms having a median duration of 16 (1-68) months. The median number of signs was 0 (0-2). ELISA was positive in 84/295 (28%) for IgM and 86/295 (29%) for IgG, and immunoblot was positive in 21/191 (11%) for IgM and 50/191 (26%) for IgG. Presumptive treatment after presentation

failed in 46/88 patients (52%). Overall presumptive antibiotic treatment failed in 181/223 (81%) patients. Diagnosis of LB was confirmed in 29 patients (10%), and possible in 9 (3%). Of the 243 patients with non-LB diagnosis, diseases were psychological, musculoskeletal, neurological or of other origin in 76 (31%), 48 (20%), 37 (15%) and 82 (34%) patients respectively. Patients with diseases other than LB were significantly younger, had more symptoms, longer duration of symptoms, less signs and less frequent LB positive serologies.

Conclusion – Overdiagnosis and overtreatment of LB is a real cause of concern in our study as well as in two other French studies. The French health authorities should investigate this phenomenon, in an era of controlling the excessive use of antibiotics.

Mots-clés : Borréliose de Lyme, Diagnostic différentiel, Traitement préventif, Approche holistique

// **Keywords**: Lyme borreliosis, Differential diagnosis, Presumptive treatment, Holistic approach

Introduction

Les recommandations nationales sur la borréliose de Lyme (BL) ont fait l'objet de nombreux débats dans différents pays¹⁻³. Le large consensus sur la prise en charge des manifestations précoces de la BL contraste avec les controverses sur la prise en charge des patients présentant des symptômes chroniques attribués à la BL. L'approche des patients souffrant de fatigue chronique et d'autres symptômes persistants attribués à une éventuelle BL est controversée. Certains médecins contestent les recommandations nationales, amplifiant ainsi les controverses existantes. En conséquence, les patients sont perdus entre les différentes approches^{4,5}.

Il existe effectivement un grand nombre de patients présentant des symptômes prolongés inexplicables (fatigue, troubles de la mémoire ou de la concentration, céphalées, arthralgies, myalgies), chez lesquels certains médecins suspectent une BL persistante ou chronique. Il en résulte une sur-utilisation des services de santé, un risque de maladies non diagnostiquées et non traitées, aboutissant à une invalidité et une détresse substantielles^{6,7}. Ces patients consultent ainsi différents médecins, subissent de nombreux examens et peuvent recevoir plusieurs traitements inutiles. Les erreurs de diagnostic et les traitements inappropriés de BL alléguées mais non confirmées sont associés à un coût social et financier⁵. Le coût moyen de traitement des symptômes persistants attribués à la BL a récemment été estimé aux Pays-Bas à environ 5 700 euros par patient⁸. Par ailleurs, l'utilisation à long terme d'antibiotiques peut causer des altérations du microbiote intestinal et peut avoir un impact majeur sur l'immunité⁹⁻¹¹. Toutefois, l'importance du sur-diagnostic et du sur-traitement de la BL n'est pas bien connue en France.

Ces patients présentant des symptômes chroniques, qu'ils soient associés ou pas à la BL, ne peuvent pas être laissés sans une évaluation raisonnable¹². Une prise en charge clinique appropriée nécessite tout d'abord un diagnostic étiologique solide¹³. Néanmoins, et de manière similaire à ce qui a été observé dans le syndrome de fatigue chronique, ces patients sont souvent perçus par les médecins comme étant trop exigeants et source de consultations trop chronophages¹⁴. Une approche holistique est susceptible de surmonter ces limites. Elle a été utilisée dans d'autres domaines de la médecine¹⁵. Appliquée à la BL, elle peut être définie comme une approche centrée sur le patient, prenant en

compte toutes ses plaintes, et incluant un traitement présomptif en l'absence d'autre diagnostic évident.

Nous avons évalué les patients consultant pour une BL présumée avec une approche holistique afin de confirmer la suspicion de la BL ou de déterminer l'étiologie en cas d'exclusion du diagnostic de BL. Les patients atteints de BL confirmée ont été comparés avec ceux diagnostiqués avec une maladie différente pour déterminer les facteurs associés à la BL dans ce contexte. Ces résultats ont déjà été rapportés¹⁶. Une version plus élaborée des résultats et de la discussion est proposée.

Méthodes

Nous avons inclus tous les patients symptomatiques qui ont consulté un médecin référent avec un diagnostic présumé de BL du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2017 dans le département des maladies infectieuses d'un hôpital universitaire à Paris (France). Les patients ont été sélectionnés à partir de la base de données du secrétariat du service (chaque patient faisant l'objet d'un courrier) et de la liste du médecin référent. Le diagnostic de BL avait été présumé soit par le patient lui-même, soit par un tiers, soit par son médecin généraliste, soit par un spécialiste. Le seul critère d'inclusion consistait à consulter pour une BL présumée avec des symptômes d'une durée d'au moins quatre semaines. Les critères d'exclusion étaient des dossiers médicaux incomplets, l'absence de tout symptôme ou signe clinique, l'absence de tests sérologiques pour la BL, sauf en cas d'érythème migrant (EM) en cours, et aucune estimation possible du résultat du traitement présomptif. L'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) a été obtenue. Aucun formulaire de consentement n'a été recueilli car notre étude était descriptive et rétrospective.

L'approche holistique a été définie par une approche globale du patient, évaluant l'histoire des symptômes présumés de BL, les antécédents médicaux personnels, les traitements anti-infectieux antérieurs, tous les symptômes et signes, les résultats des tests de laboratoire (dont les tests sérologiques de BL) et tout autre examen d'imagerie (radiographie standard, IRM, scanner) réalisé par le patient. Le traitement présomptif incluait un mois d'antibiotiques efficaces sur la BL, sauf preuve d'un autre diagnostic ou échec d'un traitement antibiotique antérieur bien mené. Tous les patients ont été suivis jusqu'à l'établissement d'un

diagnostic ferme ou bien référés à un spécialiste en médecine interne en l'absence de diagnostic établi.

Les variables suivantes ont été évaluées : âge, sexe, antécédents liés à la BL (exposition aux tiques, morsures de tiques, érythème migrant), antécédents personnels, signes et symptômes (durée, nombre, signes neurologiques, rhumatologiques, cutanés et autres), traitement anti-infectieux antérieur (nombre d'antimicrobiens, durée du traitement), résultats des tests sérologiques de BL (ELISA et *immunoblot*), ainsi que d'autres examens paramédicaux effectués en fonction des signes et des symptômes. Les symptômes étaient parfois tellement nombreux qu'ils ont été regroupés par organe d'où le terme inhabituel d'« organe symptomatique ».

Tous les traitements antimicrobiens antérieurs ont été évalués. La doxycycline (200 mg par jour), la ceftriaxone (2 g par jour), le céfuroxime (500 mg par jour), l'amoxicilline (50 mg/kg/jour) ont été considérés efficaces contre la BL, en fonction de la forme clinique et de la durée de traitement recommandée, selon les recommandations nationales¹⁻³. Le sur-traitement a été défini par un traitement qui dépasse la durée ou la dose recommandée et le sous-traitement par une durée ou une dose moindre que celle recommandée. Les patients consultant pour des symptômes persistants malgré au moins quatre semaines d'un de ces traitements ont donc été considérés comme en échec et ont fait l'objet d'une recherche pour d'autres maladies. Les patients qui n'avaient pas reçu de traitement antibiotique efficace et sans diagnostic évident ont été traités de façon présomptive pour la BL pendant au moins 28 jours (sauf en cas d'érythème migrant où la durée était de 15 jours). L'antibiotique prescrit était de l'amoxicilline (50 mg/kg/j) en cas de signe cutané, de la ceftriaxone (2 g par jour) en cas de signe neurologique, ou de la doxycycline (200 mg par jour) dans les autres cas et en cas d'intolérance aux Beta-lactamines.

Les patients ont été classés comme BL confirmée lorsqu'ils répondaient à quatre critères : épidémiologiques (exposition à la tique ou morsure), cliniques (signes caractéristiques), biologiques (tests sérologiques IgM ou IgG positifs, ELISA et/ou *Western Blot*) et évolutifs (guérison après antibiotique). Les patients ont été classés comme BL possible lorsqu'ils remplissaient trois de ces critères, incluant la guérison après un traitement présomptif. Les personnes présentant un érythème migrant ont été classées comme BL confirmée sans tenir compte des résultats des tests sérologiques.

Les signes cliniques étaient considérés comme caractéristiques de la BL quand ils étaient mentionnés dans les recommandations nationales¹⁻³. La classification européenne a été utilisée². Les symptômes prolongés inexplicables tels que fatigue, troubles de la mémoire ou de la concentration, céphalées, arthralgies et myalgies n'étaient pas considérés comme caractéristiques de la BL.

Sur le plan sérologique, les tests ELISA et *Western Blot* disponibles, qu'il s'agisse d'IgM ou d'IgG, étaient

considérés positifs s'ils dépassaient le seuil pour le premier et s'ils présentaient au moins trois bandes positives pour le second. Une approche en deux temps a été faite, sauf chez les patients dont seul le test ELISA ou le *Western Blot* était disponible lors de la présentation.

La guérison a été définie comme la disparition de tous les signes et symptômes dans les trois mois suivant un traitement adéquat. L'échec a été défini comme la persistance des signes et des symptômes après trois mois d'un traitement adéquat.

Les patients sans BL confirmée ou possible ont été évalués pour un autre diagnostic en fonction de leurs antécédents médicaux personnels, des symptômes et des signes au moment de leur présentation, ainsi que des résultats des examens biologiques, sérologiques et radiologiques prescrits par l'infectiologue ou par le médecin traitant. Sauf si un diagnostic a été posé après la première consultation, tous les patients ont été revus au moins une fois après avoir reçu un traitement antibiotique présomptif efficace contre la BL, pour évaluer les résultats du test thérapeutique et discuter les autres options diagnostiques. Les patients diagnostiqués avec une maladie autre que la BL étaient orientés vers les spécialistes appropriés (neurologue, rhumatologue, interniste, oto-rhino-laryngologiste) ou un psychologue (lorsque le médecin l'avait jugé nécessaire). Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux V a été utilisé pour identifier ces troubles¹⁷.

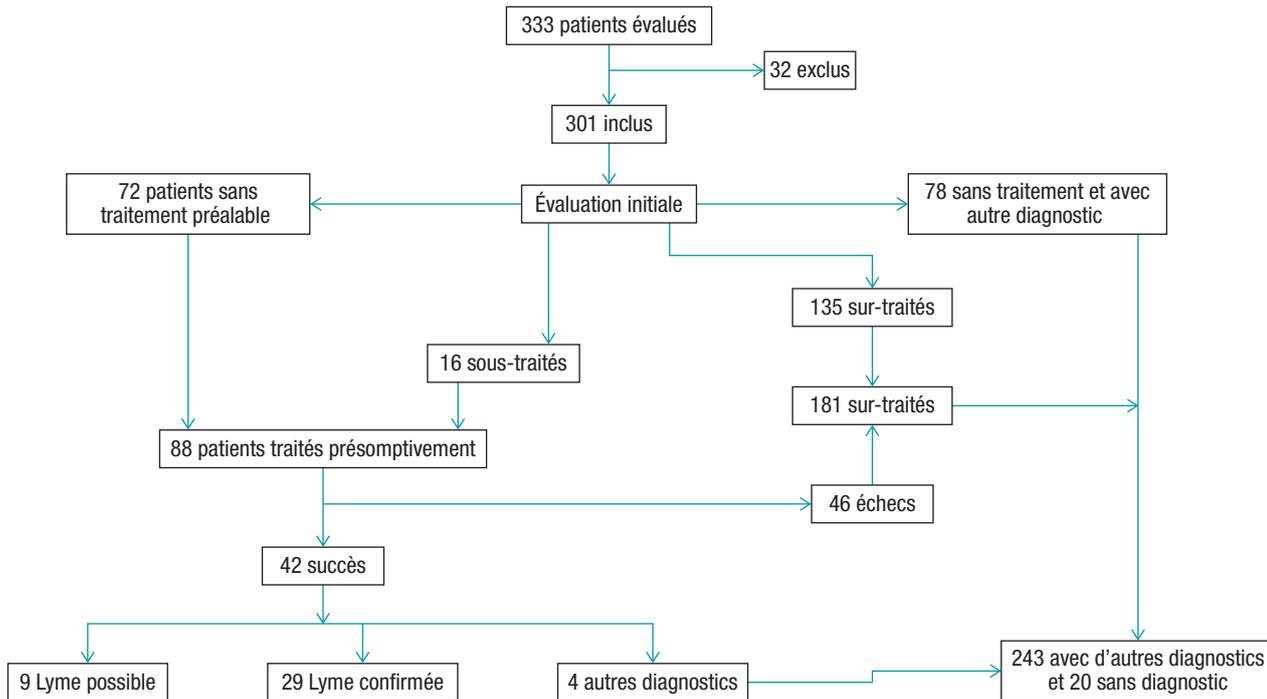
Les caractéristiques des patients ont été évaluées sous forme de nombres ou de pourcentages pour les variables qualitatives, et de médianes (avec un intervalle de confiance à 90%) pour les variables continues. Les analyses ont été effectuées avec Microsoft Excel 2010[®] et le logiciel Epi Info 7. Les variables ont été comparées entre les patients atteints de BL et ceux atteints d'autres maladies en utilisant le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables continues. Les différences entre les groupes étaient considérées comme significatives si la valeur $p \leq 0,05$.

Résultats

Parmi les 333 patients, 32 ont été exclus (dossiers incomplets, données manquantes, perdus de vue) (figure). Parmi les 301 patients inclus (183 hommes, 118 femmes, âge médian de 50 ans (12-85 ans)), 275 (91%) ont été exposés à des morsures de tiques, 165 (54%) mordus par une tique et 44 (14,6%) avait une histoire présumée d'érythème migrant. Sur les 296 patients pour lesquels cette donnée était disponible, 228 (77%) travaillaient et vivaient en Île-de-France et 68 (33%) hors d'Île-de-France (tableau 1).

À la présentation initiale, 151 patients (50%) avaient déjà été traités parmi lesquels 135 (89,5%) avaient reçu un traitement approprié pour une BL, voire avaient été sur-traités. Le nombre médian de traitements antimicrobiens avant la consultation était de 1 (1-22), avec une durée médiane de traitement

Organigramme de l'inclusion de 333 patients consultant à Paris jusqu'au diagnostic final de la borréliose de Lyme ou d'autres maladies



de 34 jours (28-730 jours). Les traitements antimicrobiens comprenaient des antibiotiques efficaces contre la BL (doxycycline, ceftriaxone, céfuroxime, amoxicilline), mais aussi des antiparasitaires (métronidazole, ivermectine, albendazole, atovaquone/proguanil, lumefantrine/artéméter), et parfois des antiviraux (valacyclovir) voire des antibiotiques inefficaces sur la BL (ciprofloxacine, triméthoprime/sulfaméthoxazole, disulone). Après la première évaluation, 78 patients référés pour une BL sans traitement préalable ont été diagnostiqués avec une affection autre que la BL. Dans ce cas, le traitement présomptif a été considéré comme inutile. Quarante-huit patients (dont 16 sous-traités) ont reçu un traitement présomptif qui a échoué chez 46 d'entre eux (52%). Au total les traitements présomptifs prescrits avant ($n=135$) et après la première consultation ($n=88$) ont échoué chez 181 (81%) des 223 patients traités.

Le diagnostic de BL a été confirmé chez 29 des 301 patients (9,6%) et considéré comme possible chez 9 patients (3%). Parmi les 29 patients atteints de BL confirmée, 10 avaient un érythème migrant, 8 une neuroborréliose (sérologie positive dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou leucocytes >5 éléments dans le LCR), 7 une arthrite et 4 une autre forme cutanée (tableau 2).

Parmi les 301 patients, 243 (80,7%) ont été diagnostiqués avec une autre maladie alors que pour 20 patients (6,6%) aucun diagnostic n'a été posé. Parmi les 301 patients, 76 personnes (25%) montraient un trouble psychologique, 48 (16%) une maladie ostéo-articulaire, 37 (12%) une maladie neurologique et 15 (5%) un syndrome d'apnée du sommeil.

Les 51 patients (17%) avec d'autres pathologies présentaient une maladie infectieuse ($n=10$), des problèmes de thyroïde ($n=6$), une fibromyalgie ($n=5$), une cardiomyopathie ($n=3$), une maladie inflammatoire ($n=3$) et diverses autres maladies ($n=24$). Enfin, 16 (5,3 %) présentaient plus d'une pathologie (tableau 2).

Nous avons comparé les 29 patients avec BL confirmée et les 243 avec un autre diagnostic définitif. Nous avons donc exclu de l'analyse les 9 patients avec une possible BL et les 20 sans diagnostic précis. Les patients atteints d'une maladie autre que la BL étaient significativement plus jeunes et présentaient plus de symptômes, une plus longue durée d'évolution, moins de signes cliniques et moins fréquemment des sérologies positives pour la BL (tableau 3).

Discussion

Chez 301 patients consultant avec une BL présumée, le diagnostic a été confirmé pour moins de 10% d'entre eux. Le traitement présomptif administré avant et/ou après la consultation a échoué dans plus de 80% des cas. Et 80% de nos patients ont été diagnostiqués avec une autre maladie.

Dans cette série de patients consultant pour une BL présumée, nous avons identifié des facteurs associés au diagnostic de maladies autres que la BL : un plus jeune âge, un plus grand nombre de symptômes, moins de signes cliniques et moins de sérologies positives pour la BL (tableau 3). Au mieux de notre connaissance, de tels facteurs n'ont pas encore été mis en évidence. Néanmoins le déséquilibre entre le nombre plus élevé de symptômes et le nombre plus

Tableau 1

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et sérologiques chez 301 patients consultant pour une borréliose de Lyme présumée à Paris

Variables (n)	Nombre de patients*	Pourcentage %	Médiane (min-max)
Sexe (n=301)			
• Homme	183	60,8%	
• Femme	118	39,2%	
Âge (ans)	301		50 (12-85)
Lieu de résidence (n=296)			
• Île-de-France	228	77,0%	
• Hors Île-de-France	68	23,0%	
Exposition aux tiques (n=300)	275	91,6%	
Morsures de tiques (n=301)	165	54,8%	
Historique d'érythème migrant (n=300)	44	14,6%	
Nombre médian d'organes symptomatiques			3 (1-12)
Durée médiane des symptômes			16 (1-68) mois
Nombre médian de signes cliniques			0 (0-2)
Aucun signe clinique (n=301)	181	60,0%	
Un signe clinique (n=301)	102	33,8%	
• Signe neurologique (n=102)	35	34,3%	
• Signe rhumatologique (n=102)	24	23,5%	
• Manifestation cutanée (n=102)	25	24,5%	
• Signes ophtalmologiques (n=102)	5	0,05%	
• Autres atteintes** (n=102)	13	12,7%	
Deux signes cliniques (n=301)	18	6,0%	
ELISA IgM (n=295)	84	28,4%	
ELISA IgG (n=295)	86	29,1%	
WB IgM (n=191)	21	10,9%	
WB IgG (n=191)	50	26,1%	

ELISA : *Enzyme-linked immunosorbent assay* ; Ig : immunoglobuline ; WB : *Western Blot*.

n : nombre de patients chez lesquels cette variable a été évaluée

* nombre de patients trouvés avec la variable correspondante ; ** Gastro-intestinal, ORL, troubles psychiatriques.

faible de signes physiques peut voir son explication dans l'importance des troubles psychologiques (25%) parmi les diagnostics autres que la BL.

Le fait que 80% de nos patients aient été diagnostiqués avec une autre maladie que la BL est frappant mais pas si nouveau. Dans deux autres études françaises récentes, le diagnostic de BL était confirmé chez 12% des patients à Besançon¹⁸ et

15% à Nancy¹⁹, comparé à 9,6% dans notre étude¹⁶. Ces résultats témoignent du phénomène de sur-diagnostic de la BL.

Ce sur-diagnostic semble s'être amplifié depuis les études réalisées aux États-Unis il y a plus de 20 ans. Vers la fin des années 1990, 57% des 788 patients consultant pour une BL présumée dans une clinique à Boston ont été diagnostiqués avec d'autres maladies que la BL⁶. En 1994-1995, parmi 209 patients américains référés de manière similaire dans une clinique dans le Connecticut, 60% ne présentaient aucun signe de BL actuelle ou passée, tandis que 21% satisfaisaient aux critères de BL comparativement à 9,6% dans notre étude¹⁶.

Les différences entre les taux de diagnostic de la BL à Paris, Nancy et Besançon (9-15%) pourraient s'expliquer par les fortes disparités entre les taux d'incidence observés dans ces régions. En effet, l'incidence annuelle de la BL est très faible en Île-de-France (29-65 cas pour 100 000 habitants en 2016) comparée à celle du Limousin (617 cas pour 100 000 habitants en 2016), de l'Alsace (281 cas/100 000 habitants en 2016) et de Rhône-Alpes (164 cas/100 000 habitants en 2013)²⁰. Pourtant, le taux de sur-diagnostic semblait encore plus élevé dans une étude réalisée en Alsace-Lorraine, où les tests sérologiques étaient positifs chez 8% des 128 patients consultant pour une suspicion de BL et où le diagnostic final de BL était porté par l'infectiologue chez seulement 3,6% des patients²¹.

Le sur-traitement de la BL présumée a concerné 50% de nos 301 patients, 51% des 788 patients référés à Boston⁶ et plus de 75% des 209 patients dans le Connecticut⁷. La raison pour laquelle de tels patients peuvent être sur-traités dépasse le cadre de cette étude. Toutefois cela a été discuté de manière exhaustive il y a plus de 20 ans⁵. Étonnamment, les dix raisons données par l'auteur pour expliquer ce phénomène semblent être plus ou moins identiques aujourd'hui. Nous pouvons même ajouter depuis d'autres limites au sur-traitement. Ce phénomène de sur-traitement n'est pas étayé par les résultats des essais randomisés évaluant une durée prolongée de traitements pour BL supposée²²⁻²⁴. Il a aussi été montré que la prescription d'antibiotiques pendant une courte durée devrait être préférée dans le traitement de la BL, pour tenir compte de la résistance croissante aux antibiotiques due à leur utilisation non contrôlée⁹. Ainsi, notre rôle de médecins durant cette étude a plus souvent consisté à mettre fin au traitement antibiotique inutile plutôt qu'à le prescrire ou le prolonger.

L'étiologie principale (31% des 243 diagnostics différentiels) était des troubles psychologiques (tableau 2). Les troubles psychologiques représentaient 25% des diagnostics chez nos 301 patients²², contre 13% à Besançon et probablement moins de 5% à Nancy^{18,19}. Comme plus de 80% de ces patients se plaignent d'arthralgies, de myalgies et d'asthénie, sans signes cliniques objectifs, nous avons soulevé l'hypothèse que ce sous-groupe de patients aurait pu être classé en troubles psychologiques dans

Tableau 2

Diagnostic final chez 301 patients consultant à Paris pour une borréliose de Lyme présumée

Catégorie diagnostique	Nombre de patients n= 301	Pourcentage % n=301	Forme clinique Diagnostique	Nombre de patients	Pourcentage %
Lyme confirmé	29	9,6%	Érythème migrant	10	34,4
			Arthrite	7	24,1
			Neurologique	8	27,5
			LC, ACA	4	13,8
Lyme possible	9	3,0%			
Non-Lyme	243	80,7%			
Psychologie, psychiatrie	76	25,2%	Dépression	30	39,4
			SSPT	26	34,2
			SdEP	15	19,7
			Harcèlement	3	3,9
			Autres	2	2,6
Rhumatologie	48	15,9%	Arthrose	19	39,5
			Scoliose	11	22,9
			Autres	18	37,5
Neurologie	37	12,3%	SLA	3	8,1
			Parkinson	4	10,8
			Maladies des petites fibres	3	8,1
			SEP	5	13,5
			Autres	22	59,4
Syndrome d'apnée de sommeil	15	4,9%			
Polypathologies	16	5,3%			
Autres affections ^a	51	16,9%			
Affections indéterminées	20	6,6%			

LC : lymphocytome cutané ; ACA : acrodermatite chronique atrophique ; SSPT: Syndrome de stress post-traumatique ; SdEP ; syndrome d'épuisement professionnel ; SLA: sclérose latérale amyotrophique ; SEP: sclérose en plaques.

^a Diverses maladies incluant les pathologies de la thyroïde (6), la fibromyalgie (5), la cardiomyopathie (3), les maladies infectieuses (10), les maladies inflammatoires (3) et autres (24).

notre étude à Paris et en indéterminé (ou éventuellement en un autre groupe tel que la rhumatologie) à Besançon et à Nancy. En effet, le chevauchement des troubles psychologiques avec la fibromyalgie est très probable²². À Paris, l'approche holistique utilisée a conduit, pour un certain nombre de patients, au diagnostic de syndromes de stress post-traumatique ou d'épuisement professionnel, de harcèlement moral ou sexuel, et classés en troubles psychologiques²². De tels syndromes, ainsi que la dépression, partagent des signes communs qui empruntent à la neurologie et à la rhumatologie²⁵⁻²⁷. Ainsi, notre étude montre que les médecins consultés par ces patients devraient tenir compte de tous ces troubles, les évaluer comme proposé ici et les orienter vers les spécialistes concernés.

Cette étude montre également le large spectre des maladies trouvées chez ces patients, notamment de multiples maladies neurologiques, rhumatologiques ou musculo-squelettiques, certaines maladies inflammatoires et le syndrome d'apnée du sommeil. Les parts respectives occupées par les maladies neurologiques, rhumatologiques et les

troubles psychologiques sont proches de celles observées dans les deux autres études françaises récentes^{17,18}. Une telle variété n'est pas surprenante car toutes ces maladies peuvent être discutées avec les formes cliniques correspondantes de BL². Celles-ci étaient également dans la gamme des maladies diagnostiquées chez les patients américains comparables dans les années 1990^{5,6}. Ainsi, des médecins peuvent encore traiter une BL présumée alors qu'il existe d'autres diagnostics alternatifs, parfois évidents. En outre, des médecins ont manqué le diagnostic de BL dans une douzaine de nos 29 cas confirmés de BL, l'autre moitié des patients atteints de BL active ayant été référés par leur médecin traitant pour BL. Par conséquent, ces patients sont confrontés à un double problème : ils sont sur-traités par certains médecins, mais négligés par d'autres.

Vingt de nos patients avec des plaintes non liées à la BL sont restés sans diagnostic. Malgré l'absence de signes caractéristiques, nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'une infection par un autre agent microbien transmis par les tiques,

Tableau 3

Comparaison entre les patients consultant à Paris avec une maladie de Lyme confirmée (n=29) et les patients avec un autre diagnostic confirmé (n=243)

Variables	Lyme confirmé		Autre diagnostic confirmé		Test	p-value
	Femme	Homme	Femme	Homme		
Sexe (n=272)	14	15	158	85	F	0,10
Âge (n=272)	Médiane=55 (30-79)		Médiane=50 (14-85)		W	0,036
Résidence Île-de-France (N=267)	21/29	72,4%	187/238	78,5%	F	0,47
Durée de la maladie en mois (n=272)	Médiane=4 (1-96)		Médiane=20 (1-68)		W	2,19 x 10 ⁻⁷
Durée du traitement en jours	Médiane=36 (28-60)		Médiane=38 (28-395)			
Nombre de traitements (n=272)	Médiane=0 (0-3)		Médiane=1(0-13)		W	0,0001
Nombre d'organes symptomatiques (n=272)	Médiane=1 (0-4)		Médiane=3 (0-11)		W	4,78 x 10 ⁻⁹
Nombre de signes cliniques (n=272)	Médiane=1 (0-2)		Médiane=0 (0-2)		W	1,8 x 10 ⁻⁷
Exposition aux tiques (n=272)	29/29	100%	221/243	90,0%	F	0,14
Morsure de tiques (n=272)	14/29	48,3%	131/243	53,9%	F	0,55
Érythème migrant (n=261)	5/19	26,3%	31/242	12,8%	F	0,15
ELISA IgM (n=261)	14/25	56%	61/236	25,8%	F	0,004
ELISA IgG (n=265)	20/25	80%	56/240	23,3%	F	2,85 x 10 ⁻⁸
WB IgM (n=132)	7/12	58,3%	13/120	10,8%	F	0,0003
WB IgG (n=133)	16/16	100%	27/117	23%	F	1,48 x 10 ⁻⁹

ELISA : *Enzyme-linked immunosorbent assay* ; Ig : immunoglobuline ; WB : *Western Blot*.
F : test exact de Fisher ; W : test de Wilcoxon-Mann Whitney.

tel qu'*Anaplasma phagocytophilum*, *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, *Rickettsia helvetica*, *Rickettsia monacensis*, *Borrelia miyamotoi* et plusieurs espèces de *Babesia* comme montré lors de co-infections avec la BL²⁸. Les tiques peuvent en effet transporter de tels agents microbiens. Toutefois, cette possibilité ne doit pas être surestimée. D'après les techniques de détection moléculaire, la probabilité d'infection par ces agents pathogènes transmis après une morsure de tique a été estimée à environ 2,4% aux Pays-Bas chez des patients asymptomatiques mais présentant des antécédents d'érythème migrant²⁹. En outre, et comme pour nos patients, aucune des personnes positives n'avait signalé de signes caractéristiques d'une de ces maladies pendant la période de suivi de trois mois^{29,30}. Dans le nord-est de la France, chez les travailleurs forestiers asymptomatiques, la séroprévalence estimée pour ces agents pathogènes était de 5,7% pour *Francisella tularensis*, de 2,3% pour le virus de l'encéphalite à tiques, de 1,7% pour *Anaplasma phagocytophilum*, de 1,7% pour *Bartonella henselae* ainsi que de 0,1% pour *Babesia divergens* et 2,5% pour *Babesia microti* alors que la séroprévalence pour BL était de 14,1%³⁰. De plus, ces patients ont été traités avec de la doxycycline qui n'était pas efficace bien que couvrant certains de ces agents microbiens.

Notre étude a des limites. Il s'agit d'une étude monocentrique faite dans un service de maladies infectieuses. Elle est basée sur l'expérience d'un seul médecin référent, car cette approche holistique est particulière et nécessite un intérêt pour la psychologie.

La prise en charge de ces patients est aussi chronophage, comme le montre une autre étude française où la durée médiane de consultation pour une suspicion de BL a été estimée à 30 à 60 minutes (ce qui est conforme à notre expérience bien que non évaluée plus précisément ici)²¹.

Une autre limitation est liée aux tests sérologiques qui n'ont pas été réalisés au centre national de référence et, par conséquent, peuvent avoir une sensibilité et une spécificité différentes^{31,32}. Cependant les tests disponibles en France sont validés avant commercialisation. En outre, la procédure de diagnostic a pris en compte les résultats du traitement présomptif rendant le diagnostic de BL plus rigoureux.

Conclusion

En conclusion, le sur-diagnostic et le sur-traitement de la BL constituent un réel sujet de préoccupation et un phénomène s'aggravant. Beaucoup de patients ont été traités avec des anti-infectieux inutilement et pendant très longtemps. Cela comporte des risques iatrogènes pour le patient, dont certains commencent à être décrits³³. Les risques encourus par le patient sont ceux d'effets indésirables de traitements injustifiés, de mortalité liée à une maladie non diagnostiquée et de médicalisation d'une affection spontanément résolutive³⁴. Les raisons pour lesquelles ce phénomène s'amplifie, malgré le nombre croissant de raisons qui ne soutiennent pas une telle tendance, relèvent d'autres disciplines que la médecine. ■

Références

- [1] Lyme disease. NICE guidelines [NG95]. Published date: April 2018. Last updated: October 2018. [Internet]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>
- [2] S Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, *et al.* Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(1):69-79.
- [3] Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, *et al.* The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;43(9):1089-134.
- [4] Hansmann Y, Cazenave-Roblot F, Weinbreck P, Michelet C, Caumes E. Maladie de Lyme : où est la controverse ? *Presse Med.* 2015;44(7-8):697-9.
- [5] Sigal LH. The Lyme disease controversy. Social and financial costs of misdiagnosis and mismanagement. *Arch Intern Med.* 1996;156(14):1493-500.
- [6] Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA.* 1993;269(14):1812-6.
- [7] Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horwitz RI. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. *Ann Intern Med.* 1998;128(5):354-62.
- [8] van den Wijngaard CC, Hofhuis A, Wong A, Harms MG, de Wit GA, Lugné AK, *et al.* The cost of Lyme borreliosis. *Eur J Public Health.* 2017; 27(3):538-47.
- [9] Berende A, Nieuwenhuis L, Ter Hofstede HJM, Vos FJ, Vogelaar ML, Tromp M, *et al.* Cost-effectiveness of longer-term versus shorter-term provision of antibiotics in patients with persistent symptoms attributed to Lyme disease. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195260.
- [10] Garrett JPD, Margolis DJ. Impact of long-term antibiotic use for acne on bacterial ecology and health outcomes: a review of observational studies. *Curr Derm Rep.* 2012;1(1):23-8.
- [11] Guo Y, Yang X, Qi Y, Wen S, Liu Y, Tang S, *et al.* Long-term use of ceftriaxone sodium induced changes in gut microbiota and immune system. *Sci Rep.* 2017;7:43035;
- [12] Kullberg BJ, Berende A, van der Meer JW. The challenge of Lyme disease: Tired of the Lyme wars. *Neth J Med.* 2011;69(3):9-100.
- [13] B Baker PJ. The pain of "chronic Lyme disease": Moving the discourse in a different direction. *FASEB J.* 2012;26(1):11-2.
- [14] Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 2006;367(9507):346-55.
- [15] Atayoglu T, Buchholz N, Atayoglu AG, Caliskan M. Is there a place for a holistic approach in surgical training? *Arab J Urol.* 2014;12(1):21-4.
- [16] Haddad E, Chabane K, Jaureguiberry S, Monsel G, Pourcher V, Caumes E. Holistic approach in patients with presumed Lyme borreliosis leads to less than 10% of confirmation and more than 80% of antibiotics failure. *Clin Infect Dis.* 2018;doi:10.1093/cid/ciy994.
- [17] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. [Internet]. 2013. <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
- [18] Boullier K, Klopfenstein T, Chirouze C. Consultation for presumed Lyme borreliosis: The need for a multidisciplinary management. *Clin Infect Dis.* 2018;doi:10.1093/cid/ciy994.
- [19] Jacquet C, Goehring F, Baux E, Conrad JA, Ganne Devonec MO, Schmutz JL, *et al.* Multidisciplinary management of patients presenting with Lyme disease suspicion. *Med Mal Infect.* 2019;49(2):112-20.
- [20] Borréliose de Lyme et autres maladies transmises par les tiques. Numéro thématique. *Bull Epidémiol Hebd.* 2018;(19-20); 49 p. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/19-20/pdf/2018_19-20.pdf
- [21] Hansmann Y, Leyer C, Lefebvre N, Revest M, Rabaud C, Alfandari S, *et al.* Feedback on difficulties raised by the interpretation of serological tests for the diagnosis of Lyme disease. *Med Mal Infect.* 2014;44(5):199-205.
- [22] Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, *et al.* Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1209-20.
- [23] Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, *et al.* Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med.* 1997;337(5):289-94.
- [24] Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, *et al.* Cognitive function in post-treatment Lyme disease: Do additional antibiotics help? *Neurology.* 2003;60(12):1916-22.
- [25] Zomer TP, Vermeeren YM, Landman GW, Zwerink M, van Hees BC, van Bommel T, *et al.* Depressive symptoms in patients referred to a tertiary Lyme center: High prevalence in those without evidence of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis.* 2017;65(10):1689-94.
- [26] Murray AM, Toussaint A, Althaus A, Löwe B. Barriers to the diagnosis of somatoform disorders in primary care: Protocol for a systematic review of the current status. *Syst Rev.* 2013;2:99.
- [27] Corruble E, Guelfi JD. Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology.* 2000;33(6):307-9.
- [28] Lantos PM, Wormser GP. Chronic coinfections in patients diagnosed with chronic Lyme disease: A systematic review. *Am J Med.* 2014;127(11):1105-10.
- [29] Jahfari S, Hofhuis A, Fonville M, van der Giessen J, van Pelt W, Sprong H. Molecular detection of tick-borne pathogens in humans with tick bites and erythema migrans, in the Netherlands. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(10):e0005042
- [30] Rigaud E, Jaulhac B, Garcia-Bonnet N, Hunfeld KP, Féménia F, Huet D, *et al.* Seroprevalence of seven pathogens transmitted by the Ixodes ricinus tick in forestry workers in France. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):735.e1-9.
- [31] Leeflang MM, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, *et al.* The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016;16:140.
- [32] Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, Gray J, Hovius JW, Hunfeld KP, *et al.* To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: A position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(2):118-24.
- [33] Marzec NS, Nelson C, Waldron PR, Blackburn BG, Hosain S, Greenhow T, *et al.* Serious bacterial infections acquired during treatment of patients given a diagnosis of chronic Lyme disease – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(23):607-9.
- [34] Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: Risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(6):229-41.

Citer cet article

Haddad E, Chabane K, Jaureguiberry S, Monsel G, Pourcher V, Caumes E. L'approche holistique des patients consultant pour borréliose de Lyme présumée aboutit à 9,6% de confirmation diagnostique. *Bull Epidémiol Hebd.* 2019;(14):248-55. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/14/2019_14_1.html

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE EN ÎLE-DE-FRANCE : UNE AUGMENTATION DES CAS DÉCLARÉS EN 2016 ET EN 2017

// EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS IN ILE-DE-FRANCE: AN INCREASE OF CASES REPORTED IN 2016 AND 2017

Pauline Mathieu¹, Ibrahim Mouchetrou Njoya¹, Clémentine Calba¹, Agnès Lepoutre¹, Elisabeth Marc², Yassoungo Silue¹ (yassoungo.silue@santepubliquefrance.fr)

¹ Santé publique France, Cire Île-de-France, Paris, France

² Agence régionale de santé (ARS) Île-de-France, Paris, France

Soumis le 04.12.2018 // Date of submission: 12.04.2018

Résumé // Abstract

Le taux de déclaration de la tuberculose a diminué en Île-de-France depuis 2000 et s'est stabilisé ensuite de 2011 à 2014. Plus récemment, en 2016, une hausse des cas a été décrite à Paris. L'objectif de cet article est de présenter l'évolution récente de la tuberculose en Île-de-France et dans chacun des départements de la région au cours des trois années 2015 à 2017.

Ce bilan porte sur les cas de tuberculose-maladie déclarés en Île-de-France entre 2015 et 2017, l'année 2015 étant utilisée comme année de référence. Les taux d'incidence des cas de tuberculose déclarés ont été calculés sur la base des données de l'Insee de l'année correspondante. Les taux par département ont été standardisés par âge, la population d'Île-de-France étant utilisée comme population de référence.

Le taux de déclaration de la tuberculose en Île-de-France a augmenté de façon significative entre 2015 et 2017, passant de 14,6/10⁵ habitants en 2015 à 15,8/10⁵ habitants en 2017 (+8,2%, p<0,01), suggérant une possible inversion de tendance. Tous les départements franciliens ont franchi le seuil de 10 cas de tuberculose/10⁵ habitants en 2017. Des disparités infrarégionales sont observées avec notamment une augmentation du nombre de cas plus importante dans la capitale, atteignant un taux de 16,8/10⁵ habitants en 2017 (contre 13,5/10⁵ en 2015, p<0,01). Le taux de déclaration chez les personnes nées à l'étranger a augmenté contrairement à celui observé chez les personnes nées en France qui, lui, a diminué. Parmi les cas de tuberculose déclarés en Île-de-France, une hausse est observée chez les hommes, chez les résidents en collectivité et, parmi les personnes nées à l'étranger, chez les primo-arrivants.

Une tendance à la hausse des cas de tuberculose maladie est observée en Île-de-France depuis 2016. Les populations concernées par cette augmentation sont celles souffrant le plus de précarité et de promiscuité, notamment les personnes nées à l'étranger, en hébergement collectif ou sans domicile fixe et celles arrivées récemment en France. Ces observations incitent à poursuivre et renforcer l'adaptation du dépistage de ces populations à risque.

The incidence of tuberculosis has decreased in the Île-de-France region since the year 2000 and has stabilized from 2011 to 2014. More recently, in 2016, an increase of cases has been described in Paris. The objective of this analysis is to describe the recent increase of tuberculosis cases in the region and its departments from 2015 to 2017.

This analysis is based on the tuberculosis cases reported in Île-de-France from 2015 to 2017. The reference year of the data set used is 2015. The incidence rate of reported tuberculosis cases were estimated based on Insee data for the corresponding year. Age-standardized rates were estimated for each department based on the Île-de-France region population.

The incidence of tuberculosis increased significantly in the Île-de-France region from 14.6/10⁵ inhab. in 2015 to 15.8/10⁵ inhab. in 2017 (+8.2%, p<0.01) suggesting a potential reversal of trends. All departments in the region were above 10/10⁵ inhab. rate in 2017. Subregional disparities were observed, with an important increase of the incidence in Paris, reaching 16.8/10⁵ inhab. in 2017 (significant increased from 2015 to 2017). The incidence rates among persons born abroad increased while the incidence rates among persons born in France decreased. The incidence rates of reported tuberculosis cases increased in Île-de-France for men, communities' residents and, among persons born abroad, for new arrivals.

An increase of the number of tuberculosis cases was found in the Île-de-France region since 2016. This observation concerns persons suffering of precariousness and promiscuity, especially persons born abroad and recently arrived in France. These observations encourage to continue and strengthen the adaptation of screening for these at-risk populations.

Mots-clés : Tuberculose, Épidémiologie, Surveillance, Île-de-France

// **Keywords:** Tuberculosis, Epidemiology, Surveillance, Île-de-France

Introduction

Malgré les actions menées à l'échelle mondiale pour lutter contre la tuberculose, celle-ci représente encore un problème de santé publique majeur et demeure l'une des principales causes de morbidité et de mortalité infectieuse dans le monde. En effet, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé à 10 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose en 2017, à plus de 1,3 million (IC95%: [1,2-1,4]) le nombre de décès chez les personnes séronégatives et à 300 000 les décès supplémentaires dus à la coinfection tuberculose/VIH¹. Deux tiers des cas de tuberculose étaient notifiés dans huit pays : Inde (27%), Chine (9%), Indonésie (8%), Philippines (6%), Pakistan (5%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%) et Afrique du Sud (3%)¹. À ce jour, l'Europe reste un continent à faible incidence de tuberculose avec cependant des disparités territoriales et populationnelles importantes.

Ces dernières années, les pays européens à faible incidence de tuberculose, dont fait partie la France, se retrouvent confrontés à deux défis majeurs dans la lutte contre cette maladie : l'arrivée d'un nombre important de migrants en provenance de pays à haute incidence² et l'augmentation de la tuberculose en Europe de l'Est^{3,4}. Parmi les cas de tuberculose signalés dans les pays de l'Espace économique européen en 2016, la part des personnes nées à l'étranger était de 33%^{1,5} alors qu'elle atteignait 59% en France en 2015⁶.

Depuis plusieurs décennies, le taux de déclaration de la tuberculose a régulièrement diminué à la faveur des traitements antituberculeux et de l'amélioration des conditions de vie. En France, le taux est passé de 9,9 cas pour 10⁵ habitants en 2003 à 7,3 cas pour 10⁵ habitants en 2014⁶.

L'Île-de-France est la région métropolitaine qui connaît la plus forte incidence de tuberculose depuis plusieurs années^{6,7} et de fortes disparités populationnelles et territoriales sont présentes sur ce territoire. La proportion de tuberculose survenant chez les étrangers était d'environ 69% entre 2007 et 2010 et l'incidence était très élevée dans certains départements de la Petite couronne, comme la Seine-Saint-Denis⁸.

Comme observé dans d'autres régions françaises, une baisse était constatée en Île-de-France entre 2003 et 2014, avec une incidence passant de 24,1 cas pour 10⁵ habitants à 14,9⁹. Cependant une hausse des déclarations obligatoires (DO) de tuberculose a été observée à Paris en 2016¹⁰. Cette étude a été réalisée afin d'estimer le taux de déclaration de la tuberculose maladie entre 2015 et 2017 en Île-de-France et de décrire les caractéristiques des cas déclarés sur cette période.

Méthodes

Sources de données

Les données analysées concernent les cas de tuberculose maladie déclarés en Île-de-France pour les années 2015, 2016 et 2017 *via* la DO. Les DO de

tuberculose maladie sont collectées et gérées par les Agences régionales de santé (ARS), en lien avec les Centres de lutte antituberculeuse (Clat). L'ARS complète et valide les fiches de DO (par échange d'informations avec le Clat).

Ces données sont transmises une fois par an à Santé publique France sous forme de fichier électronique anonymisé.

Définition de la tuberculose maladie

Doivent être déclarés comme tuberculose maladie les cas avec des signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, s'accompagnant d'une décision de traitement antituberculeux standard, que ces cas soient confirmés par la mise en évidence d'une mycobactérie du complexe *tuberculosis* à la culture (cas confirmés) ou non (cas probables).

Analyses statistiques

Les taux de déclaration au niveau régional et départemental ont été estimés pour 100 000 habitants (/10⁵ h) à partir des chiffres de population de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) pour l'année correspondant à l'année de déclaration des cas. Les taux de déclaration des départements de la région ont été standardisés sur l'âge, la population d'Île-de-France pour l'année correspondante étant utilisée comme référence. Pour les taux de déclaration selon le pays de naissance, les données du recensement de la population par pays de naissance effectué par l'Insee en 2015 ont été utilisées.

Les analyses ont été réalisées selon le département de déclaration des cas. Les informations analysées concernaient les caractéristiques cliniques et socio-démographiques des cas de tuberculose maladie.

Une comparaison des taux d'incidence a été réalisée entre les années 2015 et 2017 par un test du mid-P et les proportions ont été comparées par un test du Chi2. L'année 2015 a été prise comme année de référence. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel Stata® et le logiciel R version 3.5.0.

Résultats

Nombre de cas déclarés et taux de déclaration en Île-de-France entre 2015 et 2017

Au total, 1 758 cas de tuberculose maladie ont été déclarés en Île-de-France en 2015, 1 809 en 2016 et 1 927 en 2017 (tableau 1). Le taux de déclaration de la tuberculose maladie est passé de 14,6/10⁵ h en 2015 à 15,8/10⁵ h en 2017 (figure), soit une augmentation de 8,2% (p<0,01). Parmi les huit départements de la région, la Seine-Saint-Denis avait le taux de déclaration le plus élevé de 2015 (25/10⁵ h) à 2017 (26,5/10⁵ h). La plus forte augmentation a été observée à Paris où le taux d'incidence est passé de 13,5/10⁵ h en 2015 à 16,8/10⁵ h en 2017, soit une augmentation de 23,4% (p<0,01). En 2017, le taux de déclaration était supérieur à 10/10⁵ h dans tous les départements pour la première fois en dix ans.

Tableau 1

Évolution du taux de déclaration de tuberculose maladie par département, par pays de naissance, par sexe, par classe d'âge en Île-de-France entre 2015 et 2017

	2015 (n=1 758)	2016 (n=1 809)	2017 (n=1 927)
Taux pour 100 000 habitants			
Île-de-France	14,6	15	15,8**
Département*			
Paris	13,5	14,4	16,8**
Seine-et-Marne	9,7	9,1	11
Yvelines	8,8	12,6	11,6
Essonne	14,1	12,1	14,7
Hauts-de-Seine	13	14,7	13,2
Seine-Saint-Denis	25	24,7	26,5
Val-de-Marne	18,3	17,6	15,8
Val-d'Oise	12,7	13,3	14
Pays de naissance			
Naissance en France	5	4,9	4,7
Naissance à l'étranger	44,6	46	51,7**
Afrique du Nord	28,4	28,1	31,8**
Asie	61,1	58	62,9
Afrique subsaharienne	100,3	106,1	123,5**
Europe	17,2	21,9	19
Autre	36,6	29,8	35,9
Sexe			
Hommes	18,6	20	21,7**
Femmes	10,5	10	10,2
Âge			
0 à 4 ans	5,1	3,8	6,5
5-14 ans	8,5	8,9	9,3
15-24 ans	24,6	26,9	29,1**
25-39 ans	21,7	22,2	23,1
40-59 ans	10,6	10,0	11,2
60-74 ans	11,3	13,2	12,4
75 ans et plus	15,6	13,8	14,0

* Les taux par département sont standardisés sur l'âge en prenant comme population de référence la population d'Île-de-France. ** Valeurs significatives ($p < 0,01$).

Source de données : Santé publique France (données de déclarations obligatoires) et Insee (estimations localisées de la population).

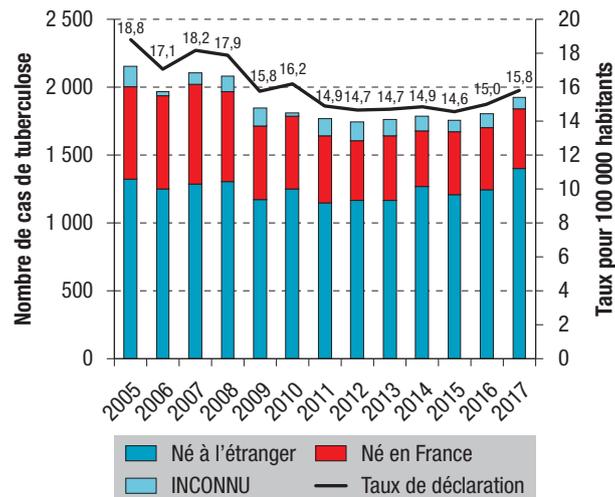
Caractéristiques sociodémographiques des cas déclarés en Île-de-France entre 2015 et 2017

En Île-de-France, au cours des années 2015 à 2017, le taux de déclaration chez les hommes était deux fois plus élevé que le taux de déclaration chez les femmes. Ce taux était significativement plus élevé chez les hommes en 2017 ($p < 0,01$) (tableau 1).

Les personnes âgées de 15 à 24 ans étaient les plus touchées : $24,6/10^5$ h en 2015, $26,9/10^5$ h en 2016 et $29,1/10^5$ h en 2017, avec une augmentation significative en 2017 ($p < 0,01$). Chez les enfants de moins de 5 ans, le taux de déclaration a augmenté en 2017

Figure

Évolution du taux de déclaration de tuberculose maladie et du nombre de cas par pays de naissance en Île-de-France entre 2007 et 2017



($6,5/10^5$) contre $5,1/10^5$ et $3,8/10^5$ respectivement en 2015 et 2016 (tableau 1).

Le nombre de déclarations, tous âges confondus, était plus élevé chez les personnes nées à l'étranger et a augmenté de 16% entre 2015 (1 207 cas) et 2017 (1 400 cas) (tableau 2). Le taux de déclaration chez les personnes nées à l'étranger a ainsi augmenté significativement ($p < 0,01$) entre 2015 ($44,6/10^5$ h) et 2017 ($51,7/10^5$ h). Cette augmentation concernait particulièrement les personnes originaires d'Afrique subsaharienne ($100,3/10^5$ h en 2015 et $123,5/10^5$ h en 2017 ($p < 0,01$)) et d'Afrique du Nord ($28,4/10^5$ h en 2015 et $31,8$ en 2017 ($p < 0,01$)) (tableau 1).

La date d'entrée en France était renseignée pour 73% des cas déclarés en 2015, 82% en 2016 et 83% en 2017. La proportion des cas de tuberculose parmi les personnes nées à l'étranger arrivées en France récemment (depuis moins de 2 ans) a augmenté significativement entre 2015 et 2017, passant de 23% à 32% ($p < 0,01$). Ces personnes représentaient 38% des cas à Paris en 2017, 31% dans les Yvelines, 35% dans l'Essonne, 38% dans les Hauts-de-Seine et 36% dans le Val-de-Marne (tableau 2).

Le nombre de cas de tuberculose parmi les résidents de centres d'hébergement collectif (foyer social, de travailleurs...) était de 198 en 2015 et de 321 en 2017 (tableau 3). Parmi ces personnes, 83% ($198/239$) en 2015 et 95% ($331/373$) en 2017 étaient nées à l'étranger. Enfin, la proportion de ceux arrivés en France depuis moins de 2 ans est passée de 24% (48 cas) en 2015 à 45% (145 cas) en 2017 ($p < 0,01$) (tableau 3).

Le nombre de cas de tuberculose maladie chez les personnes sans domicile fixe (SDF) était de 113 en 2015, 130 en 2016 et 164 en 2017, soit une augmentation de 45%. De 2015 à 2017, la grande majorité

Tableau 2

Évolution de la proportion de personnes arrivées récemment en France parmi les cas de tuberculose maladie nés à l'étranger, déclarés en Île-de-France et par département, entre 2015 et 2017

Région/départements	Île-de-France	75	77	78	91	92	93	94	95
2015									
Personnes nées à l'étranger	1 207	229	74	82	110	142	298	163	109
Date d'arrivée en France disponible	834	173	60	66	92	0	247	113	83
Dont arrivées en France <2 ans	23%	29%	23%	27%	16%	–	20%	23%	17%
2016									
Personnes nées à l'étranger	1 246	247	63	107	108	151	290	169	111
Date d'arrivée en France disponible	1 023	202	55	84	87	125	257	127	86
Dont arrivées en France <2 ans	28%	29%	20%	25%	40%	27%	26%	30%	28%
2017									
Personnes nées à l'étranger	1 400	296	93	105	130	121	331	181	114
Date d'arrivée en France disponible	1 166	258	75	94	105	110	290	147	87
Dont arrivées en France <2 ans	32%**	38%	29%	31%	35%	38%	26%	36%	24%

** Valeurs significatives (p<0,01)

Tableau 3

Évolution des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des cas de tuberculose maladie déclarés en Île-de-France entre 2015 et 2017

	2015 (n=1 758)	2016 (n=1 809)	2017 (n=1 927)
Hébergement			
Personnes résidant en collectivité (n)	239	270	373
Centre d'hébergement collectif	58%	62%	53%
EHPAD	3%	2%	2%
Établissement pénitentiaire	11%	7%	9%
Autres	28%	29%	36%
Résidents de collectivités nés à l'étranger (n)	198	239	321
Dont arrivés dans les 2 ans	24%	36%	45%**
Personnes sans domicile fixe (SDF) (n)	113	130	164
SDF nés à l'étranger (n)	97	111	144
Dont SDF arrivés dans les 2 années	33%	48%	56%**
Localisation			
Pulmonaire (n)	1 192	1 219	1 333
Dont microscopie +	47%	49%	45%
Méningée (cas <15 ans) (n)	33	30	46(2)
Milliaire (cas <15 ans) (n)	38 (1)	44	57 (2)
Contexte du diagnostic mentionné (n)	1 524	1 623	1 703
Recours spontané aux soins	81%	83%	81%
Enquête autour d'un cas	6%	4%	6%
Dépistage	4%	4%	4%
Autres	9%	9%	9%

** Valeurs significatives (p<0,01)

des cas SDF étaient nés à l'étranger : 97 cas (93%) en 2015, 111 cas (91%) en 2016 et 144 (90%) en 2017 ; plus de la moitié de ces cas étaient arrivés en France depuis moins de 2 ans : 56% en 2017 (p<0,01), contre 33% en 2015 (tableau 3).

Caractéristiques cliniques et microbiologiques des cas

La localisation de la tuberculose maladie était indiquée pour tous les cas déclarés de 2015 à 2017. Les formes pulmonaires (isolées ou associées à d'autres

localisations) représentaient 68% des cas en 2015 (1 192/1 758), 67% en 2016 (1 219/1 809) et 69% en 2017 (1 333/1 927). Le résultat d'examen microscopique était positif pour 47% des cas avec une localisation pulmonaire en 2015 et pour 45% en 2017, considérés comme contagieux (tableau 3). Une localisation méningée (isolée ou associée à d'autres localisations) a été signalée pour 33 cas en 2015, 30 en 2016 et 46 en 2017. Une forme miliaire (isolée ou associée à d'autres localisations) a été signalée pour 38 cas en 2015, 44 en 2016 et 57 en 2017 (tableau 3). Ces formes graves ne concernaient aucun enfant de moins de 15 ans en 2016 contrairement à 2017 où 3 enfants ont été atteints (1 cas de tuberculose miliaire et 1 cas de tuberculose méningée chez 2 enfants vaccinés par le BCG, et 1 cas présentant les deux formes dont le statut vaccinal BCG était inconnu).

Contexte du diagnostic

Le contexte du diagnostic était indiqué pour 86% des cas en 2015, 90% des cas en 2016 et 88% des cas en 2017. Le recours spontané au système de soins par les patients a permis le diagnostic de la grande majorité des cas sur ces trois années (81% en 2015, 83% en 2016 et 81% en 2017). L'enquête autour d'un cas et le dépistage ont également permis d'identifier de nouveaux cas (entre 4% et 6%). D'autres circonstances de diagnostic ont été évoquées dans 9% des cas en 2016 et 2017, notamment un recours au système de soins pour un autre motif que la tuberculose.

Discussion

Cette étude suggère une augmentation du taux de déclaration de la tuberculose maladie en Île-de-France, amorcée en 2016 et confirmée en 2017, plus importante à Paris que dans les autres départements. Cette évolution est associée à une augmentation du taux chez les personnes de sexe masculin, chez les jeunes adultes de 15 à 24 ans, chez les personnes originaires de zones à forte endémie tuberculeuse et chez les personnes arrivées sur le territoire métropolitain au cours des deux années précédentes, tels les sans-abris.

Taux de déclaration de la tuberculose maladie

Une augmentation significative du taux de déclaration de tuberculose maladie de 8,2% a été observée en Île-de-France entre 2015 et 2017. Ces résultats contrastent avec la baisse de l'incidence observée entre 2000 et 2010 dans la région et avec la stabilité installée depuis 2011, y compris au niveau national⁶. Elle concerne principalement les cas survenus chez les personnes nées à l'étranger et plus spécifiquement les personnes originaires d'Afrique subsaharienne et d'Afrique du Nord. Cette augmentation peut être mise en relation avec le fait que la proportion des nouveaux cas de tuberculose arrivés sur le territoire français depuis moins de deux ans a augmenté, passant de 23% en 2015 à 32% en 2017.

En effet, ces personnes présentent un risque élevé de contracter la tuberculose dans leur pays d'origine s'ils

proviennent d'une région à haute endémie tuberculeuse. Ensuite, elles peuvent développer la tuberculose après leur arrivée en France (pour rappel, un quart de la population mondiale est en infection tuberculeuse latente). Ce passage d'infection tuberculeuse latente en tuberculose maladie dans les deux ans après l'arrivée en France est classiquement décrit et probablement favorisé par différents facteurs (pauvreté, inégalités sociales, logements surpeuplés, malnutrition, toxicomanie et accès limité aux soins de santé..). La contamination a pu également avoir lieu lors du parcours migratoire ou après l'arrivée en France^{11,12}. Par ailleurs, le bilan des données épidémiologiques en France en 2008 avait montré que le taux de déclaration était plus élevé chez les personnes nées à l'étranger et arrivées sur le territoire français durant les deux années avant le diagnostic¹³.

L'augmentation du taux de déclaration de tuberculose maladie en Île-de-France varie d'un département à l'autre. Cette augmentation était particulièrement importante à Paris. Il s'agit de la première augmentation dans la capitale depuis 2002^{8,10}. En 2014, selon une enquête transversale européenne, les grandes villes européennes avaient des ratios de taux d'incidence deux fois plus élevés que le taux national de notification, probablement du fait d'une concentration plus élevée de groupes à risque¹⁴.

Dans tous les départements de la région, le taux de déclaration était supérieur à 10/10⁵ h en 2017. Comme observé antérieurement, la Seine-Saint-Denis était le département d'Île-de-France avec le plus fort taux de déclaration (26,5/10⁵ h en 2017), probablement en raison de la concentration plus élevée de groupes de population à risque et des conditions de vie souvent plus difficiles pour les populations connues de ce département¹⁵. La transmission de *Mycobacterium tuberculosis* est en effet favorisée par le regroupement de populations en situation de précarité ou de migrants en provenance de pays à haute incidence de tuberculose maladie. Les différents taux de déclarations observés entre les départements sont ainsi révélateurs des disparités socio-économiques en Île-de-France⁶.

Caractéristiques des cas

L'analyse des données de tuberculose maladie d'Île-de-France entre 2015 et 2017 montre des taux plus élevés chez les hommes¹⁶, les sans-abri, les personnes nées à l'étranger résidant en collectivité. Ces résultats reflètent probablement la surreprésentation des hommes dans divers groupes à risque de tuberculose, notamment chez les sans-abri et les personnes vivant en collectivité. Dans ces deux derniers groupes, la proportion de nouveaux arrivants a significativement augmenté en 2017.

Le taux de déclaration était particulièrement élevé chez les jeunes adultes de 15 à 24 ans. Les adolescents étant plus à risque de passage d'infection tuberculeuse latente en tuberculose maladie pourrait être un des facteurs expliquant l'augmentation significative dans la tranche d'âge 15-24 ans.

Comme constaté au cours des années précédentes, le taux de déclaration chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne était également élevé. Cette région du monde regroupe en effet de nombreux pays à haute incidence tuberculeuse⁷. Le taux de déclaration a aussi augmenté chez les personnes originaires d'Afrique du Nord en 2017. L'augmentation du taux de déclaration dans ces différents groupes est probablement en lien avec la vague migratoire de 2015, qui a déplacé environ 244 millions de migrants internationaux selon les Nations Unies, dont près des deux tiers vers les pays industrialisés¹⁷. Cette augmentation met en avant la nécessité de mettre en œuvre des actions spécifiques auprès des migrants originaires de ces régions et récemment arrivés. Le taux de déclaration reste stable pour les personnes originaires d'Asie, d'Europe et d'autres régions comme l'Amérique et l'Océanie, tout comme pour les personnes nées en France.

La part de la tuberculose maladie chez les personnes nées à l'étranger et arrivées en France depuis plus de deux ans reste toutefois considérable. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce phénomène : la circulation de la tuberculose dans l'entourage, la réactivation favorisée par les conditions de vie ou une nouvelle infection acquise lors d'un séjour dans le pays d'origine^{11,12,18,19}.

Limites

L'exhaustivité des données issues des DO a été estimée autour de 70% pour les données de 2010, faisant craindre une sous-estimation de l'incidence de tuberculose sur le territoire²⁰. De plus, l'ensemble des variables présentes sur la fiche de déclaration ne sont pas remplies pour tous les cas (données manquantes).

Conclusion

Une augmentation significative du taux de déclaration de tuberculose maladie en Île-de-France est observée entre 2015 et 2017. Les résultats de cette étude sont cohérents avec l'augmentation du taux de déclaration de la tuberculose maladie observée à Paris en 2016. En 2017, Paris représente le deuxième département où l'incidence est la plus élevée après la Seine-Saint-Denis.

Au niveau régional, la proportion de cas de tuberculose chez les personnes nées à l'étranger a augmenté en 2017, principalement chez celles récemment arrivées en France. Ces éléments mettent en avant la nécessité de demeurer vigilants face à la recrudescence de cette maladie. Il est ainsi nécessaire de poursuivre et de renforcer les dispositifs spécifiques de dépistage engagés en Île-de-France auprès de ces populations particulièrement à risque. L'hypothèse d'un lien fort avec la précarité incite à intégrer ces dispositifs de dépistage dans une stratégie globale et renforcée de promotion de la santé des groupes sociaux les plus exposés. ■

Remerciements

Aux médecins et biologistes déclarants, aux personnels des Centres de lutte antituberculeuse et des Agences régionales de santé, qui contribuent à l'amélioration de la qualité des données, à Jean-Paul Guthmann et toute l'équipe du niveau national de Santé publique France engagés dans la surveillance de la tuberculose.

Références

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO 2018. 277 p. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- [2] D'Ambrosio L, Centis R, Dara M, Solovic I, Sulis G, Zumla A, et al. European policies in the management of tuberculosis among migrants. *Int J Infect Dis.* 2017;56:85-9.
- [3] Falzon D, Mirzayev F, Wares F, Baena IG, Zignol M, Linh N, et al. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? *Eur Respir J.* 2015;45(1):150-60.
- [4] Jenkins HE, Crudu V, Soltan V, Ciobanu A, Domente L, Cohen T. High risk and rapid appearance of multidrug resistance during tuberculosis treatment in Moldova. *Eur Respir J.* 2014;43(4):1132-41.
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm: ECDC-WHO; 2016. 220 p. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2016>
- [6] Guthmann J, Ait Belghiti F, Lévy-Bruhl D. Épidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension de l'obligation vaccinale BCG sur la tuberculose de l'enfant, 2007-2015. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;7:116-26. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV13312
- [7] Ait Belghiti F, Antoine D. L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(9-10):164-71. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV12491
- [8] Silue Y. Surveillance de la tuberculose en Île-de-France, 2014. Santé publique France/Cire Île-de-France. Bulletin de veille sanitaire. 2016;(21):1-10. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Île-de-France/Bulletin-de-veille-sanitaire-Île-de-France.-n-21-Juin-2016>
- [9] Leporc E, Carré N, Vandentorren S. Évolution de la tuberculose en Île-de-France de 2000 à 2010. *Bull Epidemiol Hebd.* 2014;(8):138-43. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV11998
- [10] Antoun F, Charlois-Ou C, Dormant I, Hocine N, Mazelle G, Mouas H. La tuberculose à Paris en 2016 : un tournant ? *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(6-7):113-20. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV13685
- [11] Diel R, Rüsche-Gerdes S, Niemann S. Molecular epidemiology of tuberculosis among immigrants in Hamburg, Germany. *J Clin Microbiol.* 2004;42(7):2952-60.
- [12] Lobato MN, Hopewell PC. *Mycobacterium tuberculosis* infection after travel to or contact with visitors from countries with a high prevalence of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1871-5.
- [13] Antoine D, Che D. Épidémiologie de la tuberculose en France : bilan des cas déclarés en 2008. *Bull Epidemiol Hebd.* 2010;(27-28):289-93. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV644

[14] de Vries G, Aldridge RW, Cayla JA, Haas WH, Sandgren A, van Hest NA, *et al.* Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European Union and European Economic Area countries. *Euro Surveill.* 2014;19(9).

[15] Bayardin V, Herviant J, Jabot D, Martinez C, Chemineau D, Glachant E, *et al.* En Île-de-France, la pauvreté s'est intensifiée dans les territoires déjà les plus exposés. Institut national de la statistique et des études économiques-Analyses Île-de-France. 2017. [Internet] <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3291402>

[16] Organisation mondiale de la Santé. Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2017. Genève: OMS. 2018. https://www.who.int/tb/publications/global_report/fr/

[17] United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Population Division. International Migration. Total international migrant stock 2015. New York: UN; 2015. [Internet]. <https://www.un.org/en/development/desa/population/migration/data/estimates2/estimates15.asp>

[18] Klinkenberg E, Manissero D, Semenza JC, Verver S. Migrant tuberculosis screening in the EU/EEA: Yield, coverage and limitations. *Eur Respir J.* 2009;34(5):1180-9.

[19] Lillebaek T, Andersen ÅB, Bauer J, Dirksen A, Glismann S, de Haas P, *et al.* Risk of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a low-incidence country due to immigration from high-incidence areas. *J Clin Microbiol.* 2001;39(3):855-61.

[20] Girard D, Antoine D, Che D. Epidemiology of pulmonary tuberculosis in France. Can the hospital discharge database be a reliable source of information? *Med Mal Infect.* 2014; 44(11-12):509-14.

Citer cet article

Mathieu P, Mouchetrou Njoya I, Calba C, Lepoutre A, Marc E, Silue Y. Épidémiologie de la tuberculose en Île-de-France : une augmentation des cas déclarés en 2016 et en 2017 ? *Bull Epidémiol Hebd.* 2019;(14):256-62. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/14/2019_14_2.html

ARTICLE // Article

ESTIMATION DE LA COUVERTURE VACCINALE CHEZ LES ADOLESCENTS D'ILLE-ET-VILAINE : RÉSULTATS D'UNE ENQUÊTE TRANSVERSALE RÉPÉTÉE MENÉE À LA JOURNÉE DÉFENSE ET CITOYENNETÉ À RENNES, 2015-2018

// ESTIMATION OF VACCINATION COVERAGE IN ADOLESCENTS FROM ILLE-ET-VILAINE DISTRICT: RESULTS OF REPEATED CROSS-SECTIONAL SURVEY BASED ON THE DEFENSE AND CITIZENSHIP DAY IN RENNES, FRANCE, 2015-2018

Bertrand Gagnière¹ (bertrand.gagniere@santepubliquefrance.fr), Dominique Le Goff², Camille Buscail¹, Lisa King¹

¹ Santé publique France, Cire Bretagne, Rennes, France

² Agence régionale de Santé Bretagne, Délégation territoriale du Finistère, Quimper, France

Soumis le 31.10.2018 // Date of submission: 10.31.2018

Résumé // Abstract

Objectif – La mesure de la couverture vaccinale (CV) des jeunes adultes n'est pas réalisée en routine. La Journée défense et citoyenneté (JDC) est obligatoire et cible les jeunes entre 16 et 18 ans. L'objectif de cette étude était d'estimer la CV contre la rougeole, les infections à méningocoque C, l'hépatite B et les infections à papillomavirus (HPV) et d'évaluer la CV pour le rappel coquelucheux entre 11 et 13 ans chez les participants à la JDC nés entre 1997 et 2000. L'objectif secondaire était de décrire la dynamique du rattrapage vaccinal.

Méthode – L'enquête s'est déroulée pendant une semaine chaque année de 2015 à 2018, au Centre du service national de Rennes. Les données relatives à la CV ont été saisies sur place à partir des carnets de santé (CS). Le nombre de doses et les dates d'administration ont été recueillis pour chaque vaccin. Une personne était correctement vaccinée si elle avait reçu le nombre de doses recommandé par le calendrier vaccinal le jour de la JDC.

Résultats – Sur les 1 633 jeunes présents, 1 360 (83%) avaient apporté leur CS ou un document équivalent et, parmi eux, 1 184 étaient nés entre 1997 et 2000. Selon les cohortes de naissance, les CV variaient de 92,6 à 96,9% pour la rougeole, de 34,6 à 51,5% pour la méningite C, de 43,5 à 49,1% pour l'hépatite B, de 58,8 à 73,4% pour la coqueluche (11-13 ans) et de 29,3 à 35,6% pour la vaccination contre les infections à papillomavirus chez les jeunes filles. La proportion d'adolescents vaccinés dans le cadre du rattrapage a peu évolué.

Discussion-conclusion – Notre enquête a montré des résultats proches de ceux fournis par d'autres sources de données à âge donné. Le lieu de recrutement a permis de minimiser les biais de sélection dans une tranche d'âge où il est difficile d'estimer la CV. La méthodologie permet de décrire la dynamique du rattrapage vaccinal.

Cette enquête a permis de suivre la CV des adolescents d'Île-et-Vilaine avec des indicateurs de bonne qualité. Elle montre que des efforts importants seront à réaliser sur le rattrapage et la promotion de la vaccination des adolescents, en particulier contre la méningite C et contre les infections à papillomavirus.

Objective – There is no routine measurement of immunization coverage (IC) among young adults in France. The Defense and Citizenship Day (DCD) is mandatory and targets young people aged between 16 and 18 years. We aimed to estimate the IC of young adults born between 1997 and 2000 against hepatitis B, meningococcal meningitis C, human papilloma virus (HPV), and measles. We have also evaluated the proportion of booster vaccinations for pertussis received between 11 and 13 years. The secondary objective was to describe the dynamic of vaccination catch-up.

Method – The survey took place over a one-week period from 2015 to 2018, at the National Military Centre of Rennes (France). Data on IC were collected on site from health records (HR). For each type of vaccine, we collected information on the number of doses and the dates of administration. A person was correctly vaccinated if he or she had received the number of doses recommended by the vaccination schedule on the DCD.

Results – Among the 1,633 teenagers who attended the DCD, 1,360 (83.0%) brought their HR or equivalent, of which 1,184 were born between 1997 and 2000. According to birth cohorts, measurements of IC ranged from 92.6 to 96.9% for measles, from 34.6 to 51.5% for meningitis C, from 43.5 to 49.1% for hepatitis B, from 58.8 to 73.4% against pertussis between 11 and 13 years and from 29.3 to 35.6% for HPV among girls. The proportion of catch-up vaccination did not change a lot between birth cohorts.

Discussion – conclusion – Our results were similar to those of other studies using different data sources at a given age. The main strength of this study was the place of recruitment that minimized selection bias, in a rarely estimated IC age group. The methodology allows to describe the dynamics of the vaccination catch up.

This study allowed following adolescents of Ille-et-Vilaine department with good quality estimates. It showed that important efforts are needed in adolescents to promote vaccination and vaccination catch up, particularly against meningitis C and against papillomavirus in girls.

Mots-clés : Couverture vaccinale, Adolescents, Journée défense et citoyenneté, Carnet de santé, Rattrapage vaccinal

// **Keywords**: Immunization coverage, Teenagers, Defense and Citizenship Day, Child's Health Records, Vaccination catch up

Introduction

Les vaccinations constituent un moyen efficace pour contrôler voire éradiquer les maladies infectieuses¹. Cependant, certaines couvertures vaccinales (CV) observées en France sont insuffisantes². Par ailleurs, selon le Baromètre de Santé publique France 2010, près d'une personne interrogée sur cinq (19%) estimait ne pas être à jour de ses vaccinations et plus d'un quart (27%) ne connaissait pas la nature de sa dernière vaccination. Enfin, 45% des adolescents et des jeunes adultes étaient incapables de citer leur dernier vaccin³.

L'objectif de santé publique est d'atteindre ou de maintenir (selon les maladies) un taux de CV optimum aux âges ciblés par la vaccination afin, outre la protection individuelle, d'induire indirectement une protection collective bénéficiant à l'ensemble de la population.

En France, en 2016, la situation était contrastée, avec des CV élevées et en progression pour certains vaccins du nourrisson tels que ceux contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite (DTP) et la coqueluche, et des couvertures insuffisantes contre l'hépatite B chez les adolescents et pour le rappel contre le tétanos chez l'adulte⁴.

Des études de CV ont lieu en France *via* les certificats de santé du 24^e mois (CS24) et les enquêtes menées en milieu scolaire chez les enfants et adolescents âgés de 4 à 15 ans⁵. En revanche, après 15 ans, il n'existe pas à ce jour de système de recueil de données de routine. Si les données de l'assurance maladie commencent à être utilisées pour certains vaccins comme celui contre la rougeole ou le papillomavirus humain (HPV), elles ne permettent pas, pour le moment, de reconstituer

un historique pour les adolescents. Une enquête en population sur un échantillon représentatif serait à même de pallier ces carences.

L'objectif de ce travail était d'estimer, chez les jeunes nés entre 1997 et 2000 et résidant en Ille-et-Vilaine au moment de leur Journée défense et citoyenneté (JDC), la CV contre l'hépatite B, la méningite à méningocoque C, l'infection à HPV, la rougeole et celle du rappel coquelucheux entre 11 et 13 ans, et de s'assurer de la qualité des estimations obtenues. L'objectif secondaire était de décrire les évolutions de CV entre les cohortes de naissance et la dynamique de rattrapage vaccinal.

Matériel et méthodes

Principe de la JDC

Le recensement est obligatoire. Il doit être réalisé dans les trois mois qui suivent le jour du 16^e anniversaire pour les citoyens français, ou, pour les personnes ayant acquis la nationalité française entre 16 et 25 ans, dans le mois qui suit cette acquisition. Une fois le recensement effectué, la personne reçoit une convocation à la JDC, environ 45 jours avant la date de la session. Elle est donc en théorie une source optimale d'étude sans biais de sélection dans la tranche d'âge des 16 à 18 ans.

La participation à cette journée est obligatoire. La convocation a lieu entre 16 et 18 ans, ou trois mois après la date de recensement si l'on devient français de 18 à 25 ans⁶. La date de convocation est aléatoire puisqu'elle dépend uniquement de la date de recensement de la personne. Ceci implique que les participants constituent un échantillon représentatif des jeunes de la zone concernée.

Période et population d'étude

Cette enquête s'est déroulée pendant quatre à cinq jours d'affilée chaque année de 2015 à 2018, au Centre du service national (CSN) de Rennes, après accord du ministère de la Défense. Elle concernait les adolescents résidant dans le département d'Ille-et-Vilaine et convoqués à la JDC au CSN de Rennes, unique dans le département.

Un courrier demandant à chaque participant de se munir de son carnet de santé ou d'un document équivalent (carnet de vaccination ou attestation médicale) a été envoyé par le ministère de la Défense deux semaines avant la date de convocation. Les données ont été collectées pour tous les participants ayant apporté un carnet de santé. Seuls ceux nés entre 1997 et 2000 ont été inclus dans cette analyse. Les données relatives à la couverture vaccinale ont été saisies directement sur place par deux binômes de Santé publique France Bretagne à l'aide du logiciel EpiData 3.1, à partir des informations contenues à la page « Vaccination » du carnet de santé. Chaque carnet de santé était glissé dans une enveloppe ne comportant qu'un numéro de table permettant une anonymisation directe. Les informations collectées étaient : date de la JDC, année de naissance, sexe, département de résidence, données de couverture vaccinale (*cf. infra*).

Définition du statut vaccinal

Pour chaque vaccin le nombre de doses, leur date d'administration et le nom du vaccin utilisé, lorsque celui-ci était disponible, ont été recueillis dans les carnets de santé.

La vaccination contre la rougeole était considérée comme complète lorsqu'une personne avait reçu au total deux doses de vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) ou de vaccin anti rougeoleux.

Une personne était considérée comme ayant reçu une vaccination complète contre l'hépatite B lorsqu'elle avait reçu deux ou trois doses de vaccin selon des schémas valides. Pour les schémas à trois doses, un délai minimum d'un mois entre les deux premières doses a été considéré valide⁷. Une personne n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin, ou ayant reçu deux ou trois doses ne respectant pas les schémas décrits ci-dessus était considérée comme ayant une vaccination incomplète.

A été considérée comme vaccinée contre les infections invasives à méningocoque C, toute personne ayant reçu au moins une dose de vaccin conjugué à partir de un an.

A été considérée comme complètement vaccinée contre l'HPV, toute jeune fille ayant reçu trois doses de vaccin quadrivalent (Gardasil[®]) ou bivalent (Cervarix[®]) entre 14 et 19 ans ou deux doses entre 11 et 13 ans espacées de six mois, avec un délai minimum de quatre semaines entre les deux premières injections des schémas à trois doses⁷.

La présence d'une injection de rappel de vaccin coquelucheux entre 11 et 13 ans a également été relevée indépendamment du fait que le schéma vaccinal corresponde complètement au calendrier vaccinal.

En parallèle du recueil de données, des présentations d'information sur l'étude en cours et d'information sur la vaccination en général ont été réalisées.

Validation externe des résultats

Nous avons comparé les estimations de CV obtenues à partir des CS24 en Ille-et-Vilaine pour la génération 1997⁸ et 1999 (données non publiées, données des cohortes 1996 et 1998 non disponibles) à celles de l'étude JDC à l'âge de 2 ans pour la première dose du vaccin contre la rougeole et pour le schéma complet du vaccin contre l'hépatite B.

Nos estimations de CV contre les infections invasives à méningocoque C ont été comparées à celles réalisées en 2017 à partir des données du Datamart de consommation inter-régimes (DCIR) pour l'Ille-et-Vilaine⁹. Les estimations issues du DCIR ne sont disponibles que depuis 2010, année d'entrée effective du vaccin contre le méningocoque C au calendrier vaccinal, et ne prennent donc pas en compte les vaccins réalisés avant cette date.

Nos estimations de CV contre l'HPV ont été comparées à celle réalisée fin 2016 à partir du DCIR pour la cohorte née en 2000, résidant en Ille-et-Vilaine et ayant reçu un schéma complet à l'âge de 16 ans¹⁰.

Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata[®] 14 (StataCorp., College Station, Texas, États-Unis). La CV pour chaque vaccin est exprimée en pourcentage avec son intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les tendances entre les cohortes ont été testées grâce au test non paramétrique nptrend.

La CV cumulée selon l'âge a été décrite et représentée graphiquement pour chacun des vaccins (à l'exception du rappel coquelucheux qui impliquait un intervalle d'âges).

Résultats

Parmi les 1 543 participants, 1 281 (83%) avaient leur carnet de santé ou un document équivalent et, parmi eux, 1 184 étaient nés entre 1997 et 2000. L'échantillon comprenait 595 garçons (50,3%) et 589 filles (49,7%).

La couverture vaccinale complète contre la rougeole variait de 92,6% à 94,2% entre les cohortes de naissance 1997 et 2000, avec une augmentation significative selon les années de naissance ($p=0,03$, tableau 1).

La CV contre les infections invasives à méningocoque variait de 34,6% à 51,5% entre les cohortes de naissance 1997 et 2000 ; la tendance était à la limite de la signification statistique ($p=0,059$).

La CV complète contre l'hépatite B variait de 43,5% à 49,1% entre les cohortes de naissance 1997 et 2000 ; la tendance était à la limite de la signification ($p=0,062$).

Tableau 1

Couvertures vaccinales en Ile-et-Vilaine par année de naissance. Enquête Journée défense et citoyenneté, Rennes, France, 2015-2018

	1997		1998		1999		2000		p tendance
	N (301)	% [IC95%]	N (300)	% [IC95%]	N (290)	% [IC95%]	N (293)	% [IC95%]	
Rougeole									
Absente	11	3,7% [1,8-6,4]	7	2,3% [0,9-4,7]	1	0,3% [0,0-1,9]	6	2,0 [0,1-4,4]	0,03
≥1 dose (CV 1 ^{ère} dose)	290	96,3% [93,6-98,2]	293	97,7% [95,3-99,1]	288	99,3% [97,5-99,9]	285	97,3% [94,7-98,8]	
2 doses (CV 2 doses)	276	92,6% [90,1-95,1]	280	93,3% [89,9-95,9]	281	96,9% [94,2-98,6]	276	94,2% [90,9-96,6]	
Méningocoque C									
Absente	197	65,4% [59,4-70,8]	183	61,0% [55,2-66,6]	160	55,2% [49,2-61,0]	142	48,5% [42,6-54,3]	0,059
1 dose	104	34,6% [29,2-40,2]	117	39,0% [33,4-44,8]	130	44,8% [39,0-50,8]	151	51,5% [45,7-57,4]	
Hépatite B									
Absente	154	51,2% [45,4-56,9]	157	52,2% [46,5-58,1]	140	48,3% [42,4-54,2]	141	48,1% [42,3-54,0]	0,062
Incomplète	16	5,3% [3,1-8,5]	12	4,0% [2,1-6,9]	9	3,1% [1,4-5,8]	8	2,7% [1,2-5,3]	
Couverture complète	131	43,5% [37,8-49,3]	131	43,7% [38,0-49,5]	141	48,6% [42,7-54,5]	144	49,1% [43,3-55,0]	
HPV (filles uniquement) (n=150) (n=154) (n=149) (n=136)									
Absente	97	64,7% [56,5-72,3]	95	61,7% [53,5-69,4]	93	62,4% [54,1-70,2]	88	64,7% [56,0-72,7]	0,92
Couverture incomplète	9	6,0% [2,8-11,1]	11	7,1% [3,6-12,4]	3	2,0% [0,4-5,8]	8	5,9% [2,6-11,3]	
Couverture complète	44	29,3% [22,2-37,3]	48	31,2% [24,0-39,1]	53	35,6% [27,6-43,8]	40	29,4% [21,9-37,8]	
Coqueluche 11-13 ans									
Absente	90	29,9% [24,8-35,4]	74	24,7% [19,9-29,9]	68	23,4% [18,7-28,8]	55	18,8% [14,5-23,7]	0,005
11-13 ans	177	58,8% [53,0-64,4]	195	65,0% [59,3-70,4]	192	66,2% [60,4-71,6]	215	73,4% [67,9-78,4]	
≥14 ans	34	11,3% [8,0-15,4]	31	10,3% [7,1-14,3]	30	10,3% [7,1-14,4]	23	7,8% [5,0-11,5]	

[IC95%] : intervalle de confiance à 95%.

CV : couverture vaccinale ; HPV : papillomavirus humain.

La CV complète contre l'HPV variait de 29,3% à 29,4% entre les cohortes de naissance 1997 et 2000, en passant par un maximum de 35,6% pour la cohorte 1999. Il n'y avait pas de tendance significative.

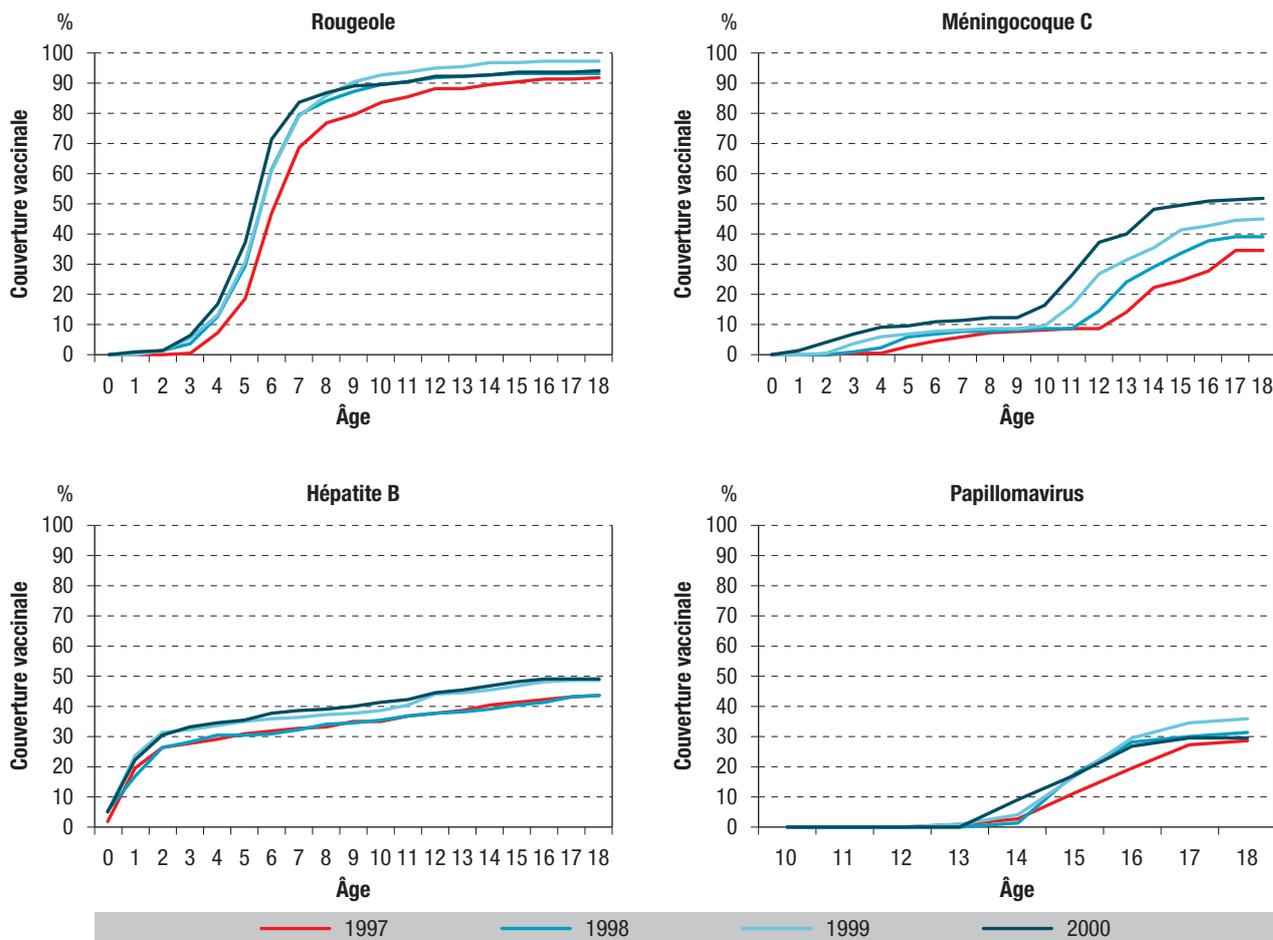
La fréquence d'injection du rappel contre la coqueluche entre 11 et 13 ans variait de 58,8% à 73,4% entre les cohortes de naissance 1997 et 2000. La proportion d'enfants n'ayant pas reçu de rappel entre 11 et 13 ans diminuait significativement selon les années de naissance (p=0,005).

La figure présente les couvertures vaccinales cumulatives par âge vis-à-vis de la rougeole, de l'hépatite B, des infections invasives à méningocoque C et de l'HPV selon la cohorte de naissance. L'administration de la deuxième dose de vaccin contre la rougeole a été réalisée majoritairement entre 5 et 10 ans, ce qui correspond au calendrier vaccinal pour les cohortes de naissance

considérées. La proportion d'adolescents vaccinés dans le cadre du rattrapage, après 8 ans, variait de 16 à 8% entre les cohortes de naissance 1997 et 2000. Concernant l'hépatite B, la majorité des jeunes ayant reçu une vaccination complète a reçu l'ensemble des doses entre 0 et 2 ans. La proportion d'enfants vaccinés dans le cadre du rattrapage après 2 ans variait de 40 à 35% entre les cohortes de naissance 1997 et 2000. La proportion d'enfants ayant reçu un rappel contre la coqueluche après 13 ans variait de 12 à 8% entre les cohortes de naissance 1997 et 2000. Enfin, on note une augmentation de la CV contre le méningocoque C entre 9 et 12 ans selon la cohorte de naissance, ce qui correspond à l'introduction du vaccin au calendrier vaccinal en 2010. Ainsi, les cohortes de naissances étudiées entraient toutes dans le cadre du rattrapage vaccinal dont on voit qu'il tend à diminuer au fur et à mesure des cohortes de naissance.

Figure

Couverture vaccinale cumulative contre la rougeole, l'hépatite B, le méningocoque C et le papillomavirus. Enquête Journée défense et citoyenneté, Rennes, France, 2015-2018



Validation externe des estimations (tableau 2)

Les estimations obtenues lors de la JDC étaient très proches de celles obtenues par le CS24 pour une dose de vaccin contre la rougeole pour les cohortes 1997 et 1999.

Concernant la vaccination complète contre l'hépatite B, les écarts entre les estimations variaient de 4 à 7%.

Chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans, la CV contre le méningocoque C était estimée à 38,3%⁹ et à 50% dans l'étude JDC. Dans notre étude, la CV cumulée en 2009 (avant l'introduction du vaccin au calendrier vaccinal et sa prise en charge par la sécurité sociale) variait de 8 à 12% selon les années de naissance.

Enfin, concernant le papillomavirus, l'estimation réalisée fin 2016 à partir du DCIR indiquait que 25% des jeunes filles âgées de 16 ans (nées en 2000) avaient reçu un schéma vaccinal complet¹⁰. Dans notre étude, cette proportion était de 26%.

Discussion

Notre étude a permis d'estimer la CV contre la rougeole, les infections invasives à méningocoque C, l'hépatite B, l'infection à papillomavirus, et celle du rappel coquelucheux entre 11 et 13 ans chez les jeunes nés entre 1997 et 2000 et résidant en Ille-et-Vilaine.

Toutes les CV sont inférieures aux objectifs fixés par la loi de santé publique (loi n°2004-806 du 9 août 2004, objectif n°42). Cependant, les niveaux de CV atteints pour la rougeole avoisinent les 95% pour 2 doses à 18 ans.

Dans notre étude, toutes cohortes confondues, 28% des adolescents ne sont théoriquement pas couverts correctement contre la coqueluche. Ce résultat est compatible avec ce qui est connu au niveau national¹¹. Ce défaut de couverture justifie la stratégie actuelle autour de la grossesse consistant à proposer systématiquement une mise à jour des vaccinations pour les deux futurs parents et la fratrie afin de protéger indirectement les nouveau-nés dans leur premier mois de vie.

La CV contre les infections à papillomavirus est très faible en Ille-et-Vilaine. Rappelons qu'au Royaume-Uni, ce vaccin est recommandé depuis 2008. La CV chez les jeunes filles âgées de 16 à 18 ans était estimée à 84% en 2016 et le portage des sérotypes vaccinaux 16/18 à haut risque de cancer du col de l'utérus a diminué de 80% dans cette classe d'âge depuis 2010¹². De plus, depuis 2018, la vaccination contre le papillomavirus y est également proposée aux garçons¹³.

Outre la minimisation des biais de sélection, notre étude présente les évolutions sur quatre cohortes

Validation externe des couvertures vaccinales estimées à la journée défense et citoyenneté, Rennes, France, 2015-2018

	Enquête JDC	Validation externe
Rougeole 1 dose à 2 ans cohorte 1997	86,4%	85,6% (CS24)
Rougeole 1 dose à 2 ans cohorte 1999	87,4%	87,3% (CS24)
Hépatite B schéma complet à 2 ans cohorte 1997	26,3%	30,5% (CS24)
Hépatite B schéma complet à 2 ans cohorte 1999	30,7%	37,3% (CS24)
Méningocoque C	50,0%	38,3% (DCIR)
Papillomavirus à 16 ans cohorte 2000	26,0%	25,0% (DCIR)

JDC : Journée défense et citoyenneté ; CS24 : certificat de santé du 24^e mois ; DCIR : datamart de consommation inter-régimes.

de naissances consécutives. Si d'autres études ont déjà été réalisées une année donnée chez des adolescents en utilisant une méthodologie identique ou proche, elles ne présentent pas de données sur l'évolution des CV¹⁴⁻¹⁶. La pérennisation de l'étude après 2015, année de sa première réalisation¹⁴, a permis d'offrir un complément d'information par rapport aux outils déjà existants tels que les bases de données médico-administratives (DCIR) ou les enquêtes en milieu scolaire. Elle a montré une évolution favorable des taux de CV selon les cohortes en Ille-et-Vilaine.

Les évolutions du rattrapage vaccinal sont faibles entre les cohortes de naissances 1997 et 2000. Elles nécessitent d'être suivies dans les cohortes d'adolescents pour lesquelles peu d'informations sont disponibles, qui ne sont pas concernées par l'obligation vaccinale et ne bénéficient pas d'un suivi médical aussi fréquent que les enfants.

Les deux principales forces de notre étude résident dans le lieu de recrutement et l'utilisation du carnet de santé. La participation à la JDC étant obligatoire, et l'attribution de la date de participation aléatoire, les biais de sélection ont pu être minimisés, dans une tranche d'âge où il reste difficile d'estimer la CV¹⁷. Rappelons cependant que l'Ille-et-Vilaine ne compte qu'un seul centre de sélection pour la JDC alors que certains départements en comptent plusieurs. Si la méthode devait être étendue à des départements comptant plusieurs centres de sélection, l'ensemble des centres devraient y être investigués pour disposer d'indicateurs représentatifs de la population étudiée.

Par ailleurs, et contrairement à la plupart des études sur la CV réalisées chez les jeunes adultes¹⁸, les informations n'étaient pas déclaratives mais recueillies à partir du carnet de santé, garantissant ainsi leur validité, sachant que le niveau de connaissances des adolescents sur les vaccins et leur statut vaccinal est faible et que la qualité des estimations issues d'enquêtes déclaratives est moindre^{16,19}. En outre, dans notre étude, l'information sur tous les vaccins réalisés a été recueillie quel que soit le mode de prise en charge. Or, les vaccins réalisés par les centres de protection maternelle et infantile ne sont parfois pas prescrits mais administrés directement à partir de stocks disponibles et n'apparaissent donc pas dans les bases de l'Assurance maladie (DCIR).

Bien que ne disposant pas d'informations sur les 17% d'adolescents n'ayant pas apporté leur carnet de santé, nous pensons qu'ils n'ont pas introduit de biais de sélection car nos estimations sont très comparables à celles issues d'autres sources à différents âges.

Par rapport à une estimation basée uniquement sur le nombre de doses reçues, la classification adoptée pour la présentation des résultats sous-estime la CV de 7% au maximum pour l'hépatite B, et de 2% pour l'HPV (résultats non présentés). Ce qui signifie que 7% des adolescents avaient reçu un nombre de doses contre l'hépatite B (et 2% contre le papillomavirus) suffisant pour correspondre à un schéma valide mais avec un espacement des doses insatisfaisant.

Ainsi, les différences de 4 à 7% obtenues en comparant nos estimations à celles des CS24 pourraient s'expliquer en partie par la manière de comptabiliser les doses valides.

Les différences observées pour le méningocoque C lors de la validation externe s'expliquent quant à elles par le fait que le DCIR ne comptabilise les doses de ce vaccin que depuis qu'il est remboursé par la sécurité sociale et donc depuis qu'il est inscrit au calendrier vaccinal (2010). Ainsi, la CV vaccinale obtenue dans notre étude en se limitant à la période où le vaccin contre le méningocoque C figure au calendrier vaccinal est de 38%, identique à celle issue du DCIR.

Les estimations de CV contre les infections à papillomavirus sont assez proches selon les sources.

Le recueil de la dernière dose reçue contre la coqueluche a permis d'obtenir un indicateur sur un éventuel défaut de CV de la population en attendant le rappel recommandé à 25 ans.

Enfin ce travail, dans l'intervention dispensée en parallèle du recueil, a donné l'opportunité de transmettre des messages de prévention et d'information sur la vaccination à une population peu informée sur le sujet¹⁹.

Conclusion

Cette étude a permis d'obtenir une estimation de bonne qualité de la couverture vaccinale des jeunes âgés de 16 à 18 ans résidant en Ille-et-Vilaine. Elle

pourrait servir de référence pour évaluer la pertinence des données du DCIR qui ne prennent pas forcément en compte les vaccinations réalisées sans remboursement individuel.

La pérennisation de cette enquête permet de suivre l'évolution de la CV dans cette tranche d'âge où peu d'informations sont disponibles tant que les historiques ne peuvent pas être reconstitués *via* le DCIR. Si cette étude apporte peu d'information nouvelle sur la petite enfance comme le montre la très bonne concordance des estimations avec celles issues des CS 24, elle permet de suivre la dynamique de rattrapage vaccinal et la vaccination des adolescents.

En outre, elle constitue un moyen de continuer à diffuser des messages de prévention et d'information sur la vaccination. Les CV estimées sont inférieures aux recommandations visant à éradiquer les maladies contre lesquelles les vaccins étudiés sont administrés. Ceci justifie la poursuite des efforts de promotion de la vaccination entrepris par l'ARS Bretagne depuis 2012. ■

Remerciements

- aux équipes du Centre du service national (CSN) de Rennes et tout particulièrement madame Marie-Hélène Bodin, le lieutenant Monica Botelho, l'adjudant Anthony Hue et monsieur Philippe Bentz pour leur accueil et leur aide précieuse dans la mise en place de cette étude.
- aux membres de l'équipe de Santé publique France Bretagne: Marlène Faisant, Yvonnick Guillois, Mathilde Pivette et Hélène Tillaut.
- aux membres de l'unité vaccination de la Direction des maladies infectieuses de Santé publique France pour leurs conseils.

Références

- [1] Perronne C. La vaccination : première méthode de prévention. Haut Conseil de la santé publique: Actualité et dossier en santé publique n°71. Paris: HCSP; 2010. 56 p. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>
- [2] Lévy-Bruhl D. Pourquoi des couvertures vaccinales très élevées chez le nourrisson sont-elles nécessaires? Vaccination des jeunes enfants : des données pour mieux comprendre l'action publique. Bull Epidémiol Hebd. 2017;(HS):6-11. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV13508
- [3] Gautier A, Jestin C, Beck F. Vaccination : baisse de l'adhésion de la population et rôle clé des professionnels de santé. La santé en action. 2013;(423):50-3. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/SLH/pdf/sante-action-423.pdf>
- [4] Lévy-Bruhl D. L'épidémiologie des maladies à prévention vaccinale en 2017. Médecine. 2017;13(3):103-9.
- [5] Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, Guignon N, de Peretti C, Niel X, *et al.* Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. Bull Epidémiol Hebd. 2007;(6):45-9. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV4235
- [6] Service Public, Direction de l'information légale et administrative. Journée défense et citoyenneté. [Internet]. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F871>
- [7] Guérin N. Vaccinations. EMC-Pédiatrie. 2005;1(2):65-95.
- [8] Antona D, Bussière E, Guignon N, Bayedan G, Lévy-Bruhl D. La couverture vaccinale en France en 2001. Bull Epidémiol

Hebd. 2003;(36):169-72. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV4457

[9] Données de couverture vaccinale contre le méningocoque C, par département et par classe d'âge. Saint-Maurice: Santé publique France. [Internet]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Meningocoque-C>

[10] Données de couverture vaccinale contre les papillomavirus humains (HPV). Saint-Maurice: Santé publique France. [Internet]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains>

[11] Couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche chez les enfants scolarisés en classe de 3^e (15 ans), France. Saint-Maurice: Santé publique France. [Internet]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Diphtherie-tetanos-poliomyelite-coqueluche>

[12] Meshier D, Panwar K, Thomas SL, Edmundson C, Choi YH, Beddows S, *et al.* The impact of the national HPV Vaccination Program in England using the bivalent HPV vaccine: Surveillance of type-specific hpv in young females, 2010-2016. J Infect Dis. 2018;218(6):911-21.

[13] HPV vaccine to be given to boys in England. London: Department of Health and Social Care; 2018. [Internet]. <https://www.gov.uk/government/news/hpv-vaccine-to-be-given-to-boys-in-england>

[14] Buscaïl C, Gagnière B. Vaccination coverage of adolescents: Results of a Defense and Citizenship Day-based survey. Med Mal Infect. 2016;46(1):25-31.

[15] Roblot F, Robin S, Chubilleau C, Giraud J, Bouffard B, Ingrand P. Vaccination coverage in French 17-year-old young adults: An assessment of mandatory and recommended vaccination statuses. Epidemiol Infect. 2016;144(3):612-7.

[16] Boulet L, Spillebout A, Arnaud M, Nicolay N. Couvertures vaccinales, connaissances, perceptions et attitudes vis-à-vis de la vaccination des adolescents dans les départements du Calvados et de l'Orne (Normandie), 2015-2016. Bull Epidémiol Hebd. 2017;(21):438-47. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV13487

[17] Guthmann JP, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D. Mesure de la couverture vaccinale en France : sources de données et données actuelles. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012. 4 p. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV11118

[18] Mellon G, Rigal L, Partouche H, Aoun O, Jaury P, Joannard N, *et al.* Vaccine knowledge in students in Paris, France, and surrounding regions. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2014;25(3):141-6.

[19] Humez M, Le Lay E, Jestin C, Perrey C. Obligation vaccinale : résultats d'une étude qualitative sur les connaissances et perceptions de la population générale en France. Bull Epidémiol Hebd. 2017;(HS):12-20. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV13509

Citer cet article

Gagnière B, Le Goff D, Buscaïl C, King L. Estimation de la couverture vaccinale chez les adolescents d'Ille-et-Vilaine : résultats d'une enquête transversale répétée menée à la Journée défense et citoyenneté à Rennes, 2015-2018. Bull Epidémiol Hebd. 2019;(14):262-8. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/14/2019_14_3.html