



HAL
open science

Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux

Vanina Meyssonier

► **To cite this version:**

Vanina Meyssonier. Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012. Français. NNT : 2012PAO66665 . tel-00833269

HAL Id: tel-00833269

<https://theses.hal.science/tel-00833269>

Submitted on 12 Jun 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité

EPIDEMIOLOGIE

(Ecole Doctorale Pierre Louis de Santé Publique)

Présentée par

Vanina MEYSSONNIER

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

**EPIDEMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE ET DE LA RESISTANCE AUX
ANTITUBERCULEUX**

Soutenu le 17 décembre 2012 devant le jury composé de :

Mr le Pr Jérôme ROBERT	Directeur de thèse
Mr le Pr Olivier LORTHOLARY	Rapporteur
Mme le Dr Claire ANDREJAK	Rapporteur
Mr le Pr Bertrand DAUTZENBERG	Examineur
Mr Didier CHE	Examineur

Résumé :

Le contrôle de la tuberculose est un enjeu majeur de Santé Publique dans le monde. Nous avons utilisé les systèmes de surveillance mis en place dans deux pays de profil épidémiologique de la tuberculose différent (France et Chine) pour étudier la prise en charge des malades et la résistance aux antituberculeux.

En France, nous avons analysé la mono-résistance primaire à l'isoniazide selon les cohortes de naissance et montré des taux de résistance plus élevés parmi les cohortes de jeunes patients nés en France. Ceci suggère une transmission récente de ces souches en France. Les données disponibles actuellement dans les réseaux ne permettent pas d'analyser plus précisément les causes de cette augmentation (origine des parents, type d'exposition, circulation d'un clone particulier ...). Pour ce qui concerne la mono-résistance à la rifampicine, son incidence est très faible (<1%). Nous avons montré que sa prise en charge est très hétérogène et que le taux de succès thérapeutique peut être amélioré. Une réflexion identique à celle qui a eu lieu pour les cas multi résistants doit être mise en place.

En Chine, en utilisant un réseau régional, nous avons confirmé que la toux et l'appartenance à des populations vulnérables étaient des facteurs de risque de diagnostic tardif. La formation médicale et l'accès aux structures de soins doivent être améliorés.

Les réseaux de surveillance sont des outils clés pour collecter des données permettant de fournir des indicateurs sur les caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose sur lesquels vont se baser les programmes de lutte contre la tuberculose.

EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS AND ANTITUBERCULOSIS TREATMENT'S RESISTANCE

Tuberculosis (TB) control is a major global public health issue. We used existing surveillance systems in two countries with different epidemiological profiles of tuberculosis (France and China) to evaluate patient management and antituberculosis drug resistance.

In France, we first analyzed primary isoniazid monoresistance according to birth cohorts, demonstrating higher resistance rates among cohorts of young patients born in France. This result suggests recent transmission of such strains in France. Data currently available in the networks do not allow for further analysis to explain this increase (i.e. parental origins, exposure type, circulation of a particular clonal strain). In a second work, we showed that rifampin monoresistance incidence rate was very low (<1%), that its management was heterogeneous, and its treatment success rate not satisfactory. We suggest to implement a program identical to the one established for the management of multidrug resistant TB.

In China, using a regional surveillance network, we confirmed that cough and belonging to a vulnerable population were risk factors for delayed diagnosis. The training of healthcare workers and patient's access to healthcare must be improved.

Surveillance networks are key tools for collecting data, permitting the establishment of indicators of epidemiological TB characteristics, the basis of tuberculosis control programs.

Mots-clés:

TUBERCULOSE

ISONIAZIDE

RIFAMPICINE

MONORESISTANCE

DELAI DIAGNOSTIQUE

Key words:

Tuberculosis

Isoniazid

Rifampin

Monoresistance

Diagnosis delay

Laboratoire:

Bactériologie-Hygiène, EA 1541 / ER 5

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Site Pitié-Salpêtrière

91 Bd de l'hôpital

75634 Paris Cedex 13, France

Tel: (33) 1 40 77 97 46

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement:

Madame Dominique COSTAGLIOLA pour avoir accepté de diriger mon travail de Master et de m'avoir acceptée dans son école doctorale.

Monsieur le Professeur Jérôme ROBERT pour sa patience, son encadrement et ses précieux conseils tout au long de ce travail.

Monsieur le Professeur Qian GAO pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire à l'Université de FUDAN à Shanghai.

Monsieur le Professeur Olivier LORTHOLARY et Madame le Docteur Claire ANDREJAK pour avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Bertrand DAUTZENBERG et Monsieur Didier CHE pour avoir accepté de participer au jury.

Madame le Docteur Guislaine CARCELAIN pour sa collaboration enrichissante.

Madame le Docteur Amélie GUIHOT pour sa confiance et son soutien permanent.

Madame Van Thuy BUI pour sa collaboration et nos discussions de doctorantes dans le bureau du directeur.

Je remercie Matilde, Rafael, Marco et leur papa qui me soutiennent, m'encouragent et m'accompagnent dans tous les projets que j'entreprends.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	p.11
I RATIONNEL	p.13
1. La Tuberculose	p.13
a. Agent causal	p.13
b. Formes cliniques de la maladie	p.15
c. Diagnostic de la tuberculose	p.17
d. Résistance de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> aux antituberculeux	p.24
e. Traitement de la tuberculose	p.26
f. Enjeux de Santé Publique :	p.29
2. Système de surveillance épidémiologique de la tuberculose	p.32
a. Dans le monde	p.32
b. En France : Réseau AZAY, ARS, InVS	p.35
c. En Chine	p.40
3. Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux	
a. Dans le monde	p.44
b. En France	p.47
c. En Chine	p.53
4. Questions et objectifs	p.56

II TRAVAUX ORIGINAUX p.60

1. Remarques préliminaires p.61

2. Publications p.63

a. Publication 1 p.63

Increase in primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in younger birth cohorts in France. Meyssonier V, Veziris N, Bastian S, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J. *Journal of Infection*. 2012; 64(6):589-595

b. Publication 2 p.76

Factors associated with delay in tuberculosis diagnosis test in China.

Meyssonier V, Li X, Shen X, Wang H, Li D, Liu Z, Liu G, Mei J, Gao Q. *European Journal of Public Health*. 2012 Aug 8

c. Publication 3 p.88

Performance du Quantiféron® dans le diagnostic de la tuberculose maladie

Meyssonier V, Guihot A, Chevet K, Veziris N, Assoumou L, Caumes E, Carcelain G. *Médecine et Maladies Infectieuses* Nov 6

3. Travaux soumis p.97

a. Travail soumis 1 p.97

Rifampicin mono-resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in France : a 2005-2010 cohort analysis

Meyssonier V, Bui VT, Veziris N, Bernard C, Jarlier V, Robert J.

4. Travaux en cours	p.119
a. Travail encours 1	p.119
Modeling the decrease in the incidence of culture-positive tuberculous meningitis in France from 1990 to 2007. TV.Bui, V.Meyssonier, PY Boëlle, D. Antoine, V.Jarlier, J. Robert	
b. Travail en cours 2	p.137
La méningite tuberculeuse à culture positive en France chez les enfants de moins de 5 ans entre 2000 et 2010. TV.Bui, V.Meyssonier, D. Antoine, V.Jarlier, J. Robert.	
III DISCUSSION	p.144
IV CONCLUSION ET PERSPECTIVES	p.150
REFERENCES	p.153

LISTE DES TRAVAUX

Publications

Publication 1

Increase in primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in younger birth cohorts in France. Meyssonier V, Veziris N, Bastian S, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J. *Journal of Infection*. 2012; 64(6):589-595

Publication 2

Factors associated with delay in tuberculosis diagnosis test in China. Meyssonier V, Li X, Shen X, Wang H, Li D, Liu Z, Liu G, Mei J, Gao Q. *European Journal of Public Health*. 2012 Aug 8

Publication 3

Performance du Quantiféron® dans le diagnostic de la tuberculose maladie

Meyssonier V, Guihot A, Chevet K, Veziris N, Assoumou L, Caumes E, Carcelain G. *Médecine et Maladies Infectieuses* Nov 6

Travaux soumis

Travail soumis 1

Rifampicin mono-resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in France : a 2005-2010 cohort analysis
Meyssonier V, Bui VT, Veziris N, Bernard C, Jarlier V, Robert J.

Travaux en cours

Travail en cours 1

Modeling the decrease in the incidence of culture-positive tuberculous meningitis in France from 1990 to 2007
TV.Bui, V.Meyssonier, PY Boëlle, D. Antoine, V.Jarlier, J. Robert

Travail en cours 2

La méningite tuberculeuse à culture positive en France chez les enfants de moins de 5 ans entre 2000 et 2010.
TV.Bui, V.Meyssonier, D. Antoine, V.Jarlier, J. Robert.

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION

La tuberculose représente un problème de santé publique mondial majeur. Chaque année, on compte environ 9 millions de nouveaux cas et près de 2 millions de personnes meurent de cette maladie(1). Tous les pays sont touchés mais la plupart des cas (85%) se produisent en Afrique (30%), et en Asie (55%), l'Inde et la Chine comptant à elles deux 35% de l'ensemble des cas. Le contrôle de la tuberculose peut être achevé si chaque patient ayant une tuberculose maladie était diagnostiqué et recevait un traitement adéquat dans le plus bref délai. Un retard de la prise en charge est le reflet d'un défaut d'accès aux soins mais aussi d'un retard diagnostique lié à la prise en charge médicale, qui retarde la mise sous traitement et augmente le risque de transmission de la tuberculose dans la communauté jusqu'à ce que le patient soit correctement traité (2).

Le diagnostic de certitude de la tuberculose reste la positivité des cultures. Récemment, d'autres outils ont été développés comme la biologie moléculaire avec la mise en évidence de l'ADN mycobactérien ou des tests indirects comme le dosage de l'interféron gamma (Quantiféron®) qui a montré son intérêt dans le diagnostic de la tuberculose latente.

Même si la tuberculose représente la huitième grande cause de décès dans les pays à revenu faible et intermédiaire, elle reste une maladie curable dans la majorité des cas. En utilisant des associations de médicaments (streptomycine (SM), isoniazide (INH), rifampicine (RMP), éthambutol (EMB) et pyrazinamide (PZA), près de 90% des patients qui ont une tuberculose sensible aux antituberculeux peuvent être guéris en six mois. Le traitement de la tuberculose résistante aux antibiotiques nécessite des schémas de traitement

plus longs, avec des médicaments dits de seconde ligne qui sont plus coûteux, moins efficaces, moins bien tolérés et les taux de guérison sont donc plus faibles (3).

Afin d'évaluer les programmes de lutte contre la tuberculose, la plupart des pays industrialisés ont mis en place des systèmes de surveillance permettant de surveiller l'évolution de nombre de cas et donc de l'incidence de la tuberculose maladie et de la fréquence de la résistance aux antibiotiques en vue d'un meilleur contrôle de cette maladie contagieuse. Ces systèmes de surveillance sont moins efficaces dans les pays à faibles revenus, en particulier pour la surveillance de la résistance car les tests de sensibilité ne sont pas toujours disponibles (4).

Notre travail a consisté à analyser des profils particuliers de tuberculose (résistance primaire à l'isoniazide, monorésistance à la rifampicine, méningite tuberculeuse) en utilisant les réseaux de surveillance existant en France.

Nous avons par ailleurs profité de notre expérience de la surveillance en réseau en France pour analyser les déterminants du retard à la mise au traitement antituberculeux en Chine en utilisant les données collectées par un réseau organisé par le CDC de Shanghai pour les régions aux alentours.

I RATIONNEL

1. La Tuberculose

a. Agent causal

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par *Mycobacterium tuberculosis* qui appartient au genre *Mycobacterium*, famille des *Mycobacteriaceae*, ordre des Actinomycétales. Les mycobactéries sont des bacilles aérobies stricts ou micro aérophiles, immobiles, non sporulés (5) ; Les mycobactéries se caractérisent par une paroi très particulière au sein du monde bactérien qui leur confère, entre autres, des propriétés tinctoriales spécifiques, l'acido-alcool-résistance et une résistance à de nombreux antibiotiques.

Parasite strict de l'homme, *M.tuberculosis* est le principal agent de la tuberculose humaine. En microscopie optique, *M.tuberculosis* est un bacille fin, légèrement incurvé, de 2 à 5 microns de long sur 0,2 à 0,3 microns de large. Il se distingue des autres espèces bactériennes par ses exigences de culture et sa lenteur de croissance. *M.tuberculosis* ne croît pas sur les milieux de culture ordinaires. Seuls les milieux qui contiennent du sérum, de la glycérine, de la pomme de terre glycélinée, de l'œuf ou de l'albumine bovine permettent une culture abondante. Les milieux de culture les plus employés pour le diagnostic de la tuberculose sont les milieux solides à l'œuf de Löwenstein-Jensen, les milieux gélosés ou liquides de Middlebrook (7H0, 7H10, 7H11) supplémentés par de l'OADC (acide oléique, albumine, dextrose et catalase), et des milieux liquides dérivant du milieu de Youmans. Le temps de division de *M.tuberculosis* étant de 20 heures en moyenne, les cultures sur milieu solide ne sont positives qu'après 21 à 28 jours d'incubation à 37°C, et après un délai un peu plus court

(10 à 15 jours) lorsqu'on utilise un milieu liquide et un moyen de détection non optique (radiométrie, fluorescence...). *M.tuberculosis* a une activité catalasique thermolabile (elle disparaît après chauffage pendant 20 minutes), une activité nitrate réductase et accumule de l'acide nicotinique, ce qui peut être révélé par l'épreuve à la niacine (6). Ces trois caractéristiques sont les trois caractères biochimiques « types » de cette espèce.

La séquence complète du génome de *M.tuberculosis* H37Rv publiée en 1998 par Steward Cole *et al.* a permis d'expliquer certains caractères propres aux mycobactéries (7). Comme chez l'ensemble des mycobactéries (excepté *M.leprae*), le génome de *M.tuberculosis* ($4,5 \times 10^9$ daltons, $4,4 \times 10^6$ pb) se caractérise par une teneur en guanine et cytosine (G+C) élevée (65,6%).

Environ 4000 gènes ont été identifiés dans le génome de *M.tuberculosis* et 91% d'entre eux pourraient coder pour des protéines. Le génome de *M.tuberculosis* est riche en séquences répétées d'ADN, en particulier en séquence d'insertion IS6110, spécifiques du complexe *M.tuberculosis*. La position et le nombre de ces séquences sur le génome sont stables pour une souche donnée, mais variables d'une souche à l'autre. Cette particularité a été mise à profit pour développer l'analyse RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) du génome des souches de bacilles tuberculeux, utile dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques nécessitant la comparaison des souches.

Il existe 14 gènes *esx* codant pour les protéines antigéniques de la famille ESAT-6 (Early Secretory Antigenic Target 6). Cet antigène est fortement reconnu par les lymphocytes T humains et provoque une production d'interféron gamma en excès. Des études récentes ont démontrés que certains membres de la famille ESAT-6 seraient impliqués dans le pouvoir pathogène de *M.tuberculosis*. Dès

lors, cette famille de protéines est considérée comme très intéressante d'un point de vue diagnostique, préventif (antigène protecteur) et thérapeutique (cible potentielle des médicaments)(8).

b. Formes cliniques de la tuberculose

M.tuberculosis atteint particulièrement les poumons (tuberculose pulmonaire) mais peut aussi atteindre tous les organes (tuberculose extra pulmonaire). Le bacille se répand dans l'air quand un patient ayant une tuberculose pulmonaire expectore des particules infectieuses en toussant ou en éternuant. Ces particules, appelées gouttelettes de Pflügge, sèchent rapidement dans l'air, mais peuvent rester en suspension dans une pièce non aérée pendant environ 30 minutes, en conservant leur infectiosité. Si en théorie une seule particule infectieuse suffit pour transmettre la tuberculose, une exposition prolongée est en général nécessaire pour infecter un homme, l'effet « inoculum » jouant un rôle majeur dans le risque de transmission. La richesse en bacilles tuberculeux des prélèvements respiratoires est de loin le principal facteur de risque de contagiosité(9). Une petite proportion (5-10%) des personnes infectées par la bactérie développera la maladie, majoritairement dans les deux ans qui suivent le contagement.

Il existe différentes formes cliniques de la tuberculose.

-La primo-infection tuberculeuse : dans la majorité des cas, la primo-infection tuberculeuse aboutit au contrôle de la réplication du bacille grâce à la mise en place de la réponse immune retardée (3 à 9 semaines après le contagement). L'importance du foyer pulmonaire initial peut laisser une cicatrice radiologique marquée par un foyer parenchymateux pulmonaire calcifié associé à une adénopathie médiastinale satellite également calcifiée. Il arrive que l'intensité

de la réponse immune soit à l'origine de manifestations cliniques, principalement l'érythème noueux et la kératoconjonctivite phlycténulaire. Plus rarement, la réponse immunitaire est dépassée et le bacille tuberculeux dissémine dès ce stade de primo-infection (adénopathies médiastinales compressives, dissémination endobronchique ou hématogène avec formes miliaires et méningées engageant alors le pronostic vital chez l'enfant ; rupture du foyer de primo-infection dans l'espace pleural avec apparition d'une pleurésie sérofibrineuse unilatérale chez les adolescents et jeunes adultes ; évolution d'un seul tenant par voie lymphatique ou hématogène vers la tuberculose pulmonaire classique prédominant dans les régions apicales et postérieures, fréquemment associée à des cavernes).

- Trois critères sont exigés pour poser le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (TBL): existence d'un contage tuberculeux documenté par un test immunologique (IDR et/ou IGRA), absence d'antécédent de traitement de tuberculose maladie et absence de tout signe clinique ou radiologique imputable à une tuberculose maladie. Les dernières recommandations françaises et internationales insistent sur une notion fondamentale : on ne doit s'engager dans une démarche de diagnostic d'infection tuberculeuse latente que si ce diagnostic conduit à une intervention thérapeutique (10). En effet, les patients atteints d'infection tuberculeuse latente ne sont ni contagieux ni symptomatiques, et la grande majorité d'entre eux le resteront toute leur vie. Un traitement ne sera proposé qu'aux patients dont le contage est inférieur à 2 ans, les enfants de moins de 5 ans et les patients immunodéprimés ou susceptibles de le devenir (traitement anti-*tumor necrosis factor* ou infecté par le virus du VIH).

-La tuberculose maladie (TBM): en l'absence de déficit immunitaire connu, environ 10% des patients atteints d'infection tuberculeuse latente développeront une tuberculose maladie, avec un net sur risque au cours des 2 années qui suivent le contagé. Le risque est estimé à 5% durant les 12 mois qui suivent le contagé puis à 2.5% la deuxième année puis 2.5% le restant de la vie. L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente (80% des cas). Le diagnostic est suspecté devant des signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement) associés à des signes respiratoires (toux prolongée, hémoptysies). La radio de thorax objective des lésions parenchymateuses associant infiltrats, nodules et cavernes qui peuvent être précisées par une tomodensitométrie. La tuberculose peut atteindre d'autres organes. La pleurésie séro-fibrineuse est la plus fréquente des localisations séreuses. Il peut également avoir une atteinte ganglionnaire périphérique mais aussi profonde. Parmi les localisations extra-pulmonaires, il peut avoir une atteinte osseuse, en particulier celle du rachis appelée Mal de Pott, et une localisation grave qui est celle de la méningite tuberculeuse. Enfin, il faut savoir que la tuberculose peut toucher tous les organes.

c. Diagnostic de la tuberculose

La méthode diagnostique la plus commune est l'examen des crachats (développé il y a plus de 100 ans), où la bactérie peut être observée directement au microscope. Dans les pays qui ont développés des capacités de laboratoire, le diagnostic de référence est celui de la culture bactériologique. Les tests diagnostiques par biologie moléculaire sont en constant développement.

- Examen microscopique

La qualité de l'examen bactériologique dépend avant tout de la qualité du prélèvement, qui doit être une expectoration en cas de TB pulmonaire ou un tubage gastrique permettant de récupérer les sécrétions bronchiques ingérés durant le sommeil, voire une aspiration bronchique par endoscopie si les examens non invasifs sont négatifs. En cas de TB extra-pulmonaire, les biopsies doivent être privilégiées et envoyées sans produit fixant pour une mise en culture. L'examen microscopique met en évidence des bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR) après coloration à la fuschine phéniquée. Cet examen est peu sensible puisqu'il nécessite au moins 10^{3-4} bacilles/ml pour être positif. Sa sensibilité peut être améliorée en répétant l'examen 2 ou 3 fois(11) en veillant à la bonne qualité du prélèvement, non salivaire, de 5ml au minimum(12). La coloration à l'auramine augmente également sa sensibilité.

- Culture

La culture permet de faire l'identification de la mycobactérie isolée et de mesurer sa sensibilité aux antituberculeux. Elle est deux fois plus sensible que l'examen microscopique. Elle nécessite des milieux spécifiques, solides, de type Löwenstein-Jensen, ou liquides et automatisables de type MGIT, Bact/Alert MP. Sur milieu solide, les colonies sont détectées en 3 à 4 semaines. Avec les milieux de culture liquides, la détection de la multiplication bactérienne est positive 1 semaine plus tôt en moyenne.

- Amplification génique

L'identification des mycobactéries isolées en culture est désormais faite à partir des cultures par des techniques moléculaires plutôt que biochimiques. Les tests d'amplification génique peuvent également être utilisés directement sur des prélèvements (avant culture) pour distinguer les bacilles de tuberculose des

mycobactéries atypiques dans les prélèvements à examen microscopique positif (BAAR +), notamment chez les patients immunodéprimés. En revanche, ces tests ont peu d'intérêt pour le diagnostic de la tuberculose s'ils sont utilisés directement sur des prélèvements à examen microscopique négatif(13).

- Tests diagnostiques immunologiques : IDR

L'IDR ou test de Mantoux à été le premier test mis au point pour le diagnostic immunologique de la tuberculose. Il consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 mL de tuberculine, dérivé protéinique purifié (PPD), obtenu à partir d'un surnageant de culture de *M.tuberculosis*. La tuberculine contient plus d'une centaine d'antigènes communs à de nombreuses espèces mycobactériennes dont *M. bovis* utilisé pour le vaccin B.C.G et toutes les mycobactéries environnementales ou non tuberculeuses (MNT). Ce test mesure la réponse *in vivo* d'hypersensibilité à médiation cellulaire de type retardé (type IV de la classification de Gell et Coombs), après injection intradermique de tuberculine. C'est une réaction inflammatoire locale tardive, de durée prolongée et caractérisée par la migration des cellules immunocompétentes vers les tissus contenant l'antigène : dans les heures suivant l'injection, il se produit un afflux de monocytes-macrophages, la formation de cellules géantes multinucléées et l'afflux d'un grand nombre de lymphocytes T CD4 mémoires spécifiques de la tuberculine.

La lecture du diamètre d'induration doit être faite 72 heures après l'injection de tuberculine dans le derme, à la face antérieure de l'avant bras. La réaction cutanée prend l'aspect d'une papule indurée érythémateuse et peut parfois prendre un aspect vésiculaire (IDR phlycténulaire). La lecture se réalise

par inspection, palpation et mesure en mm du plus grand diamètre transversal de l'induration. La lecture n'est pas toujours aisée et il a été observé de grandes variabilités inter observateurs, ce qui rend l'interprétation de ce test toujours difficile(14).

Une IDR positive traduit une tuberculose infection, une TBM ou une primo-infection. Un résultat positif peut aussi signifier un antécédent de vaccination par le B.C.G ou chez les sujets ayant des infections à MNT(15). Une IDR négative traduit généralement une absence de contagion. Des résultats faussement négatifs sont possibles lors d'états d'immunodépression. L'IDR, en cas de résultats fortement positifs ou d'aspect phlycténulaire, est en faveur d'une évolution vers une tuberculose maladie symptomatique(16). L'IDR, qui est normalement positive chez les patients atteints de TBM, dans 20 à 30% des cas de TBM sévère comme la tuberculose miliaire, est diminuée voire négative. Cette absence de réponse cellulaire T serait liée à la compartimentalisation pulmonaire des cellules T effectrices au sein des granulomes tissulaires(17).

D'après une récente méta-analyse, l'IDR a une sensibilité globale de 77% pour le diagnostic de TBM. La spécificité de l'IDR pour le diagnostic de TBM est très variable. Elle dépend du statut vaccinal par le BCG, du statut immunitaire des personnes testés et de la prévalence de la TBL dans la population étudiée(18).

L'IDR est encore très largement utilisée comme méthode de dépistage pour identifier les personnes qui ont une mémoire immunitaire contre *M. tuberculosis*, en raison de son faible coût (2,16 euros)(19). Mais en raison de ces inconvénients et limites, il est apparu nécessaire de développer de

nouveaux tests immunologiques évaluant la présence d'une mémoire immunitaire contre *M.tuberculosis*.

- Tests diagnostiques immunologiques : Tests IGRA (Quantiféron et T-Spot.TB)

- ESAT-6 et CFP-10

Le séquençage du génome complet de *M.tuberculosis* en 1998 (4,4 millions pb) puis de *M.bovis* en 2002 a permis d'identifier une région du génome appelée RD1 (*région of differentiation 1*) codant pour deux protéines de virulence, ESAT-6 et CFP-10 (Culture Filtrate Protein 10)(7). La région RD1 est absente du génome de *M.bovis*, *BCG*, *M.avium*, et de la plupart des autres mycobactéries non tuberculeuses excepté le génome de *M.kansasii*, *M.szulgai* et *M.marinum* et est donc hautement spécifique de *M.tuberculosis*(20).

Ainsi, les réponses cellulaires T aux protéines ESAT-6 et CFP-10 sont très sensibles et spécifiques pour discriminer les patients atteints de TBM de ceux qui ne sont pas infectés et sont, par ailleurs, plus spécifiques que la réponse aux cellules entières ou aux filtrats de culture de *M.tuberculosis*.

L'utilisation de ces antigènes a permis le développement de nouveaux tests diagnostiques, basés sur la détection d'IFN- γ produit par les cellules T spécifiques de *M.tuberculosis*, sans réaction croisée avec le vaccin BCG. Ces tests, à qui on a donné le nom d'IGRA (interféron gamma release assay), ont été développés initialement pour le diagnostic de TBL, en raison des contextes d'immunodépression au cours de la TBM.

- Principe des tests

Le principe de ces tests repose sur la reproduction *in vitro*, de la première étape de réaction immunologique d'hypersensibilité retardée à *M.tuberculosis*,

réalisée *in vivo* au cours d'une IDR à la tuberculine. Les tests IGRA reflètent la réponse Th1 spécifique de *M.tuberculosis* en détectant la présence de cellules T mémoires effectrices spécifiques du bacille. En effet, le temps d'incubation des tests étant de 16 à 24 heures, seules les cellules T effectrices mémoires qui ont déjà rencontré l'antigène, peuvent sécréter l'IFN- γ aussi rapidement.

Les premiers tests commercialisés utilisant ces deux antigènes ont été le Quantiféron-Gold® (QTF-G, Cellestis, Victoria, Australia) et le T-Spot.TB® (Oxford Immunotec, Oxford, UK). Ils utilisent des peptides se chevauchant et couvrant la totalité des protéines ESAT-6 et CFP-10.

Récemment a été commercialisé le Quantiféron®-TB Gold In-Tube (Cellestis, Victoria, Australia) (QTF-GIT) dans lequel a été incorporé un peptide de la protéine TB7.7, codée dans la région RD11 et non partagée par la plupart des mycobactéries atypiques. L'ajout de cette protéine a permis d'améliorer la sensibilité du Quantiféron. Ces deux tests IGRA commercialisés en France à ce jour, reposent sur deux techniques différentes : le Quantiféron sur un test ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay), et le T-Spot.TB sur un test Elispot. Le coût du QTF-GIT est de 40,50 euros et le T-Spot.TB de 129 euros.

Dans les deux cas, le principe de stimulation des cellules mononucléées sanguines (CMNS) contenant les lymphocytes sanguins est le même. Une première stimulation est réalisée par une solution sans antigène (contrôle négatif), une deuxième par trois antigènes simultanément : ESAT-6, CFP-10 et TB7.7 (réponse antigénique), et une troisième par un mitogène non spécifique ou phytohémagglutinine (PHA) (contrôle positif), servant de témoin positif d'une immunocompétence. L'interprétation des résultats dépend de la

présence ou de l'absence de réponse au mitogène, au contrôle négatif et aux antigènes.

Un résultat positif signe la présence de cellules T effectrices mémoires ou effectrices spécifiques de *M.tuberculosis*, traduisant un contact antérieur avec la mycobactérie. La positivité du test ne permet pas de distinguer une tuberculose latente d'une tuberculose maladie et une tuberculose ancienne d'une tuberculose récente. La valeur prédictive des tests IGRA quant à l'évolution vers une tuberculose maladie n'est pas encore démontrée.

Un résultat positif peut aussi être un faux positif lors d'infections par *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum*, mycobactéries retrouvées chez des personnes possédant un aquarium, chez des vétérinaires ou des cultivateurs de fleurs (21).

Un résultat négatif traduit une fréquence basse ou nulle de cellules effectrices mémoires ou effectrices spécifiques de *M.tuberculosis*, correspondant à une absence de contagion. Des résultats faussement négatifs sont possibles lors d'un contagion tuberculeux ancien ou lors d'une absence de réponse du système immunitaire, lié notamment à un problème de présentation par le CMH des antigènes dans certaines ethnies. Un test négatif ne permet donc pas d'éliminer avec certitude le diagnostic de tuberculose.

Un résultat indéterminé correspond, dans la majorité des cas, à une production insuffisante d'IFN- γ en présence de mitogène, traduisant l'incapacité du système immunitaire du sujet à développer une réponse T fonctionnelle. Ceci est plus fréquent chez les enfants, les personnes âgées et les immunodéprimés(22). Dans environ 1% des cas, le résultat est indéterminé devant une réponse positive au témoin négatif, correspondant à une activation

in vivo du système immunitaire avec sécrétion spontanée d'IFN- γ . Cette hyperactivation du système immunitaire est fréquente lors de l'infection par le VIH et lors de l'utilisation de cellules issues de liquides biologiques comme le liquide pleural.

d. Résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux

Ces dernières années, les mécanismes de résistance de *M.tuberculosis* ont été décrits pour la plupart des antituberculeux. La résistance acquise des mycobactéries aux antibiotiques est toujours liée à des mutations de gènes chromosomiques et n'est pas transférable d'une souche à l'autre. Chez les souches résistantes à plusieurs antibiotiques, chacune des résistances est acquise indépendamment des autres, le plus souvent de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement, sauf dans le cas particulier de la résistance à bas niveau à l'isoniazide croisée avec la résistance de l'éthionamide. Deux types de mutations sont impliqués dans la résistance acquise aux antibiotiques : mutation de gènes qui codent pour les protéines cibles de l'antibiotique (rifampicine-*rpoB*, isoniazide-*KatG/InhA/Ahpc/ndh*, éthambutol-*embB*, aminoside-*Rrs*, éthionamide et fluoroquinolone-*gyrA*), mutations de gènes qui codent pour des enzymes impliquées dans l'activation de l'antibiotique (isoniazide, pyrazinamide-*pncA* et éthionamide). Dans le premier cas, les mutations acquises entraînent une diminution de l'affinité de la cible pour l'antibiotique, alors que dans le deuxième cas, elles empêchent l'activation de l'antibiotique.

La résistance acquise aux antibiotiques est en général secondaire à la sélection de mutants résistants lors d'un traitement mal conduit. Cette sélection s'opère

lorsque deux conditions sont réunies : une population bacillaire importante et un seul antibiotique actif au contact des bactéries. La première condition est remplie dans la tuberculose cavitaire, pulmonaire ou rénale, au début du traitement où les bacilles sont dans des conditions de multiplication intense en raison de la bonne oxygénation de la caverne. La seconde condition est remplie lorsque le malade reçoit une monothérapie de principe (dans le cadre du traitement de la tuberculose latente par exemple) ou de fait parce que les bacilles sont résistants aux autres antibiotiques prescrits simultanément (avant obtention de l'antibiogramme par exemple) ou parce qu'un seul antibiotique diffuse à concentration efficace dans la lésion. Comme dans toute population bactérienne, il existe au sein des populations des bacilles tuberculeux sensibles ou « sauvages », des mutants résistants dont la proportion varie selon l'antibiotique (10^{-5} pour la streptomycine, 10^{-6} à 10^{-7} pour l'isoniazide et 10^{-7} à 10^{-8} pour la rifampicine)(23)(24). Cela signifie qu'avant tout traitement antituberculeux, il y a au sein d'une caverne tuberculeuse contenant 10^8 bacilles, des mutants résistants à chaque antibiotique. Le traitement par un seul de ces traitements antituberculeux conduit presque inéluctablement à la sélection de mutants résistants. En revanche, l'administration simultanée de rifampicine et d'isoniazide permet d'éviter une telle sélection lorsque la population est initialement sensible à ces deux antituberculeux car, en raison de l'indépendance des mutations, le risque de sélection de double mutant reste pratiquement nul (10^{-13}).

En théorie, pour le traitement d'un nouveau cas de tuberculose, l'association isoniazide-rifampicine devrait suffire à empêcher la sélection de mutants résistants. Cependant, il est possible que le malade soit infecté par des bacilles déjà résistants à l'isoniazide (résistance primaire). Dans ce cas, l'administration

combinée d'isoniazide et de rifampicine équivaut à l'administration de rifampicine en monothérapie et risque d'entraîner la sélection de mutants résistants à la rifampicine. C'est pourquoi les recommandations internationales préconisent au minimum une trithérapie avec, en plus de la rifampicine et de l'isoniazide, de l'éthambutol. Le pyrazinamide, indispensable pour limiter la durée du traitement à 6 mois au lieu de 9, est considéré comme ne pouvant pas empêcher la sélection de mutants résistants à la rifampicine en cas de résistance à l'isoniazide, car il n'est actif qu'en milieu acide.

L'épidémiologie de la résistance dans le monde sera développé dans le paragraphe 1.3 et les modalités particulières de traitement dans le paragraphe suivant.

e. Traitement de la tuberculose

Sans traitement, le taux de mortalité est très élevé (jusqu'à 70% de décès dans les 10 ans suivant l'infection chez des patients non infectés par le VIH avec des crachats positifs à l'examen microscopique), mais la combinaison des médicaments antituberculeux depuis les années 1950 ont permis de diminuer radicalement les taux de mortalité de la TB. En effet, les bacilles tuberculeux sont caractérisés par une croissance lente et hétérogène, notamment dans les cavernes où elle est plus lente. Le traitement doit donc être prolongé et actif sur aussi bien sur les bacilles extracellulaires qu'intracellulaires. De plus, au sein d'une population de bacilles sensibles dits sauvages coexistent des bacilles résistants aux antituberculeux. Comme nous venons de le voir, pour éviter l'émergence de bacilles résistants, il est nécessaire d'associer plusieurs antibiotiques actifs de façon simultanée.

La chimiothérapie antituberculeuse débute en 1947 avec l'essai du premier antituberculeux, la streptomycine (SM). Mais il est apparu qu'une majorité de malades, après une phase d'amélioration initiale, rechutaient avec des bacilles devenus résistants à la SM(25). Suite à cette constatation, il est apparu qu'il fallait, pour prévenir la sélection des mutants résistants, traiter les malades avec plusieurs antibiotiques. La prévention de la sélection de mutants résistants par la polychimiothérapie a été démontrée par la supériorité de l'association streptomycine et acide para-amino-salicylique (PAS) sur la SM en monothérapie(26). Les antituberculeux du traitement standard actuel (INH, RMP, EMB et PZA) ont été découverts successivement entre les années 1950 et 1970. Leur adjonction successive a permis de réduire considérablement la durée du traitement qui est passée de 24 mois à 6 mois.

L'association streptomycine et PAS prévenait la sélection de mutants résistants mais c'est l'introduction de l'isoniazide (années 50) qui a permis de mettre au point le premier traitement antituberculeux.

L'introduction de la rifampicine (entre 1960 et 1980 selon les pays(27)), a provoqué une révolution dans le traitement antituberculeux. Son activité a permis de raccourcir à moins de un an la durée du traitement. On est arrivé à montrer qu'avec un traitement comportant de la rifampicine associée à l'isoniazide et à la streptomycine pendant 6 mois, le taux de rechute (2%) était équivalent à celui d'un traitement associant l'isoniazide et la thiacétazone pendant 18 mois, supplémenté par la streptomycine pendant les deux premiers mois (3%). Avec la rifampicine, il était donc possible de réduire la durée du traitement de 6 à 18 mois. En outre, l'introduction de la rifampicine a permis de proposer un traitement antituberculeux entièrement oral, négativant plus rapidement la culture de l'expectoration, que le traitement de référence à base

de streptomycine. Au début des années 1980, l'introduction du pyrazinamide a permis de réduire la durée totale de traitement à 6 mois. L'activité équivalente de l'éthambutol et de la streptomycine comme quatrième antituberculeux a été prouvée(28).

Seule la tuberculose maladie justifie la mise en route d'une quadrithérapie antituberculeuse par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol (en cas de non connaissance de la sensibilité à l'isoniazide) pour une durée de 2 mois, puis une bithérapie par isoniazide et rifampicine pendant 4 mois minimum voire plus selon la localisation de la tuberculose (12 mois de traitement sont recommandés dans la méningite tuberculeuse et en cas de tuberculose résistante à certains antituberculeux(29). Pour chaque médicament, la posologie doit être adaptée au poids du patient. Les médicaments doivent être pris ensemble à distance de repas en vue d'une absorption optimale. La tolérance et l'observance du traitement doivent être évaluées régulièrement, et la stratégie *Directly Observed Therapy*, ou DOT, qui consiste à administrer les médicaments sous contrôle et à vérifier au moins 3 fois par semaine leur prise effective, est recommandée par l'OMS. Elle a été mise en place en Chine depuis 2007 de façon systématique pour tout patient traité par antituberculeux(4).

Le traitement de l'infection tuberculeuse latente, déterminée par l'absence de tuberculose maladie et la positivité des tests immunologiques vis-à-vis de *M.tuberculosis* (IDR et/ou test IGRA) est indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans, chez le patient immunodéprimé ou qui risque de le devenir (traitement anti-TNF alpha) et chez l'adulte sain lorsque cette infection est récente (positivation des tests dans les 2 ans après contagé).

Trois protocoles sont validés (30)

-monothérapie par isoniazide pendant 9 mois (traitement de première intention pour l'OMS)

-Bithérapie par isoniazide et rifampicine pendant 3 mois

-monothérapie de rifampicine pendant 4 mois si souche résistante à l'isoniazide

Le traitement de la tuberculose résistante à une ou plusieurs molécules doit suivre des modalités particulières recommandées par l'OMS. En cas de souche résistante à l'isoniazide, un traitement prolongé de 9 mois au minimum est nécessaire. En cas de souche MDR ou XDR, le traitement repose sur l'association de plusieurs antibiotiques de 2^{ème} ligne jusqu'à 18 mois après négativation des prélèvements(29). En France, la prise en charge des patients MDR est faite en étroite collaboration avec le CNR des mycobactéries qui aide au choix du traitement à suivre, adapté aux résultats de l'antibiogramme et des prélèvements tout au long du traitement.

f. Enjeux de Santé publique :

Le contrôle de la tuberculose est un enjeu majeur de Santé Publique de par son poids en termes de morbidité et mortalité dans le monde. Il pourrait être obtenu et en tout cas nettement amélioré si chaque patient tuberculeux était diagnostiqué à temps et recevait un traitement précoce, adapté et complet.

Le délai diagnostique global a deux composantes. On distingue le délai « patient » qui sépare la date d'apparition des premiers symptômes de la date du premier recours médical, et le délai « médical » qui sépare ce premier

recours de la date du diagnostic. Si celui-ci est long, on peut envisager un défaut d'accès aux soins ou un défaut de prise en charge médicale, qui retarde alors la mise au traitement et augmente alors le risque de transmission de cette maladie dans la communauté. Un certain nombre d'études ont été menées afin de mesurer ce délai et d'identifier les facteurs à l'origine d'un retard diagnostique. Les résultats sont très hétérogènes selon les pays et les périodes d'études (31). Quoi qu'il en soit, la réduction de ce délai demeure une cible majeure de l'OMS pour 2015(4).

Par ailleurs, le diagnostic de la tuberculose reste difficile notamment dans les pays à faible ressources où seul l'examen microscopique des crachats est disponible. Les conséquences sont qu'un patient avec un examen microscopique des crachats négatif ne pourra être traité ou que, en l'absence de culture mycobactériologique, le diagnostic ne pourra être confirmé et la sensibilité de la souche aux antituberculeux ne pourra être évaluée. Dans la majorité des pays, les patients reçoivent un traitement standardisé non basé sur un antibiogramme. S'ils sont porteurs d'une souche résistante aux antituberculeux, ils ne seront donc pas traités de manière optimale. Malheureusement, les pays où les moyens diagnostiques font défaut sont aussi ceux qui ont des taux de tuberculoses résistantes les plus élevées. De plus, en cas de tuberculose MDR, les antibiotiques dits de « 2^{ème} ligne » ne sont pas toujours disponibles et coûtent cher, en comparaison au traitement de première ligne qui est, dans la majorité des cas, gratuit pour les patients. Cependant, la gratuité dépend de l'accès du patient au circuit de soin. En effet, en Chine par exemple, le traitement est gratuit pour tous les résidents d'une province mais les « migrants », les personnes qui s'installent dans une autre province, sont considérés comme en situation irrégulière et n'ont pas accès au circuit de soins gratuit en cas de tuberculose avérée. C'est pourquoi nous avons

mis en avant l'intérêt des données d'un Centre National de Référence comme celui des mycobactéries en France, grâce auxquelles la surveillance de la résistance aux antituberculeux est effectuée de façon satisfaisante afin de mieux appréhender l'évolution de l'épidémiologie de la résistance de la tuberculose en France, mais aussi les données du Key laboratory à l'université de Fudan en Chine, qui permet une surveillance de trois régions représentatives de la diversité de la population en Chine et de la prise en charge de la tuberculose.

2. Système de surveillance épidémiologique de la tuberculose

a. Dans le monde (4) :

Dans le cadre des objectifs du millénaire, les cibles étaient la chute de l'incidence globale de la TB d'ici 2015 et la diminution de moitié des taux de prévalence et de mortalité de la TB en 2015 comparés à ceux de 1990. Pour évaluer l'importance du problème et l'évolution vers ces objectifs, des systèmes de surveillance fiables sont indispensables.

Un groupe de travail a été mis en place en Juin 2006 pour mesurer l'impact de la tuberculose au niveau de la santé publique mondiale. Il a été créé par le département STOP TB de l'OMS et inclut des experts internationaux de l'épidémiologie de la tuberculose représentant des pays à forte endémie tuberculeuse et de nombreuses agences techniques et financières.

Ce groupe de travail a un triple mandat :

- produire une évaluation rigoureuse de l'atteinte ou non des objectifs pour 2015 pour chaque région de l'OMS et pour chaque pays individuellement.
- Rapporter annuellement jusqu'à 2015 la progression vers les objectifs de 2015.
- Renforcer les capacités nationales dans le monitoring et l'évaluation du contrôle de la tuberculose.

Les recommandations suivantes ont été établies :

Mesurer l'incidence de la TB et de la mortalité liée à la maladie et analyser de manière périodique la fiabilité et la représentativité des notifications de cas de

TB et des données enregistrées dans la base de données de l'OMS pour laquelle le groupe de travail a développé des outils. Les objectifs sont les suivants :

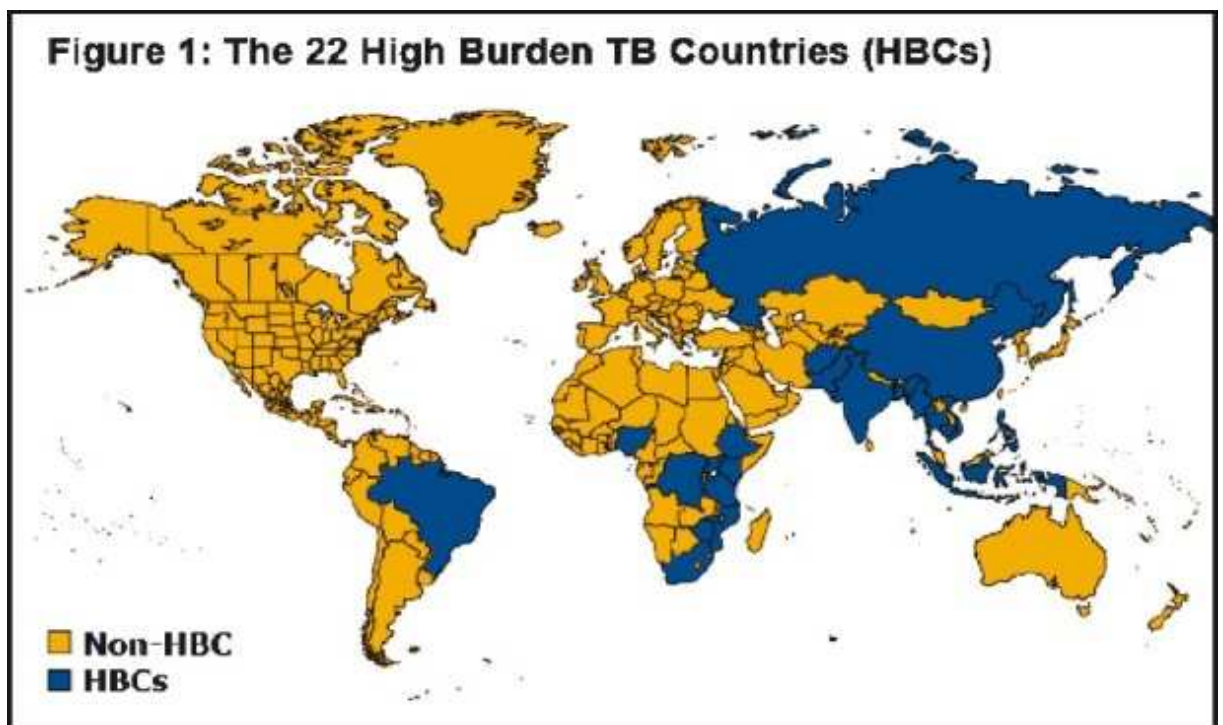
- évaluation de la qualité des données

- évaluation de l'importance des notifications de cas et de leur fréquence suffisamment grande pour mettre en évidence des tendances de l'incidence des cas de TB et de la mortalité liée à la TB.

- évaluation de la proportion des cas incidents et de décès liés à la TB enregistrés.

L'atteinte de ces objectifs devrait permettre de définir des recommandations sur l'utilité de renforcer les systèmes nationaux de surveillance, afin de progresser vers le but ultime qui est celui de mesurer l'impact de la TB directement à partir des notifications et pour mettre à jour le poids de la TB dans les différents pays. Des études de prévalence de la TB devraient être implémentées au moins dans les 21 pays clés à plus forte prévalence, avec au minimum une étude par pays d'ici 2015 pour laquelle le groupe de travail mettra à disposition le support technique nécessaire en cas de besoin.

Figure 1 : Les 22 pays les plus touchés par la Tuberculose



Source OMS 2011

b. En France :

En France, l'évolution favorable de l'endémie tuberculeuse devait amener, dans les années 1970, à la suppression progressive du réseau des structures spécialisées pour la lutte antituberculeuse, créé au début du siècle pour la prise en charge des malades. La tuberculose devenant une maladie banale, elle n'exige plus ni de médecin spécialiste ni structure de soin spécialisée. Cependant, le traitement demeurait complexe, reposant sur une polyantibiothérapie quotidienne de 6 mois associée à une surveillance rapprochée. Aujourd'hui, malgré une diminution significative de l'incidence de la maladie en France ainsi que de son taux de morbi-mortalité, la tuberculose demeure un problème de santé majeur pour certaines populations et dans certaines zones géographiques françaises(32).

La surveillance de la tuberculose en France est organisée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) à travers les Agences Régionales de Santé (ARS), depuis la disparition des Directions Départementales des affaires sanitaires et sociales. Par ce système de surveillance, la tuberculose doit faire l'objet d'une déclaration obligatoire (DO) depuis 1964. Tout médecin et tout biologiste réalisant un diagnostic de tuberculose entraînant la mise sous traitement antituberculeux, doit déclarer le cas à l'ARS, qui transmet ensuite annuellement les informations à l'Institut de veille sanitaire. Les infections tuberculeuses latentes de l'enfant de moins de 15 ans sont à déclaration obligatoire depuis 2003 et les résultats des issues de traitement antituberculeux depuis 2007.

Tout cas de tuberculose maladie (quelque soit l'âge) et tout cas d'infection tuberculeuse chez un enfant de moins de 15 ans doit être signalé sans délai à l'ARS. Ce signalement est ensuite transmis au Centre de lutte antituberculeuse

(CLAT) du département de domicile du patient, qui a la charge de réaliser les investigations autour d'un cas (dépistage et suivi des cas secondaires, identification du patient index) et de mettre en place les mesures pour contrôler la transmission de la maladie. Le signalement est suivi de la notification du cas par le renseignement de la fiche de DO qui recueille des informations épidémiologiques permettant d'étudier les caractéristiques des personnes malades. Les données collectées comportent principalement des informations sociodémographiques (âge, sexe, lieu de naissance, nationalité, année d'arrivée en France pour les personnes nées à l'étranger), des informations cliniques et bactériologiques (organe atteint, positivité de l'examen direct, disponibilité de l'antibiogramme avant le début du traitement) et des informations sur les facteurs de risque connus pour la tuberculose (vie en collectivité, sans domicile fixe, immunodépression, antécédent de traitement antituberculeux). L'ARS a la charge de valider les informations et de les compléter le cas échéant (données microbiologiques notamment), puis de saisir l'ensemble des données grâce à un logiciel nommé BK4. Un fichier anonymisé est ensuite transmis à l'InVS. L'exhaustivité de la déclaration obligatoire de la tuberculose est estimée à 65% environ en France(32). L'InVS transmet un bilan annuel au réseau de surveillance européen de la Tuberculose (EuroTB, ECDC) et à l'OMS. Le Centre National de Référence (CNR) des mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux (CNR-MyRMA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) est également une source d'information sur l'épidémiologie de la tuberculose en France. Il faut noter que, jusqu'en 2007, aucune information sur la résistance du bacille tuberculeux n'était recueillie dans le cadre de la DO faite auprès de l'InVS. C'est pourquoi, lors d'une relative résurgence de la tuberculose au début des années 1990 en France ainsi que dans les autres pays à faible prévalence mais avec une plus forte incidence chez

les patients nés à l'étranger, le CNR-MyRMA a repris la surveillance continue de la tuberculose à bacilles multirésistants (c'est-à-dire résistants à la rifampicine et à l'isoniazide) en 1992. En 1995, un réseau sentinelle de laboratoires bactériologiques de CHU a été créé et coordonné par le CNR-MyRMA (Groupe AZAY-Mycobactéries) afin de collecter des données sur la résistance aux antituberculeux de première ligne (INH, RMP, EMB, PZA). Le nombre des laboratoires participant au réseau a été initialement de 19 et atteint 35 laboratoires à ce jour, concernant 21 des 22 régions administratives de France métropolitaine. Le réseau AZAY diagnostique à lui seul environ un tiers des tuberculoses à culture positive de France. Les données des antibiogrammes de tous les cas de tuberculose à culture positive diagnostiqués par le réseau sont collectées prospectivement avec, en plus de la sensibilité à la RMP, INH, SM et EMB, des informations démographiques, cliniques et des antécédents de traitement antituberculeux.

En ce qui concerne la surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants (MDR), organisée par le CNR-MyRMA en réponse aux épidémies de tuberculose à bacilles MDR aux Etats-Unis, la méthodologie et les objectifs sont différents de ceux du réseau du groupe AZAY(33). La surveillance est conduite actuellement grâce à près de 300 laboratoires de bactériologie. Ce réseau qui couvre tout le territoire français (y compris les départements d'Outre-mer) est constitué de laboratoires de tous les CHU et Centres Hospitaliers Régionaux, de tous les Centres hospitaliers généraux, de plusieurs grands laboratoires privés, des Instituts Pasteur et du Service de Santé des Armées. Il comprend la quasi-totalité des laboratoires qui effectuent la culture de *Mycobacterium tuberculosis*, et, parmi ceux-ci, un tiers réalise les tests de sensibilité. L'objectif de ce réseau est d'être exhaustif sur le nombre de cas de tuberculose à culture positive, monorésistante, MDR, ou plus récemment monorésistante à la

rifampicine, quelque soit l'organe atteint. Ce réseau profite de sa couverture nationale pour effectuer des enquêtes périodiques sur la méningite tuberculeuse, qui est, comme nous l'avons vu auparavant, la localisation la plus grave de la maladie(34).

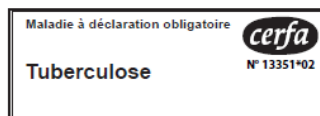
Tableau 21 : Surveillance de la résistance primaire et secondaire de *M.tuberculosis* complex menée par le réseau Azay-Mycobactérie de 2006 à 2010 : distribution régionale des cas à culture positive. Pour 2010, les données sont exprimées en nombre de cas et en % du total des cas de l'année.

Régions	2006	2007	2008	2009	2010	
Alsace	41	35	40	50	39	2,6
Aquitaine	144	116	106	126	132	8,9
Auvergne	0	29	23	29	18	1,2
Bourgogne	15	23	29	24	17	1,1
Bretagne	16	14	22	17	12	0,8
Centre	21	18	24	15	12	0,8
Champagne Ardennes	19	6	16	15	13	0,9
Corse	0	0	0	0	0	0
Franche-Comté	16	16	17	12	11	0,7
Ile de France	702	712	712	780	747	50,2
Languedoc-Roussillon	67	57	53	31	42	2,8
Limousin	16	13	23	14	14	0,9
Lorraine	25	28	36	28	23	1,5
Midi-Pyrénées	49	91	57	55	0	0
Nord-Pas de Calais	47	35	35	44	42	2,8
Normandie Basse	34	25	34	34	31	2,1
Normandie Haute	49	41	40	36	39	2,6
Provence ACA	0	37	39	38	61	4,1
Pays de Loire	69	74	79	63	71	4,8
Picardie	28	24	26	22	20	1,3
Poitou-Charentes	16	16	18	23	17	1,1
Rhône-Alpes	135	139	141	117	126	8,5
TOTAL	1509	1549	1570	1574	1487	100%

Fiche de déclaration des issues de traitement antituberculeux (Tuberculose maladie uniquement)

Ce questionnaire est à compléter dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic,
pour tous les cas déclarés de tuberculose.

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	Médecin ou biologiste déclarant l'issue du traitement (tampon)
Nom :	Nom :
Hôpital/service :	Hôpital/service :
Adresse :	Adresse :
Téléphone :	Téléphone :
Télécopie :	Télécopie :
	Signature :



La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire.
Critères de notification de la tuberculose maladie :
Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculosi prouvée par la culture.
Cas probable : (1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et (2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

Initiale du nom : Prénom :

Sexe : M F Date de naissance :

Date de la notification :

Code postal du domicile du patient :

Date de mise en route du traitement :

Si refus de traitement, date du diagnostic :

Si vous n'aviez pas renseigné le résultat de la culture lors de la déclaration initiale, merci de le faire ci-dessous :

Culture en début de traitement : positive négative non faite

<input type="checkbox"/> 1 Traitement achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement	Traitement achevé : le patient est considéré comme guéri par le médecin et a pris au moins 80 % de la dose totale prescrite du traitement
Date de fin de traitement : <input type="text"/>	
Si culture positive en début de traitement, négativation de la culture en cours de traitement : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas	

Traitement non achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement car (cocher la case correspondante 2, 3, ou 4) :

2 Le patient est décédé pendant le traitement :

- décès directement lié à la tuberculose
- décès non directement lié à la tuberculose
- lien inconnu entre décès et tuberculose

3 Le traitement a été arrêté et non repris car :

- diagnostic de tuberculose non retenu
- autre raison, préciser :

4 Le patient est toujours en traitement à 12 mois car :

- traitement initialement prévu pour une durée supérieure à 12 mois
- traitement interrompu plus de deux mois
- traitement modifié car (cocher la ou les case(s) correspondante(s)) :
 - résistance initiale ou acquise au cours du traitement
 - effets secondaires ou intolérance au traitement
 - échec du traitement initial (réponse clinique insuffisante ou non-négativation des examens bactériologiques)

L'issue du traitement n'est pas connue car (cocher la case correspondante : 5, 6, ou 7) :

5 Le patient a été transféré (autre médecin, autre établissement ou structure de soins, ou autre pays)
Dans ce cas, indiquer les coordonnées :

- de la structure, éventuellement du pays, du transfert :
.....
.....
.....

- du médecin :
.....
.....
.....

6 Le patient a été perdu de vue pendant le traitement (et l'est toujours 12 mois après le début du traitement)

7 Sans information

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)
Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

c. En Chine (4) :

Lors des 20 dernières années, la Chine a développé des efforts considérables pour réduire l'impact de la tuberculose et développer les outils d'évaluation de cet impact. Les méthodes appliquées pour mesurer l'évolution de l'impact de la tuberculose sur la morbidité en Chine – enquêtes nationales sur la prévalence, modèle du système d'enregistrement des événements d'état civil et système de notification des cas sur le Web – peuvent servir d'exemples à beaucoup d'autres pays. Dans les années 90, un prêt de la Banque Mondiale a été utilisé pour mettre en place la délivrance journalière du traitement ou DOTS (Directly Observed Therapy short-course) dans 13 provinces du pays puis dans la totalité du territoire chinois. Après l'épidémie du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) en 2003, la surveillance de la tuberculose a été renforcée et le signalement des cas de tuberculose et leur devenir de la part des différents centres de prise en charge ont été considérablement améliorés. Des études de prévalence ont été effectuées en 1990, 2000 et 2010. Les données de la mortalité liée à la tuberculose enregistrées dans une base de données (VR=vital registration) couvrant les 31 provinces ont pu être analysées pour la première fois en 2010. En Juin 2011, un atelier de travail pour revoir et mettre à jour le nombre estimé de cas de tuberculose et de décès liés à la maladie à partir de la nouvelle base de données a été organisé par le CDC (Center for Disease Control) de Pékin en collaboration avec l'OMS. Les conclusions majeures étaient que la prévalence avait diminué de moitié entre 1990 et 2010, que les taux de mortalité ont diminué de près de 80% et que le taux d'incidence avait diminué de 3,4% par an depuis 1990.

Le laboratoire de biologie moléculaire de l'Université de Fudan (Key Laboratory of Medical Molecular Virology, Institutes of Biomedical Sciences and Institute of Medical Microbiology) participe à de nombreux projets financés par l'état

chinois, en collaboration avec le CDC de Shanghai et le National Institutes of Health (NIH) aux Etats-Unis (Key Project of Chinese National Programs (2008ZX100/03-010), the Key Project of Chinese National Programs for Fundamental Research and Development (973 program 2005CB523102), the Chinese National Programs 863 (2006AA02Z423), and NIH grant D43 TW007887). L'objectif de ces différents projets est la surveillance de l'incidence de la tuberculose dans trois régions, la municipalité de Shanghai, la province de Shandong et celle du Sichuan. Les données de tous les cas de tuberculose à culture positive sont enregistrées et adressées au CDC de Shanghai et les souches de tuberculose sont analysées par le laboratoire (antibiogramme et génotypage).

PARTENARIATS

Divers partenaires internationaux interviennent dans le secteur de la santé en Chine et fournissent une aide sous forme de financements, assistance technique et formation dans la lutte contre les maladies transmissibles et en matière de santé maternelle et infantile ; les ressources allouées à l'hygiène du milieu et à la médecine du travail sont toutefois limitées.

Les partenaires multilatéraux sont, entre autres, la Banque asiatique de Développement, le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme (GFATM) ; l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI) qui appuie le Programme élargi de vaccination (PEV) ; et l'Équipe de Pays des Nations unies (UNCT).

Les partenaires bilatéraux sont, entre autres, l'Agence australienne de développement international (AusAID), l'Agence canadienne de développement international (ACDI), l'Union européenne (EU), l'Agence japonaise de coopération internationale (JICA), le Luxembourg, la Nouvelle Zélande, l'Agence suédoise de coopération internationale au développement (Asdi), le Département britannique pour le développement international (DFID) et le *United States Department of Health and Human Services* (équivalent du ministère de la Santé). Les organisations non-gouvernementales internationales (universités et fondations) jouent un rôle important, particulièrement au niveau communautaire.

OPPORTUNITÉS	DEFIS
<ul style="list-style-type: none"> • Groupe thématique Santé des NU présidé par l'OMS. • Groupe thématique VIH/sida des NU, co-présidé par l'OMS et jouant le rôle de "Mécanisme de coordination pays" du Fonds mondial. • Comité Inter-Agences de Coordination (PEV). • Participation active de l'OMS aux Groupes thématiques des NU sur Environnement, Pauvreté et Inégalités, Genre, Education et Développement des ressources humaines. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessité de promouvoir et d'assurer une coordination intersectorielle efficace. • Nécessité de mettre en œuvre le Plan-cadre d'Assistance au Développement des NU (UNDAF).

AGENDA STRATEGIQUE DE L'OMS (2003-2007)

L'OMS va contribuer de manière stratégique au développement du secteur de la santé à travers un plaidoyer pour des politiques de promotion de la santé et la fourniture d'orientations techniques, en collaboration avec les autorités et d'autres parties prenantes du secteur, en vue de renforcer la compréhension des liens existants entre pauvreté et mauvais état de santé ; la réalisation d'un consensus national plus large sur le développement des politiques afin de rendre le système plus ouvert aux besoins en santé de la population ; et, enfin, l'amélioration des capacités de pilotage du MoH.

- **Mettre l'accent sur les forces essentielles du système (vaccinations et lutte contre la tuberculose).** Appui au MoH et autres partenaires en vue de renforcer les services de vaccination pour réduire les inégalités et toucher les zones reculées, les enfants pauvres et les enfants migrants ; d'étendre l'utilisation des vaccins actuellement peu répandus (hépatite B par exemple) ; de renforcer les systèmes de surveillance et de suivi ainsi que les réseaux de laboratoires ; d'améliorer la sécurité des vaccins et de la vaccination. Poursuite de l'assistance technique de l'OMS pour la lutte contre la tuberculose, appui au développement de politiques nationales en la matière et intégration du programme tuberculose au système de santé.
- **Renforcer les domaines d'importance stratégique.** Appui technique au MoH et autres partenaires dans des domaines stratégiques tels que la prévention et la lutte contre le VIH/sida ; la surveillance et la réponse aux maladies transmissibles ; le développement des systèmes de santé ; et, enfin, la santé et le commerce. Renforcement du rôle d'orientation dans le développement des systèmes d'information, notamment le cadre d'information stratégique pour l'élaboration et le suivi des politiques ; développement d'interventions ciblées pour le VIH/sida, utilisation accrue des préservatifs, amélioration de la sécurité transfusionnelle ; augmentation de l'accès à une thérapie de qualité aux antirétroviraux et du soutien aux patients. Dans le domaine du développement des systèmes de santé, poursuite de la contribution au développement des partenariats pour la santé par le biais des groupes thématiques des NU. Cette fonction va comprendre des domaines prioritaires tels que la promotion de facteurs protecteurs (ex. : régime alimentaire et exercice physique), en mettant en exergue leur poids et en sensibilisant la population à la prévention des traumatismes (sécurité routière notamment) ; et, enfin, l'hygiène du milieu et la médecine du travail.
- **Elaborer des stratégies dans des sous-domaines nouveaux et négligés.** Appui technique à la prévention et la lutte contre un vaste éventail de maladies non-transmissibles (maladies cardiovasculaires, diabète, cancer, traumatismes et maladie mentale) ; la lutte contre les facteurs de risque (ex. : tabagisme) et la promotion de facteurs protecteurs (ex. : régime alimentaire et exercice physique), en mettant en exergue leur poids et en sensibilisant la population à la prévention des traumatismes (sécurité routière notamment) ; et, enfin, l'hygiène du milieu et la médecine du travail.
- **Développer les partenariats et accorder davantage d'attention aux programmes existants.** Appui technique à la nutrition et à la lutte contre les maladies parasitaires et d'origine hydrique.



POUR DE PLUS AMPLES INFORMATIONS, veuillez consulter les sites Web ci-après :

Page Web de l'OMS consacrée au pays : <http://www.who.int/countries/chn/fr/>

Page Web des Bureaux de Pays de l'OMS : <http://www.wpro.who.int/chn>

Page Web des Bureaux régionaux de l'OMS pour le Pacifique occidental : <http://www.wpro.who.int/countries/05chn/>

© Organisation mondiale de la Santé 2006 - Tous droits réservés.

Les fiches présentant les Stratégies de Coopération avec les Pays ne sont pas une publication officielle de l'OMS. Les cartes qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

Chine



Population totale (2005) ¹	1.315.844.000
% moins de 15 ans (2005) ¹	21
Répartition de la population : % de la population rurale (2005) ¹	59
Espérance de vie à la naissance (2004) ²	72
Taux de mortalité pour 1.000 enfants de moins de 5 ans (2004) ²	25
Taux de mortalité maternelle pour 100.000 naissances vivantes (2003) ³	48,3
Dépenses totales de santé en % du PIB (2004) ⁴	5,6
% des dépenses publiques de santé par rapport aux dépenses publiques totales (2004) ⁴	10
Classement Indice de Développement humain, sur 177 pays (2003) ⁵	85
Revenu national brut (RNB) per capita en \$ EU (2004) ⁶	1.290
% de la population vivant en dessous du seuil national de pauvreté (1990-2002) ⁷	4,6
Taux d'alphabétisation chez les adultes (+ de 15 ans) (2000-2004) ⁷	90,9
Taux d'alphabétisation chez les hommes âgés de + de 15 ans (2000-2004) ⁷	95,1
Taux d'alphabétisation chez les femmes âgées de + de 15 ans (2000-2004) ⁷	86,5
% de la population ayant un accès durable à une source d'eau améliorée (2002) ⁸	77
% de la population ayant un accès durable à un assainissement amélioré (2002) ⁸	44

Sources :

- ¹ Division Population des Nations unies
² China's progress towards the Millennium Development Goals, 2006 (Ministry of Foreign Affairs/United Nations)
³ Ministry of Health, 2005
⁴ Données OMS sur les Comptes nationaux de la santé
⁵ Rapport sur le Développement humain (2005)
⁶ Indicateurs du Développement dans le monde, 2005 (Banque mondiale)
⁷ Institut de l'UNESCO pour les Statistiques

La Chine abrite près d'un quart de la population mondiale. Des changements spectaculaires intervenus dernièrement aux niveaux économique, social et politique ont eu des conséquences importantes sur la santé et les soins de santé. On assiste à une mutation des maladies dominantes, les maladies non-transmissibles et les traumatismes prenant le pas sur les maladies transmissibles. Une transition démographique sans précédent est aussi en cours : les taux de natalité chutent et la population âgée augmente, ce qui va se traduire par de nouveaux défis et la nécessité de restructurer en profondeur le système de santé.

La libéralisation de l'économie au cours des années 80 a installé une période de croissance rapide, avec des taux annuels moyens de 8 à 9 % depuis 1978. Cependant, le développement social et humain n'a pas suivi cette croissance économique. L'expansion de l'industrie et l'accroissement des revenus ont accéléré la migration vers les centres urbains.

SANTÉ & DEVELOPPEMENT

En dépit de la croissance économique rapide, les investissements publics dans la santé n'ont pas augmenté. A la fin 2005, la couverture par l'assurance-maladie était d'environ 40 %, y compris au niveau du système urbain d'assurance de base, des nouvelles coopératives médicales rurales et des autres formes d'assurances-maladie; les paiements directs effectués par les usagers constituent la majorité des dépenses croissantes de santé (54 %). En Chine, le système de financement de la santé, décentralisé jusqu'au niveau administratif le plus bas, est complexe ; on observe une forte dépendance par rapport aux paiements de prestations par les usagers et un sous-investissement, depuis longtemps déjà, dans les services de santé publique, d'où des inégalités importantes entre l'Est et l'Ouest du pays, entre riches et pauvres, et entre populations urbaine et rurale. La Chine atteindra difficilement les Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) relatifs au VIH/sida, au genre et à la viabilité de l'environnement. Les cibles portant sur l'amélioration de la santé maternelle et infantile pourraient être atteintes, à condition que l'accès aux services de santé s'améliore.

En Chine, plus de 12 ministères ou agences gèrent les services de santé, au nombre desquels le Ministère de la Santé (MoH), le Ministère de l'Emploi et de la Sécurité sociale et la Commission nationale de Développement et de Réforme.

Les maladies transmissibles et la malnutrition ont un impact considérable sur la santé, particulièrement dans les zones moins développées, et de façon plus marquée chez les jeunes enfants. Les infections des voies respiratoires inférieures, l'hépatite B et la tuberculose sont des causes significatives de morbidité et de mortalité ; environ 10 % de la population est porteuse du virus de l'hépatite B, à l'origine de 70 % environ des cas de cancer du foie en Chine. L'émergence du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), au Sud de la Chine en 2003, a révélé l'importance du renforcement de la santé publique dans son ensemble, notamment la surveillance, les systèmes d'information sanitaire, et la lutte contre les infections nosocomiales.

Les taux de mortalité infantile et chez les enfants de moins de 5 ans restent élevés dans les endroits où l'accès aux services est faible, particulièrement en raison des maladies transmissibles et des problèmes périnataux. Malgré des améliorations globales au niveau de la mortalité infantile, des inégalités persistent, avec des taux plus élevés dans l'Ouest du pays et en milieu rural.

Les maladies non-transmissibles et les traumatismes représentent plus de 80 % des décès.⁹ Au nombre des causes principales de décès en Chine, on compte les maladies cardiovasculaires (notamment les attaques), les cardiopathies et le cancer (pour environ 50 % de tous les décès). Les traumatismes consécutifs aux accidents de la circulation, les dépressions nerveuses et le suicide sont aussi des causes importantes de morbidité et de mortalité, particulièrement chez les jeunes et les groupes d'âge économiquement actifs.

Le tabagisme est répandu. La Chine est en tête des producteurs et des consommateurs de cigarettes du monde, avec plus de 1,800 milliards d'unités vendues chaque année. On compte 320 millions de fumeurs en Chine (soit 30 % du nombre total de fumeurs de la planète) et le pays détient quelque 30 % de la production mondiale de produits du tabac.

OPPORTUNITÉS	DEFIS
<ul style="list-style-type: none"> La santé comme priorité dans le 11^{ème} Plan quinquennal (2006-2010). Engagement des autorités à s'attaquer aux inégalités en santé et aux problèmes de santé publique. Principaux problèmes relatifs au développement du système de santé en Chine analysés dans le rapport d'Évaluation de la situation sanitaire produit par la Coordination des Partenaires du secteur. Fonds publics supplémentaires en faveur du renforcement des infrastructures de santé publique et de la réponse. Implication de la Fédération chinoise des femmes dans la mobilisation sociale et le plaidoyer en faveur des questions de santé de l'enfant et de la femme. Ratification par la Chine de la FCTC (Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac). Réexamen par le MoH et les partenaires du système des Nations unies des stratégies et interventions relatives à la santé maternelle et infantile et recommandations préconisées. 	<ul style="list-style-type: none"> Nécessité d'aborder l'impact sur la santé des politiques liées à la réforme économique, à l'urbanisation, au développement des infrastructures, à l'emploi et aux entreprises ainsi qu'à la réforme du marché financier. Manque de cohésion au niveau central en matière de responsabilité pour les questions de santé. Système de financement de la santé inadéquat ; dépendance excessive sur les paiements des usagers, absence de demande et de motivations pour des services préventifs. Répartition inadéquate des ressources humaines : pénurie au niveau central et surabondance à la périphérie. Déséquilibre entre développement économique et développement social à corriger. Nécessité de mettre en œuvre la FCTC. Nécessité d'adapter les priorités de santé aux mutations notées dans les maladies dominantes. Nécessité de mettre en œuvre des mesures de détection et de lutte contre les maladies infectieuses nouvelles et émergentes (ex. : SRAS, grippe aviaire).

⁹ Third National Health Services Survey, reports from the insurance schemes of the Ministry of Health and the Ministry of Labour and Social Security

⁸ Global Programme for Evidence in Health Policy, WHO

⁹ World Bank Economic Analysis of Tobacco and Options for Tobacco Control: China Case Study. HNP Discussion Paper, 2002.

3. Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux:

a. Dans le monde

En 2010, on comptait environ 9 millions de nouveaux cas de tuberculose maladie et près de 1,5 millions décès liés à cette maladie, la TB étant la deuxième cause infectieuse de décès dans le monde après le VIH(1).

Tous les pays sont touchés mais la plupart des cas (85%) se produisent en Afrique (25%), et en Asie (60%), l'Inde et la Chine comptant à elles seules 40% de l'ensemble des cas. On compte 13% des cas de TB chez les patients vivant avec le VIH.

Selon le rapport de l'OMS de 2011, le nombre absolu des cas de TB est en diminution depuis 2006, ainsi que son incidence depuis 2002 avec un nombre estimé de décès liés à la TB chaque année révisé à la baisse. Le taux de succès thérapeutique chez les nouveaux cas de TB notifiés à culture positive s'élevait à 87% en 2009.

Concernant la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux, en 2010, on estimait à 650 000 le nombre de TB MDR sur les 12,5 millions de cas prévalents de TB dans le monde. De par la difficulté persistante d'obtenir des données précises de surveillance de la résistance dans les différentes régions du monde, il n'est pas encore possible de donner une estimation de la tendance de l'évolution du nombre de TB MDR.

Le taux de détection des TB MDR reste bas, du fait de moyens insuffisants disponibles dans les pays. Seulement 50 000 cas de TB MDR ont été notifiés à l'OMS en 2010, dont la plupart l'ont été par les pays d'Europe de l'ouest et

l'Afrique du Sud. Cela représente 18% des 290 000 cas estimés de TB MDR chez les patients ayant une TB pulmonaire notifiés en 2010. Seulement 10% des cas estimés de TB MDR semblent être diagnostiqués dans les 27 pays les plus à risque d'avoir des cas de TB MDR en dehors de l'Europe, avec l'exception de l'Afrique de Sud où 81% des cas estimés de TB MDR ont été diagnostiqués. En 2010, il est estimé que seulement 16% des 290 000 cas de TB MDR chez les TB notifiées cette année-là ont reçu un traitement adéquat de deuxième ligne.

Figure 2 : Taux d'incidence de la tuberculose dans le monde en 2010

Estimated TB incidence rates, 2010

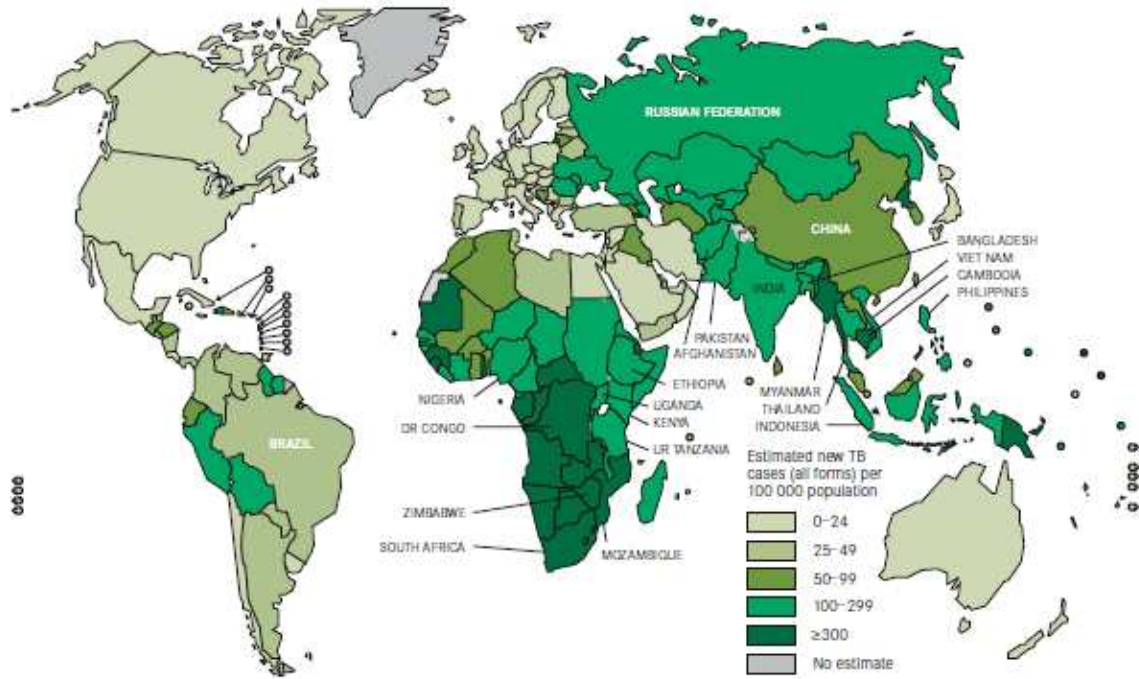
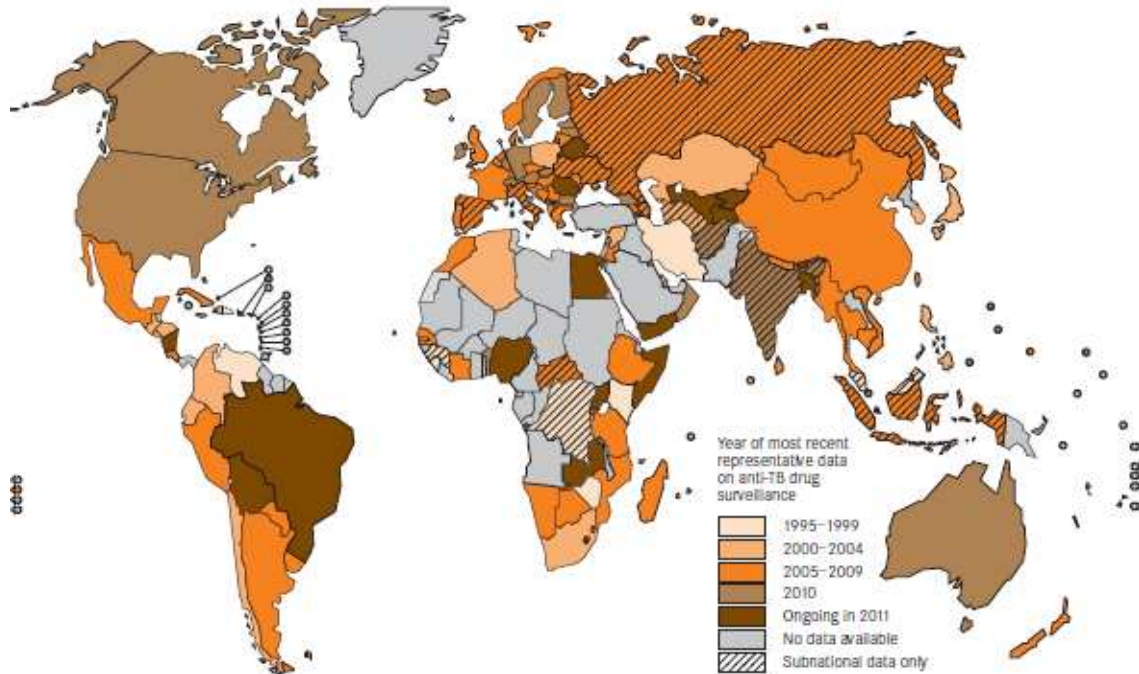


Figure 3 : Disponibilité des données sur la résistance aux antituberculeux selon les pays

Progress in global coverage of data on drug resistance, 1994-2010



Source OMS 2011

b. En France (32)

La France aujourd'hui est considérée comme un pays à faible incidence de tuberculose. Avec moins de 6000 nouveaux cas de tuberculose déclarés chaque année depuis 2004, le taux annuel de TB déclarée est inférieur à 10 nouveaux cas pour 100 000 ; il était de $8,1/10^5$ en 2010. L'âge médian était de 44 ans, et ce taux était deux fois plus élevé chez les sujets âgés ($17/10^5$ chez les sujets de 80 ans et plus). En 2010, 60% des cas déclarés étaient des hommes.

Ces données sont comparables à celles observées les années précédentes. La proportion d'enfant de moins de 5 ans parmi l'ensemble des cas reste stable depuis 10 ans en France, autour de 2%. On observe une baisse régulière du taux d'incidence, hormis au début des années 1990 en lien probablement avec le développement de l'épidémie d'infections par le VIH et à la suite du renforcement, en 2007-2008, des mesures de contrôle ayant probablement contribué à faire augmenter dans un premier temps le nombre de cas recensés. Il est intéressant de noter que le taux d'incidence varie en fonction des zones géographiques. Ainsi, en 2010, les taux de TB déclarées étaient inférieurs à $10/10^5$ dans toutes les régions françaises, sauf en Guyane et en Ile-de-France, où les taux étaient respectivement de $15/10^5$ et $16,3/10^5$. Au sein de la région Ile-de-France, il existait des situations épidémiologiques très différentes entre les départements puisqu'un rapport de 1 à 4 était observé entre les départements de plus faible et de plus fort taux de TB ($7,7/10^5$ dans les Yvelines et $31,4/10^5$ en Seine-Saint-Denis en 2010). Ces disparités dans les taux d'incidence régionaux se retrouvent à toutes les échelles géographiques et touchent également les grandes agglomérations comme Marseille. Les disparités géographiques sont en grande partie liées aux caractéristiques sociodémographiques des populations qui composent le territoire. Par exemple,

parmi les sujets qui sont nés à l'étranger, 33% résident en Ile-de-France. Il existe un risque accru de développer une tuberculose pour les personnes nés et ayant vécu les premières années de leurs vies en zone de forte endémie de tuberculose, donc hors de l'Europe de l'ouest. En 2010, parmi les 4795 cas pour lesquels l'information était renseignée, 48% étaient nés en France et 52% étaient nés à l'étranger, dont près de deux tiers (64%) en Afrique. Les taux de déclaration étaient de $4,1/10^5$ parmi les sujets nés en France et de $36,1/10^5$ chez les sujets nés à l'étranger. Les disparités ne se limitent pas cependant à la seule origine géographique des personnes ; ainsi, les taux de déclaration parmi les sujets nés en France étaient 2 à 3 fois plus élevés en Ile-de-France que sur le reste du territoire. La tuberculose est souvent décrite comme la maladie de la pauvreté, et des indicateurs comme les conditions d'hébergement sont importantes à prendre en compte. Ainsi, les taux de déclaration parmi les populations sans domicile fixe ($>100/10^5$), dont les conditions d'accès aux soins sont difficiles, ou parmi les personnes incarcérées ($70/10^5$), vivant dans des conditions de confinement et de proximité pouvant favoriser la transmission, sont parmi les plus élevés.

L'analyse des autres caractéristiques des cas de tuberculose déclarés en France montre qu'environ 75% des cas ont une atteinte pulmonaire (associée ou non à des localisations extra pulmonaires), et que le nombre de formes graves (méningite et miliaire tuberculeuses) est faible (environ 100 cas par an). Ces données varient peu depuis 10 ans.

Indicateur de plus forte contagiosité des cas, la positivité de l'examen microscopique des expectorations concerne chaque année environ la moitié des cas ayant des formes pulmonaires.

En France, la proportion de souches multirésistantes est encore faible et varie de 0,9 à 1,4 % de l'ensemble des cas entre 2000 et 2009. Comme attendu, la résistance est associée aux traitements antituberculeux antérieurs mal conduits (durée de traitement trop courte, interruption de traitement et mauvaise observance thérapeutique) et en 2009, la proportion de souches résistantes était plus de 10 fois plus élevée chez les sujets ayant déjà été traités que chez les patients naïfs de traitements antituberculeux (13,2% vs 1%). En 2009, parmi les cas porteurs de souches MDR, 87% étaient nés à l'étranger.

Enfin, concernant la mortalité liée à la tuberculose en France, les données disponibles sont celles du CépiciDC qui recense toutes les causes médicales de décès. En 2009, 631 personnes étaient décédées de ou avec la tuberculose (notamment les séquelles de tuberculose chez les sujets âgés). Parmi elles, la majorité avait plus de 75 ans (79%). Il n'y a pas en France de données plus précises sur le décès par tuberculose maladie.

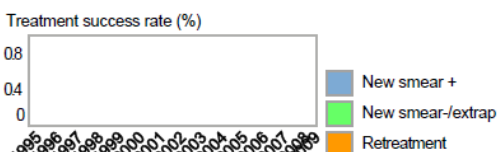
Population 2010 (millions)		63
Estimates of burden * 2010	Number (thousands)	Rate (per 100 000 pop)
Mortality (excluding HIV)	0.45 (0.4–0.5)	0.71 (0.64–0.8)
Prevalence (incl HIV)	7.7 (3.2–12)	12 (5.1–20)
Incidence (incl HIV)	5.9 (5.5–6.2)	9.3 (8.8–9.9)
Incidence (HIV-positive)	0.36 (0.24–0.51)	0.57 (0.37–0.81)
Case detection, all forms (%)	47 (44–50)	

Case notifications 2010			
New cases	(%)	Retreatment cases	(%)
Smear-positive	960 (35)	Relapse	0 (0)
Smear-negative	886 (32)	Treatment after failure	0 (0)
Smear unknown	129 (5)	Treatment after default	0 (0)
Extrapulmonary	765 (28)	Other	315 (100)
Other	12 (<1)		
Total new	2752	Total retreatment	315
Total < 15 years	147		

Total new and relapse	2752	(54% of total)
Total cases notified	5116	

Drug regimens	
Rifampicin used throughout treatment	Yes
% of patients treated with fixed-dose combinations (FDCs)	
Paediatric formulations procured	No

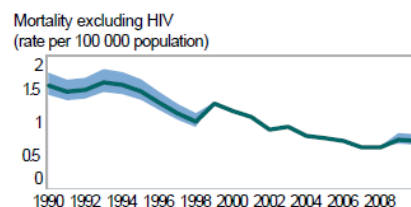
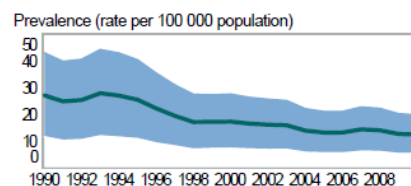
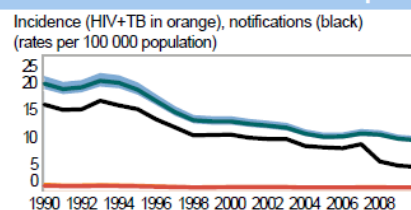
Treatment success rate 2009 (%)	
New smear-positive	
New smear-negative/extrapulmonary	
Retreatment	



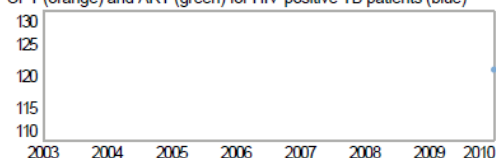
MDR-TB, Estimates among notified cases *	
% of new TB cases with MDR-TB	0.40 (0.20–0.80)
% of retreatment TB cases with MDR-TB	13 (7.4–21)
Estimated MDR-TB cases among new pulmonary TB cases notified in 2010	7.9 (4–16)
Estimated MDR-TB cases among retreated pulmonary TB cases notified in 2010	42 (23–67)

MDR-TB reported cases 2010			
	New	Retreat-ment	Total
Cases tested for MDR-TB	1187	91	1473
% of notified tested for MDR-TB	43	29	29
Confirmed cases of MDR-TB	13	8	23
MDR-TB patients started treatment			

Laboratories 2010	
Second-line DST available	In country
National Reference Laboratory	Yes



TB/HIV 2010	
TB patients with known HIV status	
% of TB patients with known HIV status	
TB patients that are HIV-positive	
% of tested TB patients that are HIV-positive	
% HIV-positive TB patients started on CPT	
% HIV-positive TB patients started on ART	
HIV-positive people screened for TB	
HIV-positive people provided with IPT	
CPT (orange) and ART (green) for HIV-positive TB patients (blue)	



Financing		2011	2012
Total budget (US\$ millions)			

* Ranges represent uncertainty intervals

Tableau 1 Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose par principales caractéristiques, France entière 2010 / **Table 1** Number of tuberculosis notified cases and notification rate by main characteristics, France, 2010

	Nombre de cas	Taux pour 100 000
Total	5 187	8,1
Sexe		
Hommes	3 119	10,0
Femmes	2 050	6,2
Âge		
< 5 ans	120	3,0
5-14 ans	115	1,5
15-24 ans	560	6,9
25-44 ans	1 854	10,9
45-64 ans	1 290	7,8
65 ans et plus	1 248	11,8
Pays de naissance		
Nés en France	2 303	4,1
Nés à l'étranger	2 492	36,1
Région de déclaration		
Île-de-France	1 912	16,3
Hors Île-de-France*	3 137	6,2

* France métropolitaine

Figure 1 Nombre de cas et taux de déclaration de tuberculose par région, France, 2010 / **Figure 1** Number of cases of tuberculosis notified and notification rate by region, France, 2010

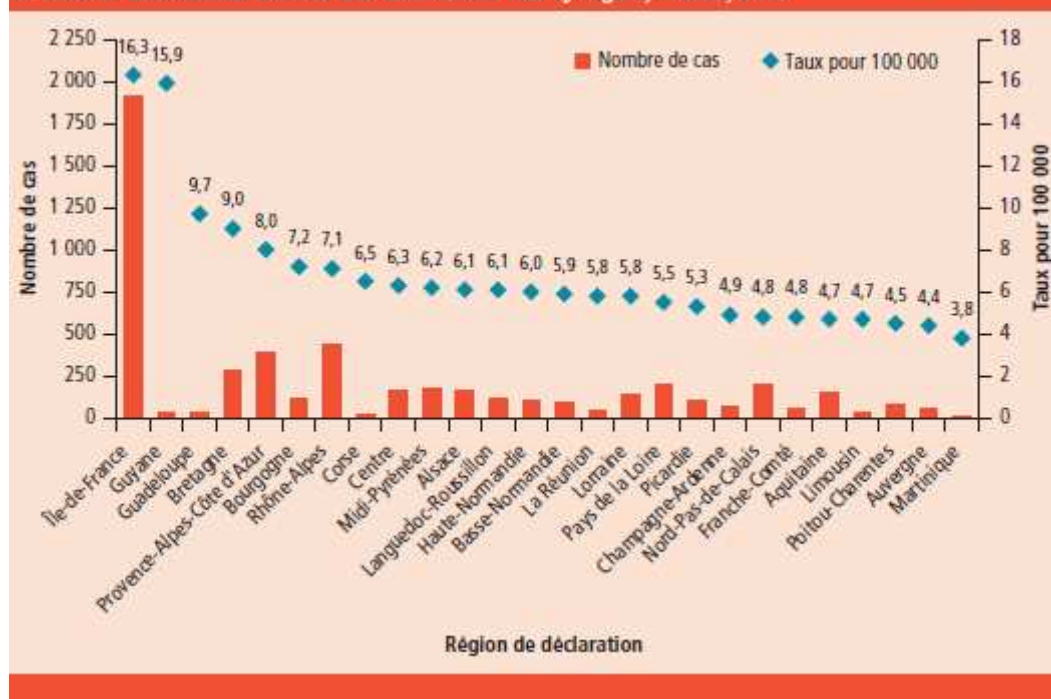


Figure 1 Évolution du taux de déclaration de tuberculose maladie en France, en Île-de-France et à Paris entre 1998 et 2010 [5] / **Figure 1** Trends in the notification rate of TB disease in France, in Île-de-France and in Paris between 1998 and 2010 [5]



BEH 2012

c. En Chine (4)

La Chine est parvenue à réduire de façon spectaculaire le nombre de cas de tuberculose et de décès. Entre 1990 et 2010, les taux de prévalence annuelle ont été divisés par deux, les taux de mortalité ont baissé de près de 80 % et les taux d'incidence ont baissé de 3,4 % par an.

Les études nationales de prévalence retrouvaient un taux de prévalence de tuberculose pulmonaire à culture positive de 177 (165-189) pour 100 000 en 1990, de 160 (142-177) pour 100 000 en 2000 (tout âge confondu) et de 119 (113-135) pour 100 000 chez les plus de 15 ans en 2010. Après ajustement sur l'âge et prenant en compte les tuberculoses extrapulmonaires, le taux global estimé de prévalence pour 100 000 habitants est passé de 215 (200-230) en 1990 à 108 (93-123) pour 100 000 habitants en 2010. La diminution du taux de prévalence était de 2,2% (soit environ 2.6 millions de cas en moins) par an entre 1990 et 2000 puis de 4,7% (soit environ 5.5 millions de cas en moins) entre 2000 et 2010.

Les données de mortalité liée à la tuberculose proviennent de deux sources différentes. La première est celle de deux études de mortalité conduites en 1989 et 1999. La seconde provient d'un échantillon du système VR dans lequel les données de mortalité de 131 comtés, représentant les 31 régions et plus de 76 millions d'habitants, sont enregistrées. La proportion de décès liés à la tuberculose (co-infection VIH exclue) par rapport aux cas notifiés de tuberculose est passée de 24% en 2000 à 6% en 2010. Globalement, le taux de mortalité lié à la tuberculose a rapidement décliné avec une baisse moyenne de 8,6% par an entre 1990 et 2010.

En ce qui concerne les cas de tuberculose MDR, il existe en Chine deux sources disponibles : les données provenant d'études spécifiques dont l'objectif était de mesurer l'importance de la résistance aux antituberculeux à partir de cas déclarés dans 10 provinces entre 1995 et 2005 et au niveau national en 2007 ; et les données provenant d'études de prévalence conduites en 2000 et 2010 dans lesquels tous les cas de tuberculose à culture positive ont été testés pour la sensibilité aux antituberculeux. En 2000, 7.6% des cas de tuberculose à culture positive étaient MDR, et seulement 5.4% dans l'étude de 2010. Cette différence n'est pas significative, cependant, en valeur absolue, le nombre estimé de cas de tuberculose MDR dans la population générale, obtenu à partir du nombre du taux de prévalence de la tuberculose et de la proportion observée de cas de tuberculose MDR, est passé de 164 000 cas(99 000-250 000) en 2000 à 78 000 cas (41 000-126 000) en 2010, soit une diminution d'un facteur 2.

Toutefois, il est important de noter que les données concernant la résistance proviennent d'études effectuées dans différentes régions ayant des taux de résistance très hétérogènes. C'est pourquoi, il sera important de les confirmer par des études plus robustes effectuées au niveau national.

China

Tuberculosis profile

High TB burden | High HIV burden | High MDR-TB burden |

Population 2010 (millions) 1 341

Estimates of burden * 2010	Number (thousands)	Rate (per 100 000 pop)
Mortality (excluding HIV)	54 (52–56)	4.1 (3.9–4.2)
Prevalence (incl HIV)	1 500 (1 300–1 700)	108 (93–123)
Incidence (incl HIV)	1 000 (910–1 200)	78 (68–88)
Incidence (HIV-positive)	18 (10–28)	1.4 (0.77–2.1)
Case detection, all forms (%)	87 (77–100)	

Case notifications 2010

New cases	(%)	Retreatment cases	(%)
Smear-positive	429 899 (49)	Relapse	39 307 (73)
Smear-negative	430 580 (50)	Treatment after failure	2 662 (5)
Smear unknown	2 288 (<1)	Treatment after default	1 103 (2)
Extrapulmonary	6 325 (<1)	Other	11 144 (21)
Other	0 (0)		
Total new	869 092	Total retreatment	54 216
Total < 15 years	6 710		

Total new and relapse	908 399	(98% of total)
Total cases notified	923 308	

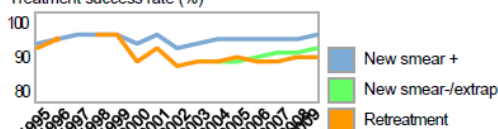
Drug regimens

Rifampicin used throughout treatment	Yes
% of patients treated with fixed-dose combinations (FDCs)	15
Paediatric formulations procured	No

Treatment success rate 2009 (%)

New smear-positive	95
New smear-negative/extrapulmonary	92
Retreatment	90

Treatment success rate (%)



MDR-TB, Estimates among notified cases *

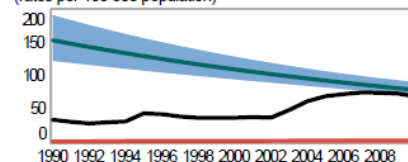
% of new TB cases with MDR-TB	5.7 (4.6–7.1)
% of retreatment TB cases with MDR-TB	25 (22–30)
Estimated MDR-TB cases among new pulmonary TB cases notified in 2010	49 000 (40 000–61 000)
Estimated MDR-TB cases among retreated pulmonary TB cases notified in 2010	14 000 (12 000–16 000)

MDR-TB reported cases 2010	New	Retreat-ment	Total
Cases tested for MDR-TB			
% of notified tested for MDR-TB			
Confirmed cases of MDR-TB	229	1 669	2 792
MDR-TB patients started treatment			1 222

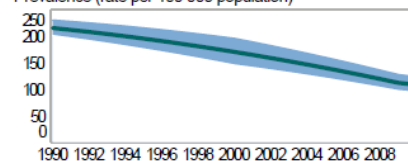
Laboratories	2009	2010	2011
Smear (per 100 000 population)	0.2	0.2	0.2
Culture (per 5 million population)	3.1	3.3	2.2
DST (per 10 million population)	0.5	0.7	0.7

Second-line DST available	In country
National Reference Laboratory	Yes

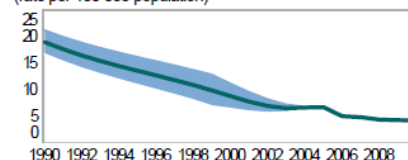
Incidence (HIV+TB in orange), notifications (black) (rates per 100 000 population)



Prevalence (rate per 100 000 population)



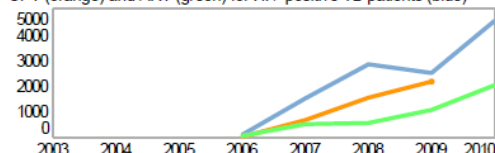
Mortality excluding HIV (rate per 100 000 population)



TB/HIV 2010

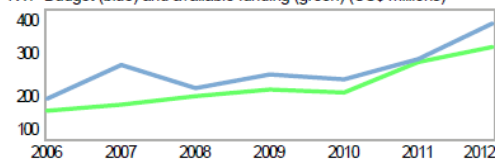
TB patients with known HIV status	145 919
% of TB patients with known HIV status	16
TB patients that are HIV-positive	4 542
% of tested TB patients that are HIV-positive	3
% HIV-positive TB patients started on CPT	
% HIV-positive TB patients started on ART	45
HIV-positive people screened for TB	65 412
HIV-positive people provided with IPT	

CPT (orange) and ART (green) for HIV-positive TB patients (blue)



Financing	2011	2012
Total budget (US\$ millions)	285	367
Available funding (US\$ millions)	278	313
% of budget funded	98	86
% available funding from domestic sources	70	67
% available funding from Global Fund	30	33

NTP Budget (blue) and available funding (green) (US\$ millions)



* Ranges represent uncertainty intervals

4. Questions et objectifs

Le contrôle de la tuberculose est un enjeu majeur de Santé Publique dans le monde, mais ceci est vrai uniquement pour les pays à niveau de revenu faible ou peu élevé. Dans ces pays, il est fréquent que les systèmes de santé soient peu organisés et que les revenus alloués à la tuberculose soient insuffisants alors que l'incidence de la maladie est très élevée. Les priorités sont donc différentes de celles de pays à haut revenu et à faible incidence de la tuberculose comme la France. Dans les pays à faible revenu, la priorité est de s'assurer que les cas contagieux vont être diagnostiqués le plus précocement possible par rapport au début des symptômes puis traités de manière adéquate. La mise en place d'indicateurs de performance des programmes de lutte contre la tuberculose est indispensable mais ces indicateurs varient selon les priorités locales. Dans les pays à faible revenu, des indicateurs sur les performances diagnostiques, la proportion de sujets diagnostiqués traités et l'incidence de la maladie sont les plus utiles. En France, la surveillance épidémiologique de la tuberculose est réalisée par le biais de la déclaration obligatoire (DO). Il n'y a que très récemment qu'un indicateur de performance (pourcentage de guéri) a été introduit. La surveillance de la résistance aux antituberculeux a été mise en place de manière parallèle à la DO devant la nécessité d'avoir des données fiables sur la résistance aux antituberculeux et plus particulièrement sur les cas multirésistants. Ce travail est assuré par les réseaux pilotés par le CNR-MyRMA.

Nous avons utilisé ces systèmes mis en place dans deux pays aux caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose différentes afin de mener nos travaux de recherche.

Grâce aux deux réseaux pilotés par le CNR-MyRMA, nous avons cherché à

préciser les caractéristiques épidémiologiques de la résistance isolée à l'isoniazide et de la résistance isolée à la rifampicine, ce qui n'avait jamais été fait en France. Pour ce qui concerne la résistance à l'isoniazide, nous nous sommes focalisés sur la résistance primaire. L'évolution du taux de résistance primaire est le reflet sur une période longue de la qualité d'un programme de prise en charge de la TB (34)(35). Les données disponibles sont celles recueillies par le réseau AZAY-Mycobactéries qui collecte des données sur près d'un tiers des cas de tuberculose de France. Il est important de cibler les populations à risque d'avoir une résistance primaire à l'isoniazide (résistance la plus fréquente) et qui sont susceptibles de ne pas répondre au schéma thérapeutique de première ligne. Pour la mono-résistance à la rifampicine, nous avons utilisé une autre approche. En effet, le nombre de cas estimés était très faible. Nous avons donc collectés des données par le biais du réseau national exhaustif de laboratoires qui effectue la surveillance de la tuberculose à culture positive, afin d'avoir une meilleure estimation de l'importance de ce phénomène rare en France. Dans ce travail nous nous sommes également focalisés sur la prise en charge des malades, en raison de l'importance de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose.

En Chine, notre objectif était différent car les systèmes de surveillance mis en place n'ont pas les mêmes objectifs. Nous nous sommes attachés à mettre en évidence des cibles d'action pour améliorer la prise en charge de la tuberculose dans ce pays où la prévalence de la TB est une des plus élevées dans le monde. Ceci a pu être fait grâce à l'existence d'un réseau entre les centres de diagnostic et de soins et les CDC de provinces, piloté par le CDC de Shanghai en collaboration avec le Key Laboratory of Medical Molecular Virology au sein de l'Institut des sciences biomédicales et de microbiologie à l'université de Fudan

à Shanghai, permettant d'obtenir des données fiables sur les cas confirmés de tuberculose. Nous avons alors utilisé les données de ce réseau pour analyser le délai diagnostique de la TB dans 3 provinces de Chine. La prise en charge des patients ayant une TB maladie pourrait être nettement améliorée si chaque patient tuberculeux était diagnostiqué à temps et recevait un traitement précoce, adapté et complet. Comme on l'a précisé auparavant, le délai diagnostique global a deux composantes : une « patient » et une « médicale » (36). Si l'un d'eux ou les deux sont prolongés, on peut envisager un défaut d'accès aux soins ou un défaut de prise en charge médicale, qui retarde alors la mise au traitement et augmente alors le risque de transmission de la maladie dans la communauté. Un certain nombre d'études ont été menées afin de mesurer ce délai et d'identifier les facteurs à l'origine d'un retard diagnostique. Les résultats sont très hétérogènes selon les pays et les périodes d'études (31). Bien évidemment, la réduction de ce délai demeure une cible majeure de l'OMS pour 2015 (4). L'identification des causes à un retard diagnostique permettrait une diminution de la morbidité, de la mortalité et de la l'incidence de la TB.

En raison de notre activité clinique pendant la période de diffusion des nouveaux tests de diagnostic indirect de la tuberculose, les tests IGRA, nous nous sommes interrogés sur l'utilisation et l'intérêt de ces nouveaux tests au sein d'un hôpital universitaire parisien prenant en charge un nombre significatif de patients atteints de tuberculose maladie en Île-de-France. Ce travail a résulté d'une réflexion de cliniciens prescrivant systématiquement ce type de test, mais ne sachant pas toujours l'interpréter et l'utilisant finalement rarement pour poser le diagnostic de tuberculose maladie, avec un coût financier non négligeable.

Finalement, pendant notre Thèse, nous avons étroitement collaborés à la mise en place d'étude d'une autre étudiante de Thèse du Laboratoire en raison de notre expertise clinique et de notre connaissance du fonctionnement des réseaux du CNR-MyRMA. Les objectifs de ces travaux étaient d'analyser les caractéristiques épidémiologiques de la méningite tuberculeuse en France et leur évolution sur plusieurs années.

DEUXIEME PARTIE

TRAVAUX ORIGINAUX

1. Remarques préliminaires

Mon travail de thèse a été mené principalement dans le cadre de l'ERS/EA1541 « infections à mycobactéries (tuberculose, lèpre, mycobactéries atypiques) et antibiotiques », à laquelle participe activement les membres du CNR des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux. Ce travail a été mené en parallèle de mon activité de médecin clinicien dans le service des Maladies Infectieuses et Tropicales de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

Par ailleurs, pendant ces quatre années de thèse, j'ai eu la chance de passer 10 mois en Chine au sein du laboratoire Key laboratory of Medical Molecular Virology, Institute of Biomedical Sciences and Institute of Medical Microbiology, à l'université de Fudan à Shanghai. Ce laboratoire, en collaboration avec le CDC de Shanghai et le ministère de la santé, assure la surveillance des cas de tuberculoses à culture positive des régions de la municipalité de Shanghai, du Shandong et du Sichuan. J'ai travaillé dans ce laboratoire de septembre 2010 à Juin 2011 dans le cadre de l'obtention de la bourse ERASMUS MUNDUS CHINA Lot 14.

Ceci explique que les travaux que j'ai menés sur la tuberculose pour ma thèse ont été de fait en association avec ces 3 entités. Ils gardent toutefois l'objectif principal d'utiliser des réseaux pour évaluer des aspects spécifiques de la tuberculose, comme la résistance aux antituberculeux, la méningite tuberculeuse ou la qualité de la prise en charge.

Les travaux originaux (publication 1 et soumission 3), menés grâce aux réseaux pilotés par le CNR-MyRMA, ont cherché à préciser les caractéristiques

épidémiologiques de la résistance isolée à l'isoniazide ou à la rifampicine, ce qui n'avait jamais été fait en France. Nous avons aussi utilisé un des réseaux du CNR pour analyser les caractéristiques épidémiologiques de la méningite tuberculeuse, localisation clinique rare mais des plus graves.

La publication 2 résulte de notre travail en Chine. Notre expérience d'analyse obtenue en France nous a permis de profiter des données constituées par un réseau de laboratoire de trois régions en Chine piloté par le CDC de Shanghai et le Key laboratory of medical molecular virology de l'Université de Fudan. Nous avons pu analyser les caractéristiques liées au délai diagnostique de la tuberculose qui reste partout dans le monde où la tuberculose sévit, un frein à la bonne prise en charge de la tuberculose.

Finalement, notre travail clinique nous a permis d'aborder une problématique différente concernant la prise en charge des malades tuberculeux. En effet, bien que les données commencent à se préciser sur l'utilisation des nouveaux tests diagnostiques IGRA, ils restent fréquemment utilisés par les cliniciens pour le diagnostic de la tuberculose maladie. De par mon activité clinique, nous avons pu revoir les dossiers de patients hospitalisés pour suspicion de tuberculose maladie chez qui ces tests étaient systématiquement utilisés, afin d'évaluer leur performance dans le diagnostic de la tuberculose maladie.

2. Publications

a. Publication 1 :

Increase in primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in younger birth cohorts in France.

Meyssonnier V, Veziris N, Bastian S, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J.
Journal of Infection. 2012; 64(6):589-595

Résumé de la publication 1

Introduction : La surveillance de la résistance aux antituberculeux fait partie des recommandations pour les programmes nationaux de lutte antituberculeux (27). Le facteur de risque majeur de résistance est la prise antérieure de traitement, et le taux de résistance secondaire ou acquise est l'indicateur direct et immédiat de la performance d'un programme de lutte antituberculeuse(35). En revanche, la résistance primaire, c'est-à-dire chez les patients qui n'ont jamais été traités par des antituberculeux, reflète la transmission de souches résistantes au travers les ans et est donc utilisée pour l'évaluation à long terme d'un programme antituberculeux. Par exemple, la résistance à la streptomycine observée depuis les 20 dernières années dans la plupart des pays industrialisés reflète la sélection de souches résistantes à la streptomycine dans les années 50 où cette molécule était utilisée en monothérapie. En France, une tendance à l'augmentation de la résistance primaire à l'isoniazide a été observée entre 1995 et 2004. Cette tendance était liée à l'augmentation de la proportion des patients nés à l'étranger parmi tous ceux qui avaient une tuberculose (et donc une diminution du nombre de patients nés en France(35)). La résistance primaire est généralement plus élevée dans les pays ayant des taux élevés de résistance secondaire. Il s'agit généralement de pays à forte prévalence de tuberculose et ayant un système de santé non performant. C'est pourquoi les taux de résistance doivent être interprétés au moins selon les antécédents de traitement antituberculeux et le lieu de naissance des patients. Les patients âgés, exposés au bacille tuberculeux dans leur jeunesse et donc dans l'ère pré-antibiotique, semblent être moins susceptibles d'avoir une souche résistante. Cela a été montré au Royaume Uni, où l'âge jeune était significativement associé

à la résistance primaire, et en France, où le facteur de risque majeur d'avoir une tuberculose résistante en dehors d'être né en dehors de France et d'être co-infecté par le VIH, était d'avoir moins de 45 ans au moment du diagnostic de tuberculose(36)(37).

L'objectif de notre étude était d'analyser plus précisément les caractéristiques de la résistance primaire aux antituberculeux en France chez les patients ayant une tuberculose confirmée à la culture, en prenant en compte l'âge des patients au moment du diagnostic et donc leur année de naissance.

Matériel et méthode : Tous les nouveaux cas de tuberculose confirmés à la culture chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement antituberculeux et enregistrés par le réseau AZAY-Mycobactérie entre 1995 et 2008 ont été inclus. Pour chaque cas, les données démographiques, le lieu de naissance, l'existence d'une co-infection VIH, la sensibilité de la souche à la streptomycine, l'isoniazide, l'éthambutol et à la rifampicine étaient collectés prospectivement. L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel STATA 10®.

Résultats :

15 772 nouveaux patients ont été enregistrés durant les 14 années de surveillance. 1162 patients ont été exclus du fait de données manquantes et 14 610 cas ont pu finalement être analysés. L'âge médian était de 43 ans (0-102), 64% des patients étaient des hommes et la moitié étaient nés en dehors de France dont 40% en Afrique sub-saharienne et 17% en Asie. Neuf pourcent étaient co-infectés par le VIH.

Il existait une tendance, selon les années de naissance, à l'augmentation de la résistance à la streptomycine (de 1,9% à 13,5%, $p < 0,001$), à l'isoniazide (de 1,0%

à 19%, $p < 0,001$) et à la rifampicine (de 0,7% à 3,8%, $p < 0,001$) avec des taux de résistance plus élevés chez les patients nés plus récemment.

En analyse univariée, pour un même âge au moment du diagnostic, le risque de résistance à l'isoniazide était plus élevé parmi les cohortes de naissances les plus jeunes.

En analyse multivariée, chez les patients nés en France, on retrouvait une augmentation significative du risque de résistance à l'isoniazide ou à la streptomycine chez les patients nés après 1980. Chez les patients nés en dehors de France, on retrouvait une association significative entre le risque de résistance, et ce quelle que soit la molécule, et la co-infection par le VIH. Chez les patients nés en Europe (France exclue), on retrouvait une augmentation significative du risque de résistance à la streptomycine chez les patients nés après 1980.

Discussion :

La co-infection par le VIH est le facteur de risque le plus important de résistance primaire à la streptomycine, à l'isoniazide ou à la rifampicine. L'association entre la co-infection par le VIH et la résistance primaire à la rifampicine est bien connue même si les raisons sont loin d'être bien comprises(38). L'association entre la co-infection VIH et la résistance primaire à l'isoniazide a aussi déjà été reportée avec un lien possible avec la plus forte prévalence de tuberculose MDR parmi cette population de patients (33).

Pour la première fois, cette étude a montré une augmentation significative du risque de résistance à la streptomycine et à l'isoniazide chez les jeunes patients tuberculeux nés en France. Parce que les patients les plus jeunes ont été infectés plus récemment, n'ont jamais été traités auparavant (résistance

primaire) et sont nés en France, il faut en conclure que des souches résistantes circulent en France dans cette population et qu'elles sont à l'origine de contamination de nouveaux patients.

Ce phénomène a déjà été décrit aux USA chez les patients y étant nés(39).

En France, les parents nés dans des pays à forte prévalence de tuberculoses résistantes à l'isoniazide peuvent transmettre des souches résistantes à leurs enfants nés en France qui, secondairement, développeront une tuberculose en France. On peut également faire l'hypothèse d'un clone particulièrement virulent (se transmettant plus facilement) circulant en France comme cela a été fortement suggéré entre les souches de type Beijing et la multirésistance(40). Même si la streptomycine ne fait plus partie du traitement antituberculeux standard dans la plupart des pays du Nord depuis plus de 30 ans, les patients les plus jeunes nés en France sont, de façon surprenante, à risque d'avoir une tuberculose résistante à la streptomycine. Ils ont pu être exposés à des souches résistantes, comme pour l'INH, par contact avec des membres de leur famille nés dans des pays où la streptomycine a été largement utilisée ces dernières années et où les taux de résistance primaire à la streptomycine peuvent être supérieurs à 15% comme dans beaucoup de pays d'Afrique sub-saharienne, voire > 20% en Europe de l'Est ou en Chine(27). Ils ont, bien entendu, pu être exposés eux-mêmes lors de voyages dans ces pays.

Comme attendu, les patients nés hors de France ayant une tuberculose diagnostiquée en France sont plus à risque d'avoir une tuberculose résistante à au moins une molécule antituberculeuse que les patients nés en France, comme cela a été montré dans plusieurs pays européens.

Conclusion : L'analyse de la résistance primaire en France selon les cohortes de naissance montre une augmentation des souches résistantes à la streptomycine et à l'isoniazide, avec des taux de résistance plus élevés parmi les cohortes de jeunes patients nés en France. Cela suggère une transmission récente de ces souches résistantes. Des données disponibles sur la compliance au traitement et le devenir des patients seraient utiles pour comprendre l'épidémiologie de la tuberculose résistante en France, mais pour l'instant, celles-ci ne sont pas disponibles à une large échelle. Par ailleurs, une analyse en sous-groupe, comme celles de l'origine des parents des jeunes patients nés en France et leurs éventuels facteurs de risque personnels, ainsi qu'une analyse génotypique des souches résistantes seraient nécessaires pour mieux comprendre le risque de résistance primaire chez les jeunes patients nés en France et secondairement pour mieux la prévenir.

b. Publication 2 :

Factors associated with delay in tuberculosis diagnosis test in China.

Meyssonier V, Li X, Shen X, Wang H, Li D, Liu Z, Liu G, Mei J, Gao Q.

European Journal of Public Health. 2012

Résumé publication 2

Introduction : Le contrôle de la tuberculose est un enjeu mondial de santé publique avec plus de 9 millions de cas chaque année. Pour atteindre les objectifs de l'Organisation Mondiale de la Santé d'inverser la tendance inflationniste de la tuberculose dans le monde, la proportion de nouveaux cas détectés devraient être, d'ici 2015, de 84% de tous les cas de tuberculose. Entre 2000 et 2005, le taux de détection des nouveaux cas à expectoration positive en Chine a augmenté de 31 à 73% et demeure stable depuis 2008. Le contrôle de la tuberculose pourrait être obtenu si chaque patient tuberculeux était diagnostiqué à temps et recevait un traitement précoce et adapté. Un délai dans l'établissement du diagnostic reflète un défaut d'accès aux soins, qui retarde alors le traitement du patient et augmente alors le risque de transmission de la maladie dans la communauté jusqu'à ce que le patient soit traité.

Chaque patient peut aller dans n'importe quel hôpital général, centre de santé communautaire ou centre de soins rural. Si le patient a des symptômes depuis au moins deux semaines, à type de toux, perte de poids et/ou fièvre, une radiographie thoracique doit être effectuée. Tout patient suspect d'avoir une tuberculose active doit alors être adressé à l'hôpital référent pour la prise en charge de la tuberculose afin de poser le diagnostic et, si celui-ci est confirmé, débiter un traitement antituberculeux qui est gratuit pour le patient. Ce système hiérarchisé et fonctionnel depuis le début des années 1990 a montré qu'il existait des marges d'amélioration. En effet, quelques études chinoises ont montré que avoir un bas niveau de salaire, être une femme et vivre en zone rurale étaient des facteurs associés à un diagnostic retardé.

L'objectif de notre étude était d'évaluer le délai diagnostique de la tuberculose et les facteurs favorisant un délai allongé, dans trois provinces en Chine en utilisant un réseau piloté par le CDC de Shanghai pour le diagnostic des cas de tuberculose.



Matériel et méthode : Tous les cas de tuberculose à culture positive issus de trois régions, la municipalité de Shanghai (deux districts), la province du Shandong (un canton) et la province du Sichuan (un canton), ont été inclus prospectivement entre 1^{er} décembre 2006 et le 31 décembre 2008. L'inclusion et le recueil de données s'effectuait dès la positivité des crachats (BAAR (+)) ou, en cas de crachats négatifs à l'examen direct, dès la positivité de la culture. Le délai diagnostique était défini par la durée entre le début des symptômes évocateurs de tuberculose et le moment où étaient effectués les premiers examens diagnostiques des crachats à la recherche de tuberculose (BAAR+). Un délai court a été défini par une durée de 30 jours et un délai long par une durée de 90 jours.

Résultats :

Le délai médian était de 36 jours et significativement plus court chez les patients issus de la Municipalité de Shanghai en comparaison avec ceux issus des deux autres provinces (30 vs. 42 jours, $p < 0.001$). En analyse multivariée, la toux chez les patients de Shanghai, un niveau de revenu bas, être marié et avoir des expectorations chez les patients des provinces du Shandong et du Sichuan, étaient associés à un délai avant le premier test diagnostique de tuberculose de plus de 30 jours. Le seul facteur associé à un délai de plus de 90 jours était le fait d'être une femme, uniquement pour les patients du Shandong et du Sichuan. La présence d'autres symptômes pulmonaires comme des hémoptysies, une perte de poids, de la fièvre et des frissons, pouvaient raccourcir ce délai.

Discussion :

Le délai médian retrouvé dans ce travail est plus court par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature, que ce soit dans des pays à faibles ressources ou à ressources plus élevées. En revanche, le délai de mise au traitement après la première consultation médicale, n'était pas disponible dans cette étude. Plusieurs axes d'amélioration ont donc été identifiés grâce à ce travail :

-Meilleure sensibilisation à la symptomatologie clinique : En effet, alors qu'une toux avec expectorations durant plus de 2-3 semaines devraient entraîner une recherche de BAAR dans les crachats, ces symptômes sont associés dans plusieurs études, dont la nôtre, à un délai diagnostique prolongé. Toutefois, les hémoptysies, probablement par leurs potentielles gravités, semble orienter plus rapidement vers une tuberculose. Il semble donc utile de rappeler que la toux, symptôme fréquent et non spécifique, si elle perdure, doit orienter le médecin vers une tuberculose, notamment

dans une zone à forte endémie (Chine) ou chez une population à risque (migrants).

-Meilleure prise en charge des populations vulnérables : les femmes, les migrants et les paysans, notamment en zone rurale, doivent être la cible des politiques de Santé Publique pour un meilleur accès aux soins.

-Meilleure prise en charge des cas suspects de tuberculose : Les populations à risques qui vont consulter des professionnels de santé peuvent être référées tardivement au centre de prise en charge de la tuberculose, qui peut parfois être à distance du premier lieu de consultation. C'est pourquoi le développement de « point of care » pour le diagnostic qui vient au patient et non le patient qui vient jusqu'au lieu de diagnostic, est primordial pour une meilleure détection et prise en charge de la maladie.

Il faut noter que la Chine a réussi à mettre en place la stratégie DOTs pour le traitement de la tuberculose et que cette organisation peut maintenant être développée pour le diagnostic précoce de la tuberculose, et des études ont pu montrer l'intérêt d'une démarche active de recherche des patients suspects de tuberculose au contraire de la démarche passive qui consiste à diagnostiquer uniquement les patients qui sont référés au centre de diagnostic de la tuberculose (41).

Conclusion : Les programmes de lutte contre la tuberculose doivent se concentrer sur les populations vulnérables pour un meilleur accès aux soins. Un symptôme typique comme la toux reste un facteur de risque de délai diagnostique prolongé car il est probablement minimisé et non pris en compte car non spécifique. C'est pourquoi, la formation médicale est d'autant plus importante que la prévalence de la maladie est élevée comme en Chine, car si le diagnostic est retardé chez un patient bacillifère qui

tousse et qui est donc contagieux, la transmission dans la communauté sera d'autant plus importante et ne fera qu'aggraver le poids de la tuberculose dans la santé publique.

Publication 3 :

Performance du Quantiféron® dans le diagnostic de la tuberculose maladie

Meyssonier V, Guihot A, Chevet K, Veziris N, Assoumou L, Caumes E, Carcelain G. *Médecine et Maladies Infectieuses*

Résumé publication 3

Rationnel : Les tests IGRA, outil diagnostique indirect dont l'utilisation est surtout recommandée dans le diagnostic de la tuberculose latente, sont fréquemment utilisés en France dans le bilan diagnostique de la tuberculose maladie.

Objectif: Evaluer la performance du Quantiféron® pour le diagnostic de la tuberculose active lors la prise en charge des malades suspects de de tuberculose dans un service de Maladies Infectieuses.

Patients et Méthodes: Le test Quantiféron® a été utilisé chez 245 patients hospitalisés pour suspicion de tuberculose en parallèle d'une intradermoréaction à la tuberculine et d'une mise en culture de prélèvements cliniques pour rechercher le bacille de la tuberculose.

Résultats: Une tuberculose a été diagnostiquée chez 57 (23%) des 245 patients: elle était pulmonaire chez 23 (40%) d'entre eux, extra pulmonaire chez 16 (28%) autres, et généralisée chez les 18 (32%) derniers patients. Dix-sept (30%) patients étaient immunodéprimés, dont 12 étaient infectés par le VIH. La sensibilité du QFN était de 74%, la spécificité de 56%, la valeur prédictive positive de 43% et la valeur prédictive négative de 92%. La sensibilité était similaire dans les tuberculoses pulmonaires et extrapulmonaires mais diminuée, non significativement, dans les tuberculoses généralisées. La sensibilité du QFN était statistiquement plus faible ($p=0.04$) chez les patients immunodéprimés. La spécificité du QFN chez les migrants était significativement inférieure à celle observées chez les patients nés en France ($p=0.01$). Chez ceux qui avaient des antécédents connus de tuberculose, la

spécificité était inférieure à celle observées chez ceux sans antécédent ($p < 0.001$). Il n'a pas été retrouvé de différence significative de sensibilité entre l'IDR et le QFN. Enfin, la combinaison du QFN à la culture augmentait la valeur prédictive négative, comme sa combinaison avec l'intradermoréaction, mais de façon non significative par rapport à celle du QFN seul.

Conclusion: La performance du QFN était faible dans ce contexte, particulièrement dans les sous-groupes à haut risque de tuberculose latente. Néanmoins, la combinaison de résultats négatifs du QFN ou de l'intradermoréaction et de la culture, pourrait être utile pour éliminer une tuberculose active.

3. Travaux soumis

a. Travail soumis 1 :

Tuberculose monorésistante à la rifampicine : Incidence et évaluation de la prise en charge

Meyssonier V, Bui VT, Veziris N, Bernard C, Jarlier V, Robert J.

Résumé travail soumis 1

Rationnel : La surveillance de la résistance aux antituberculeux fait partie des recommandations pour les programmes nationaux de lutte antituberculeux (27). Le risque d'avoir une tuberculose mono-résistante à la rifampicine, même s'il est rare, est largement décrit chez les patients ayant déjà reçu un traitement à base de rifampicine(38). En France, les recommandations thérapeutiques suivent celle de l'American Thoracic Society préconisant un traitement prolongé associant trois antituberculeux pendant 9 voire 12 mois. Ce traitement peut également être renforcé par l'ajout d'une fluoroquinolone en cas de maladie sévère (29). Du fait que l'avis du CNR des mycobactéries n'est pas obligatoire et de la rareté de la monorésistance à la rifampicine, la prise en charge reste très hétérogène en France.

Objet de l'étude : Evaluer l'incidence, les caractéristiques, et les modalités de la prise en charge thérapeutique des cas de tuberculose (TB) mono-résistante à la rifampicine (mono-RMP-R) diagnostiqués en France entre 2005 et 2010.

Méthode : Analyse rétrospective des caractéristiques et du devenir de tous les cas de TB mono-RMP-R diagnostiqués par le réseau national de laboratoires du CNR-MyRMA entre 2005 et 2010.

Résultats : Au total, 39 cas de TB mono-RMP-R, soit 0.12% des cas de TB à culture positive, provenant de 27 laboratoires et de 11 régions françaises, ont été enregistrés entre 2005 et 2010 par comparaison, pendant la même période, aux 325 cas de tuberculose multirésistante qui ont été diagnostiqués soit une incidence de 12%. La moitié était de sexe masculin, la moyenne d'âge était de 43 ans, 18 (46%) étaient nés à l'étranger, et 20 (51%) n'avaient jamais reçus de

traitement antituberculeux. Quatorze (36%) patients vivaient en collectivité ou avaient une situation sociale précaire, 9 (23%) étaient co-infectés par le VIH et 9 (23%) déclaraient un alcoolisme chronique. Ces deux dernières particularités étaient plus fréquentes chez les patients avec une résistance secondaire que chez ceux jamais traités (37% vs 10%, $p=0.04$ et 37% vs 10%, $p=0.01$, respectivement). Parmi les 39 cas, 24 (62%) avaient une TB pulmonaire, 20% une TB extra-pulmonaire, 18% une atteinte mixte, et 24 (62%) un examen microscopique positif.

Six patients ont été perdus de vue (PDV) et 3 sont morts avant réception de l'antibiogramme. Sur les 30 patients suivis, 3 ont été traités par rifampicine pendant 9 mois (2 guérisons), 21 (67%) ont reçu une fluoroquinolone, et 12 (38%) un aminoside, dont 8 en association avec une fluoroquinolone. Au total, 4 patients ont été traités moins de 6 mois (1 PDV, 2 décès et 1 rechute) et 26 (87%) \geq 6 mois, dont 12 (40%) de 9 à 12 mois et 11 (37%) plus de 12 mois. Parmi ces 26 traités \geq 6 mois, l'évolution a été favorable (délai médian de suivi de 18 mois) pour 20 patients (soit 67% des traités mais 51% du total) et défavorable pour les 6 autres (2 PDV, 1 décès et 2 rechutes dont 1 MDR).

Conclusion : L'incidence de la TB mono-RMP-R est très faible en France. Sa prise en charge est hétérogène et son devenir peu satisfaisant. Une réflexion identique à celle qui a eu lieu pour les cas multirésistants doit avoir lieu pour améliorer le devenir de ces patients.



Tuberculose monorésistante à la rifampicine en France : incidence et évaluation de la prise en charge

V.Meyssonier¹, VT. Bui¹, N. Veziris^{1,2}, C. Bernard^{1,2}, V. Jarlier^{1,2}, J. Robert^{1,2}

[1] Bactériologie-Hygiène, EA 1541 / ER 5, Université Pierre et Marie Curie, Site Pitié-Salpêtrière [2] Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance aux Antituberculeux

Résumé

Objet de l'étude : Evaluer l'incidence, les caractéristiques, et la prise en charge thérapeutique des cas de tuberculoses (TB) mono-résistantes à la rifampicine diagnostiqués en France entre 2005 et 2010.
Méthode : Analyse rétrospective des caractéristiques et du devenir de tous les cas de TB mono-RMP-R enregistrés par le réseau national de laboratoires du CNR-MyRMA entre 2005 et 2010.
Résultats : Au total, 39 cas de TB mono-RMP-R, soit 0.12% des cas de TB à culture positive, provenant de 27 laboratoires et de 11 régions françaises, ont été enregistrés entre 2005 et 2010. La moitié était de sexe masculin, la moyenne d'âge était de 43 ans, 18 (46%) étaient nés à l'étranger, et 20 (51%) n'avaient jamais reçus de traitement antituberculeux. Quatorze (36%) patients vivaient en collectivité ou avaient une situation sociale précaire, 9 (23%) étaient co-infectés par le VIH et 9 (23%) déclaraient un alcoolisme chronique. Ces deux dernières particularités étaient plus fréquentes chez les patients avec une résistance secondaire que chez ceux jamais traités (37% vs 10%, p=0.04 et 37% vs 10%, p=0.01, respectivement). Parmi les 39 cas, 24 (62%) avaient une TB pulmonaire, 20% une TB extra-pulmonaire, 18% une atteinte mixte, et 24 (62%) un examen microscopique positif. Six patients ont été perdus de vue (PDV) et 3 sont morts avant réception de l'antibiogramme. Sur les 30 patients suivis, 3 ont été traités par rifampicine pendant 9 mois (2 guérisons), 21 (67%) ont reçu une fluoroquinolone, et 12 (38%) un aminoside, dont 8 en association avec une fluoroquinolone. Au total, 4 patients ont été traités moins de 6 mois (1 PDV, 2 décès et 1 rechute) et 26 (87%) ≥ 6 mois, dont 12 (40%) de 9 à 12 mois et 11 (37%) plus de 12 mois. Parmi ces 26 patients traités ≥ 6 mois, l'évolution a été favorable (délai médian de suivi de 19 mois) pour 20 patients (soit 67% des traités mais 51% du total) et défavorable pour les 6 autres (3 PDV, 1 décès et 2 rechutes dont 1 MDR).
Conclusion : L'incidence de la TB mono-RMP-R est très faible en France. Sa prise en charge est hétérogène et son devenir peu satisfaisant. Une réflexion identique à celle des cas multirésistants doit avoir lieu pour améliorer le devenir de ces patients.

Introduction

- La résistance à la rifampicine est rare en France et très majoritairement associée à la résistance à l'isoniazide (multirésistance).
 -La résistance isolée à la rifampicine (monorésistance, mono-RMP-R) est moins bien connue mais reste problématique car elle touche un antibiotique majeur du traitement antituberculeux standard.
-Notre objectif a été de dénombrer les cas de TB mono-RMP-R entre 2005 et 2010, de décrire leurs caractéristiques ainsi que leur prise en charge.

Matériel et méthode

-Population : Tous les cas de TB mono-RMP-R enregistrés par le réseau national de laboratoires du CNR-MyRMA entre 2005 et 2010. Ce réseau recense tous les cas de TB à culture positive en France, y compris les DOM.
Méthode : -Analyse rétrospective des caractéristiques et du devenir de tous les cas de TB mono-RMP-R.
 -Recueil des données par questionnaire standardisé adressé aux laboratoires et aux cliniciens.

Résultats

Caractéristiques des patients avec une tuberculose monorésistante à la rifampicine diagnostiquée entre 2005 and 2010

Caractéristiques	Total N(%)	Résistance primaire	Résistance secondaire	P
Nombre total de patients	39 (100)	20 (100)	19 (100)	
Homme	19 (49)	(45)	11 (58)	0.63
Age median [IQR]	43 [29-58]	38.5 [24.5-58]	44 [36-58]	0.62
Année de déclaration : 2005	5 (13)=0.01%	1	4	
2006	3 (7.5)=0.06%	2	1	
2007	5 (13)=0.1%	2	3	
2008	11 (28)=0.22%	4	7	
2009	7 (18)=0.15%	4	3	
2010	8 (20.5)=0.18%	7	1	
Patients nés à l'étranger	18 (46)	12 (60)	6 (31)	0.07
En France depuis ≤5 ans	10	8	2	
5-10 ans	4	2	2	
≥10 ans	3	1	2	
Inc	1	1		
Voyage ≤2 ans avant dg				0.38
Oui	10 (26)	7 (35)	3 (16)	
Non	25 (64)	11 (55)	14 (74)	
Inc	4 (10)	2 (10)	2 (10)	
Précarité	9 (23)	3(15)	6 (30)	0.12
Collectivité	5 (13)	3(15)	2 (10)	0.31
ATCD de TB	20 (51)	1 (5)	19 (100)	
<5 ans	15 (75)	1, non traité	15	
>20 ans	3 (15)		2	
Inc	2 (10)		2	
ATCD de TTT anti-TB:	19 (49)	0	19	
-TTT avec RPM (6 ND)	13/13			
-mauvaise observance	10/13			
ATCD de:				
-toxicomanie IV	3 (8)	1 (5)	2 (10.5)	0.38
-Contage tuberculeux	5 (13)	4 (20)	1(5)	0.01*
-Ethylisme chronique	9 (23)	2 (10)	7(37)	0.32
-Immunodépression	4 (10)	3 (15)	1(5)	
Coinfection VIH	9 (23)	2 (10)	7 (37)	0.04*
Tuberculose pulmonaire	24(61.5)	12 (60)	12(63)	
- extrapulmonaire	8 (20.5)	4 (20)	4(21)	
- généralisée	7 (18)	4 (20)	3(16)	
Microscopie (+)	24 (65%)	7 (37%)	17 (95%)	

*Plus nombreux en cas de résistance 2^o (37% vs 10%, p=0.04 et 37% vs 10%, p=0.01, respectivement)

Incidence de la TB mono-RMP-R = 0.12% des cas de TB à culture positive

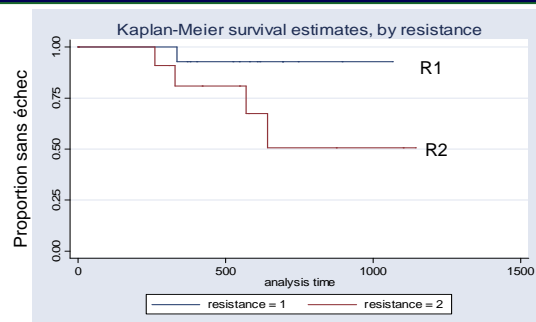
Caractéristiques des traitements reçus et devenir des patients traités

Traitement	Patients (n=30)	Devenir				Tuberculose extrapulmonaire N=5
		Guérison	Perdus de vue	Décès	Récidive	
Total Fluoroquinolone	13	7 (54%)	1 (8%)	3 (23%)	2 (15%)	3 (23%)
1-3 mois	3	7	1	3 ₂	2 ₁	1
4-6 mois	1					0
> 6 mois	9					2
Total aminoside	4	3	1	0	0	0
1-3 mois	3	2	1			0
> 3 mois	1	1				0
Fluoroquinolone+Aminoside	8	5 ₃	1		1 ₁	0
durée aminoglycosides:	6	1				0
1-3 mois	3					0
>3 mois	2					0
Durée totale du traitement						
<6 mois	4 (13%)		1	2 ₁	1 ₁	0
6 à <9mois	3 (10%)	1	1			1
9-12 mois	12 (40%)	9 ₂	1		2 ₁	3
13-24 mois	11 (37%)	10 ₁	1			1

Chiffre en indice= nombre de patients co-infectés par le VIH

- 6 patients perdus de vue et 3 décédés avant réception de l'antibiogramme
 - Sur 30 patients traités: 20 patients, soit 67% des patients traités mais 51% de tous les cas, avec une évolution favorable après traitement complété et une durée médiane de suivi de 19mois.

Analyse de survie



Délai de suivi en jours, échec= décès, perdu de vue ou rechute
 Résistance primaire=1, Résistance secondaire=2

Discussion

- L'incidence de la TB mono-RMP-R est très faible en France.
- Sa prise en charge est hétérogène, tant sur le choix du traitement antibiotique que pour la durée du traitement. Ces deux variables ne sont pas liées aux caractéristiques de la maladie.
- Le devenir de la TB mono-RMP-R est peu satisfaisant.
- Une réflexion identique à celle qui a eu lieu pour les cas multirésistants doit avoir lieu pour améliorer le devenir de ces patients.

Remerciements

A tous les microbiologistes du réseau de laboratoires de surveillance de la tuberculose à culture positive (280 laboratoires)

A tous les cliniciens ayant contribué à la collection de données cliniques pour chaque cas de TB mono-RMP-R

Références

- Wright A, Zignol M, World Health Organization, WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. WHO 2008
- Ridzon R, Whitney CG, McKenna MT et al. Risk factors for rifampin mono-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1881-1884
- American Thoracic Society, Centers for Disease Control, Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *MMWR* 2003; 52
- Managing multidrug-resistant tuberculosis Antoun F, Véziris N. *Rev Mal Respir.* 2011 Oct;28(8):956-7



**Rifampicin mono-resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in France :
a 2005-2010 cohort analysis**

Vanina MEYSSONNIER¹

Van BUI THUY¹

Nicolas VEZIRIS^{1,2}

Vincent JARLIER^{1,2}

Jérôme ROBERT^{1,2}

1. Bactériologie-Hygiène, EA 1541 / ER 5, Université Pierre et Marie Curie, Site Pitié-Salpêtrière, Paris, France

2. Centre National de Référence de Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux, Bactériologie-Hygiène, CHU Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France

Key words: rifampicin, *Mycobacterium tuberculosis*, monoresistance

Running title: Rifampicin monoresistance in France

Corresponding author: Jérôme Robert

Bactériologie-Hygiène

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Site Pitié-Salpêtrière

91 Bd de l'hôpital

75634 Paris Cedex 13, France

Tel: (33) 1 40 77 97 46

E-mail: jerome.robert@psl.aphp.fr

Word-count : 2792

ABSTRACT

Background. Rifampicin monoresistance (RMR) in tuberculosis (TB) is rare and its management has not been fully analyzed. We sought to describe RMR characteristics of patients and outcomes according the treatment, in France.

Methods. Retrospective cohort analysis diagnosed by a national network of laboratory from 2005 to 2010 in France. Data regarding age, region of birth, history of tuberculosis treatment, HIV-coinfection, intravenous drug or alcohol use, and antituberculosis drug regimens prescribed were collected by using a standardized questionnaire. Outcome was assessed after at least 18 months of follow-up.

Results. A total of 39 patients with RMR TB was reported, accounting for 0.12% of all tuberculosis cases. A total of 19 (49%) had a previous history of treatment, 9 (23%) were HIV co-infected, and 24 (65%) were smear-positive. Patient with secondary RMR were more likely to have alcohol abuse ($P=0.01$) and HIV co-infection ($p=0.04$). Treatment outcome was assessed for 30 of the 39 patients, and 20 (67%) were cured, 3 (10%) died, 3 (10%) had relapse, and 4 (13%) were lost to follow up. Four (13%) received less than 6 months of treatment; three did not have a modification of the standardized regimen, 13 (13%) received a

fluoroquinolone, 4 (13%) an aminoglycoside, and 8 (26%) a combination of both.

Conclusions. RMR TB is rare in France. This may explain the lack of treatment standardization and consequently the unsatisfactory low success rate.

INTRODUCTION

Rifampicin and isoniazid are the two most important drugs in the standard treatment regimen of tuberculosis. Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to both drugs defines multidrug resistance and has been proven to be associated with poor outcome. It is estimated that around 500 000 tuberculosis cases harbor MDR strains in the world. The main risk factor for resistance is a previous treatment by antituberculosis drugs, and acquired or secondary resistance is a direct and almost immediate indicator of TB control program performance. Acquisition of drug resistance by *Mycobacterium tuberculosis* is a stepwise process because no single biochemical mechanism leads to cross-resistance amongst first line drugs. Therefore, multidrug resistance arises after acquisition of either isoniazid or rifampicin resistance followed by acquisition of resistance to the companion drug. Isoniazid-resistant, rifampicin-susceptible strains, are quite common. Indeed, prevalence of isoniazid mono-resistance is around 5% among new TB cases in France and most in western Europe, and is by far more frequent in previously treated cases(36)(42). On the opposite, rifampicin mono-resistance (RMR) is very infrequent, and accounts for only a few cases each year in most countries. RMR has been associated with a previous history of TB treatment and HIV-coinfection.(36)(38). Both types of mono-resistance represent a first step toward MDR, and therefore, should be managed carefully. While isoniazid mono-resistance does not seem to have an impact on patient's outcome, rifampicin mono-resistance may be more problematic (43). Noteworthy, patients' management and outcome of RMR TB are not well described. Guidelines offer different types of regimens and no trial have been conducted with newer drugs. It is currently recommended to treat RMR tuberculosis by a

prolonged association of three antituberculosis drugs during nine (isoniazid, pyrazinamide and streptomycin) to twelve (isoniazid, pyrazinamide and ethambutol) months. These regimens may be strengthened by the addition of a fluoroquinolone for patients with more extensive disease (29).

In order to evaluate the magnitude of RMR in France, and to describe patient's characteristics, treatment's regimens and outcome, we conducted a nationwide retrospective study in 2011 on RMR TB diagnosed between 2005 and 2010.

Material and methods

Since 1992, the National Reference Center for Mycobacteria pilots a national network of microbiologists from hospital and private laboratories performing microscopy and culture for mycobacteria from clinical samples. The network was developed to assess the magnitude of *M. tuberculosis* multidrug-resistant tuberculosis (i.e. resistance to isoniazid and rifampicin) in France, and its quality was assessed through two studies (33)(36)(44). Multi-drug resistance is reported to the network through an annual questionnaire, along with the total number of TB cases, allowing the computation of the annual MDR proportion among all culture-positive cases. Finally, isolates deemed to be MDR have to be sent to the National Reference Center laboratory for confirmation of resistance and susceptibility testing to second-line drugs by using both the proportion method on solid media and molecular techniques. The same network was used to assess rifampicin mono-resistance between 2005 and 2010, through a retrospective annual questionnaire joint to the MDR TB questionnaire. For each RMR case reported to the NRC during the study period, a comprehensive questionnaire was sent to the laboratory and the clinician in charge to collect basic demographic data, and data on place of birth, HIV co-infection, prior history of treatment with anti-tuberculosis drugs, alcohol use, drug abuse, history of incarceration, precariousness, immune-compromising disease (diabetes, corticosteroid). In addition, data on the characteristics of the RMR TB such as microbiological results, tuberculosis localization, antituberculosis drugs received, duration of treatment, compliance, outcome (death, lost of follow-up, curing, relapse) were collected. All data are

extracted from medical records and no identifiers are recorded. Molecular analysis of mechanism of rifampicin resistance was performed either locally or by the NRC by using in home sequencing methods or the GenoType® MTBDR or MTBDR plus assays (Hain LifeScience GmbH, Nehren, Germany).

Data were analyzed by using Stata 11 (Stata Corp, College Station, TX, USA). Categorical variables were compared by using the χ^2 test. Duration of treatment was divided in four categories: shorter than 6 months, from 6 to less than 9 months, from 9 to 12 months and more than 12 months. All quinolones (ofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin, and levofloxacin) were grouped in a single variable. All aminoglycosides (amikacin and streptomycin) were grouped in a single variable.

Kaplan-Meier analysis was performed by using time from TB treatment initiation to TB status at the last medical visit. Patients with unknown outcome before the end of programmed duration of treatment, i. e. lost to follow-up, and those with relapse were grouped with deceased patients and considered as failure. *P*-values are two-tailed and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

A total of 53 TB patients with RMR were reported to the network between 2005 and 2010. Among all reported cases, 6 were excluded because of missing data precluding any analysis, 4 because of duplicates declaration, 2 because of associated resistance to INH after control by the NRC laboratory, and 2 that were in fact RMP susceptible. Consequently, 39 cases of RMR tuberculosis were analyzed. Results of molecular analysis of rifampicin resistance were available for 21 RMR strains. The mutations identified in *rpoB* were Ser531Leu (n=9), His526Tyr (n=4), His526Asp (n=2), Leu533Pro (n=2) and Asp516Val (n=1). In addition, 3 strains had non-identified mutations (no hybridization with the WT and mutation probes), and therefore were considered as having a mutation outside the *rpoB* hot spot region. However, no other molecular analysis was performed. For the remaining 18 strains, molecular analysis results were either not performed or not available at the NRC laboratory. Nevertheless, because a majority of the laboratories, which identified RMR strains by phenotypic method participates to quality controls organized by the NRC, we considered all latter RMR cases as true cases.

The total number of RMR TB reported each year during the study period was between 3 and 11 cases, accounting for a mean rate of RMR of 0,12% among all culture-positive TB diagnosed by the network. A total of 27 laboratories from 8 out of 22 metropolitan regions and from two out of four over-seas French departments reported the 39 cases.

Among all patients, 20 (51%) had no recognized history of TB treatment, and were considered as primary RMR TB and 19 (49%) reported a history of TB

treatment (Table 1). The history of TB treatment could be fully assessed in only 13 of the 19 secondary RMR TB patients. All 13 former patients had received rifampicin-containing regimens, and 8 completed their treatment. Among the four patients who did not complete their treatment, two were homeless, alcohol addicts and stopped the treatment by themselves and went back to hospital because of relapse; the two others were foreigners, HIV co-infected were opposed to any care. Of interest, bad observance was reported for 10 of the 12 patients.

Among all cases, 19 (49%) were male, with a median age of 43 years (interquartile range:29-58), including 21 (54%) aged of more than 40 years. Eighteen (46%) patients were born outside of France, including 10 arrived within 5 years before the RMR TB diagnosis. Among patients with primary RMR TB, 12 (60%) were born outside of France as compared to 6 (31%) among those with secondary RMR TB ($P=0.07$).

Ten (26%) patients had traveled within the last 2 years before TB diagnosis, 14 (36%) were living in collectivity or had a precarious social situation. Precariousness was more frequent among secondary RMR patients, as compared to primary RMR patients (30% versus 15%), although the difference was not statistically significant ($P=0.12$). None had a history of incarceration, 3 (8%) were intravenous drug users, 4 (10%) had an immune-compromising disease (diabetes, corticosteroid therapy). Of note, 5 (13%) had contacts with relatives (grand-mother, wife, children) treated for TB, including two treated for RMR TB. Genotyping, which confirmed cross-transmission, was performed for only one couple of cases.

Nine patients (23%) were HIV co-infected with a median CD4 count of 104/mm³, and 9 (23%) were alcohol addicts. HIV co-infection and alcohol addiction were significantly more frequent in patients with secondary RMR TB (37% and 37%) than among patients with primary RMR TB (10%, $P=0.04$; and 10%, $P=0.01$, respectively).

A majority of patients (61.5%) had pulmonary TB, 20.5% had extra-pulmonary TB, and the remaining 18% of patients had combined pulmonary and extra-pulmonary TB. These proportions were not significantly different among HIV co-infected patients. Twenty-four patients (65%) were smear-positive. All but one were infected by *Mycobacterium tuberculosis* strains, and the remaining patient was infected by *M. bovis*.

Data about treatment and outcome was not available for three patients. In addition, two patients were lost to follow-up or died before treatment initiation, four were lost to follow-up during treatment course and one died before availability of susceptibility tests. Finally, treatment outcome was assessed for 30 of the 39 patients (Table 2).

At the time of TB diagnosis, and before susceptibility tests results, 25 (83%) patients received rifampicin-containing regimens. The five remaining patients did not receive rifampicin because of suspected resistance according to previous treatment history. One strain was resistant to ethambutol and two were resistant to streptomycin.

Four (13%) patients received less than 6 months of treatment, including two because of death at three and five months of treatment, respectively. One additional patient stopped his treatment after 3 months, was lost to follow-up, and eventually relapsed the following year. For the remaining 26 patients, the

duration of treatment spanned from 8 months for two (7%) patients, 9 to 12 months for 12 (40%) patients, and 12 to 24 months for 11 (37%) patients. Overall, good adherence to TB treatment was reported in 20 (74%) patients.

When susceptibility tests results to first line drugs were available, 3 patients did not have any modification of the rifampicin-containing regimen. Among these three patients, two were considered as cured after 9 months of treatment (two months of quadritherapy and 7 months of rifampicin and isoniazid) with more than 2-year follow-up. One had pulmonary TB and the other only cervical lymph nodes involvement. The third patient, who had a Kaposi sarcoma related to VIH co-infection, died after 9 months of standard treatment.

Thirteen (43%) patients received fluoroquinolone-containing regimens without aminoglycoside, 4 (12%) received amikacin-containing regimens without fluoroquinolone, and 8 (26%) received regimens containing both fluoroquinolone and amikacin. Among the 21 patients who received at least one fluoroquinolone, 15 (71%) received moxifloxacin.

A total of 20 patients (67% of the treated patients, but 51% of all RMR patients) were considered as cured or completed treatment with clinically favorable outcome at the last registered visit (18 months of median follow-up after onset of TB treatment), including 13 who received fluoroquinolones, and 19 with a duration of treatment of at least 9 months. Outcome was considered as unfavorable for the other ten treated patients (3 relapses, 4 lost of follow-up, and 3 deaths).

Patients treated with fluoroquinolone for at least 6 months were more likely to have favorable outcome than others (85% versus 69%) but the difference was not statistically significant ($p=0.35$).

Discussion

Rifampicin resistant is well known to be associated with poor outcome in TB when associated with isoniazid resistance (defining multidrug resistance) and it is currently a major challenge of tuberculosis programme over the world. The impact and the management of RMR TB have not been deeply studied as compared to MDR TB. We sought to evaluate the incidence and the characteristics and the management of RMR TB in France. We confirmed that RMR is rare with an overall proportion of 0.12% of all culture-positive cases. Its characteristics were not drastically different from the one of susceptible TB, besides HIV co-infection and a high proportion of primary resistance. Finally, we showed that RMR TB management was quite heterogeneous, with neither standardized drug regimen nor standardized duration, and that the outcome was not very satisfactory.

In France, RMR TB is a rare event. This finding is similar to proportions reported in countries with similar income and epidemiological profile of tuberculosis such as Western European countries. In 2010, RMR TB accounts for 0.3%, 0.3%, and 0.2% of primary TB cases, and 1.9%, 0%, and 0.2% of secondary TB cases in Germany, United Kingdom, and Poland, respectively (45). Of note, it is not drastically higher among previously treated cases than among new cases, as compared to MDR TB of isoniazide monoresistance. On the contrary, RMR monoresistance seems to be higher in high incidence countries. It was 1.3% and 3.2% in Zambia in 2006 (46). There is an alarming report from South Africa regarding a rise in RMR TB in Western Cape among HIV co-infected persons (47). However, the epidemiological setting is far for the French one. It has been previously reported that RMR was associated to HIV co-infection (36)(48)(49)(50)(51). Our report and the one from Western Cape confirm this

association, for primary cases and also for secondary cases as in the present study (47). The reasons for such an association have not been clarified. Exposure to RMR sources in health care facilities or at home may explain primary RMR. Cross transmission has been demonstrated in 13% of the cases in the USA, and family exposure is likely or confirmed in two (10%) of the 20 primary cases in our study (38).

As in our study, alcohol abuse has been already associated with RMR TB (47). We found that it was a higher risk for secondary RMR. It is likely that it is an indirect measure of unstable social background and bad compliance leading to selection of resistant mutant (52). Interference with pharmacokinetics of antituberculosis drugs may be suggested but, to date, this has not been confirmed.

We report a high heterogeneity in the management of RMR cases in France. Many reasons may lead to this situation. First, it is a rare disease and therefore, it is difficult to build an expertise for most clinicians. To reinforce this issue, cases were disseminated throughout the French territory, and no single referral team has been identified in this retrospective cohort. Second, there are guidelines for the management of resistant TB. However, the guidelines regarding RMR TB leave many options for the choice of the drugs and the total duration of treatment making more difficult for standardizing the management of these cases by an inexperienced clinician(29). Finally, it is of interest to note that a large proportion of strains were not sent to an expert laboratory for rifampicin resistance and isoniazid susceptibility confirmation, but also for testing against second line drugs, making the choice of treatment much more random. It has been proven that treatment of RMR TB can be very successful if aminoglycosides and fluoroquinolones are used with a long treatment duration,

even if patients are HIV co-infected (53). Therefore, we suggest that RMR TB management follows the same principles as those currently accepted as good practices for the management of MDR TB (54). We implemented such a policy in France after the dramatic conclusion of a low success rate in the treatment of MDR TB cases in the 1990s (55)(56). This policy focused on MDR TB is currently under evaluation, but it overlooked RMR TB. Laboratories should be alerted about the requirement to confirm RMR, but also to test these strains for susceptibility towards fluoroquinolones and aminoglycosides, although resistance to both families is currently very low among RMR strains. In addition, the standardization of the treatment regimens by using the counseling of an expert team as recommended for the MDR TB management will participate to the improvement of RMR TB outcome.

Our study is an observational study with a limited number of cases. Therefore, it is lacking of power to draw definite conclusion regarding the interest of fluoroquinolones in place of rifampicin in combination with isoniazid for the treatment of RMR TB. This remark is valid for the role of aminoglycosides, while it has been demonstrated to be of major interest for the treatment of MDR TB (57). Pooling data from different countries and different observational studies will make it easier to evaluate the relative interest of each drug and of the duration of the treatment as it has been recently reported for MDR TB (58). In addition, and as in many studies dealing with TB, there is a significant number of lost to follow up patients. In terms of the program, lost to follow up patients are considered as failure, and efforts should be made to improve follow up during transfer.

In conclusion, the present study alerts on the heterogeneity of the management of RMR TB in a low incidence country where the issue if

uncommon. Despite its paucity, RMR should be carefully managed because it has a worse outcome than TB with pan-susceptible strains, and it is a first step toward MDR TB. Efforts should be driven on comprehensive drug susceptibility testing, and standardized management. The implementation of a prospective cohort with a register will help in the evaluation of the program.

Table 1: Characteristics of patients with rifampicin mono-resistant tuberculosis diagnosed between 2005 and 2010

Characteristic	Total N(%)	Primary N(%)	Secondary N(%)	P value
Total patients	39 (100)	20 (100)	19 (100)	
Male	19 (49)	(45)	11 (58)	0.63
Age median [IQR]	43 [29-58]	38.5 [24.5-58]	44 [36-58]	
≥ 40 years old	21 (54)	10 (50)	11 (58)	0.62
Foreign born patients	18 (46)	12 (60)	6 (31)	0.07
If yes, Year of arrival in France				
≤5 years	10	8	2	
5-10 years	4	2	2	
≥ 19 years	3	1	2	
NA	1	1		
Travel ≤2 years before Dg				
Yes	10 (26)	7 (35)	3 (16)	0.38
No	25 (64)	11 (55)	14 (74)	
NA	4 (10)	2 (10)	2 (10)	
Precarity	9 (23)	3(15)	6 (30)	0.12
Collectivity	5 (13)	3(15)	2 (10)	0.31
History of TB before diagnosis	20 (51)	1 (5)	19 (100)	
<5 years	15 (75)		15	
>20 years	3 (15)	1*	2	
NA	2 (10)		2	
History of				
-Incarceration	0	0	0	
-IDU	3 (8)	1 (5)	2 (10.5)	0.40
-Tuberculosis contagion	5 (13)	4 (20)	1(5)	0.38
-Alcohol use	9 (23)	2 (10)	7(37)	0.01
-Immunosuppression	4 (10)	3 (15)	1(5)	0.32
HIV coinfection	9 (23)	2 (10)	7 (37)	0.04
Site of tuberculosis				
-pulmonary	24(61.5)	12 (60)	12(63)	
-extrapulmonary	8 (20.5)	4 (20)	4(21)	
-plumony and extrapulmonary	7 (18)	4 (20)	3(16)	
Smear-positive	24 (65%)	7 (37%)	17 (95%)	

* : this patient did not receive any treatment

Table 2. Characteristics of treatment regimens of 30 patients by outcome and tuberculosis site

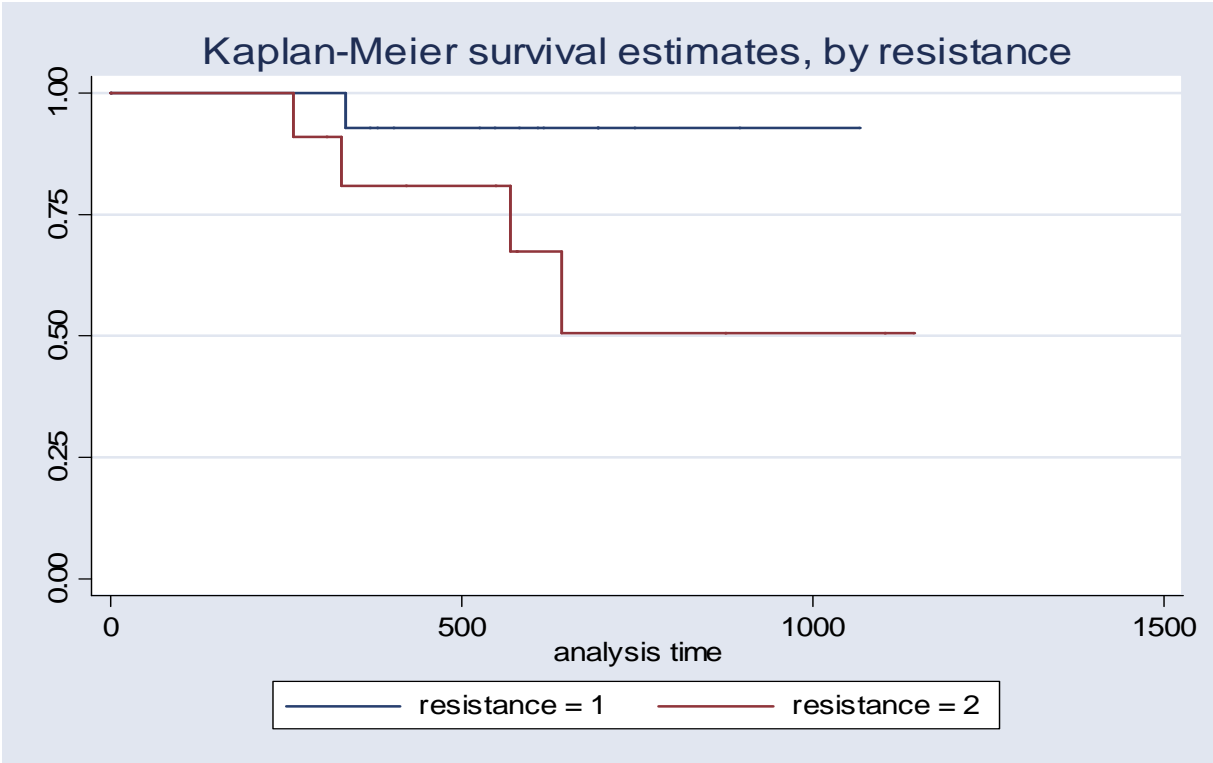
Treatment characteristics	Total patients (n=30)	Outcome				Extrapulmonary tuberculosis (n=5)
		Recovery (n=20)	Lost to follow-up (n=4)	Dead (n=3)	Relapse (n=3)	
Total duration of treatment						
<6 months	4 (13%)		1	2 ₁	1 ₁	0
6 to <9months	3 (10%)	1	1	1 ₁		1
9-12 months	12 (40%)	9 ₂	1		2 ₁	3
13-24 months	11 (37%)	10 ₂	1			1
Total FQuinolones (no AG)	13 (43%)	7 (54%)	1 (8%)	3 (23%)	2 (15%)	3 (23%)
1-3 months	3			3 ₂		1
4-6 months	1		1			0
> 6 months	9	7			2 ₁	2
Total AG (no FQuinolone)	4 (13%)	3	1	0	0	0
1-3 months	3	2	1			0
> 3 months	1	1				0
FQuinolones and AG *	8 (26%)	6	1	0	1	0
Duration of AG						
1-3 months	6	5 ₃			1 ₁	
>3 months	2	1	1			
Duration of FQuinolones						
1-3 months	2	2 ₁				
4-6 months	1		1			
> 6 months	5	4 ₁			1 ₁	

Numbers in indices indicate the number of HIV co-infected patients for the category, if any

FQuinolones = any fluoroquinolone compound, AG = any aminoglycoside compound

* Duration of the combination of at least one month

Figure 1. Survival (Kaplan-Meier analysis) according to previous history of treatment



Delay of follow-up (days), failure= death, lost of follow-up or relapse

Primary resistance=R1

Secondary resistance=R2

REFERENCES

3. Travail en cours :

a. Travail en cours 1 :

Décroissance de la méningite tuberculeuse à culture positive en France de 1990 à 2007

TV.Bui, V.Meyssonier, PY Boëlle, D. Antoine, V.Jarlier, J. Robert

Travail en cours 1 :

Introduction : La MTB est une pathologie rare mais grave en termes de mortalité et de morbidité(59)(60). Un des meilleurs moyens de prévention est la vaccination des enfants par le BCG(61). En France, la politique vaccinale par le BCG a été modifiée en 2007, passant de la vaccination obligatoire de tous à la vaccination ciblée de groupes à risque. La surveillance de la MTB est donc importante pour évaluer cette politique vaccinale. Le problème est que le diagnostic de MTB est difficile. En effet, l'examen microscopique du liquide céphalo-rachidien (LCR) est positif dans seulement 5 à 20% des cas et la sensibilité de la culture (le « gold standard ») est estimée < 50%. Il est donc difficile de déterminer le nombre « réel » de cas de MTB. Le diagnostic de MTB à culture négative repose sur un faisceau d'arguments mais n'est pas définitif(62)(46). C'est pourquoi nous nous sommes intéressés uniquement aux cas certains (culture positive du LCR).

Nous avons mené une étude rétrospective de la tuberculose neuro-méningée en 2007 en France pour estimer l'incidence des cas à culture positive, puis nous avons utilisé les résultats pour mesurer l'évolution de la MTB à culture positive depuis 1990.

Matériel et méthodes :

Tous les cas de MTB à culture positive recensés en 2007 en France ont été inclus dans l'étude. Pour cela, 2 sources de données ont été utilisées : la déclaration obligatoire - DO - gérée par l'InVS qui recueille tous les cas de MTB, C+ et C-, et le réseau national exhaustif des laboratoires du CNR-MyRMA qui recueille les cas C+ uniquement. Une analyse par capture-recapture a ensuite

été effectuée dans le but d'évaluer le nombre de cas inconnus (Cas uniquement DO x Cas uniquement CNR) / (Total cas communs+1). La sensibilité (exhaustivité) (Total cas source1 x100) / Total corrigé (cas communs + cas inconnus) de chaque système a ensuite pu être évaluée.

Dans un second temps, nous avons utilisé le % de sensibilité du réseau du CNR en 2007 pour « corriger » les chiffres de MTB C+ recueillis par le CNR lors d'enquêtes en 1990, 1995 et 2000 afin d'analyser les tendances temporelles observées par le CNR depuis 1990. Pour cela, nous avons dû faire l'hypothèse que les sensibilités n'avaient pas varié au cours des années.

Finalement, pour mener à bien cette enquête, nous avons obtenu un accord CNIL pour lever l'anonymat et croiser les cas provenant des 2 sources.

Résultats :

85 cas de MTB ont été déclarés à l'InVS, dont 25 identifiés à culture positive et 60 cas ont été exclu. 27 cas de MTB à culture positive ont été enregistrés au CNR-MyRMA.

Après croisement des données des deux sources, 20 cas communs aux 2 réseaux ont été identifiés, 5 cas ont été signalés à l'InVS et non au CNR et 7 cas du CNR n'étaient pas connus de l'InVS. Le nombre total de cas MTB à culture positive était de 32 (20 + 5 + 7) soit un taux d'incidence de 0,5 / million d'habitants. Après analyse par la méthode de capture-recapture, 2 cas non déclarés aux deux réseaux [$7 \times 5 / (20+1) = 1.7$ cas] ont été mis en évidence.

Finalement, on retrouve en 2007 en France, un total corrigé de 34 MTB (32 déclarés + 2).

La sensibilité de la DO pour surveiller la MTB a été estimée à 74% $[(5+20)*100/34]$, (IC à 95 % = 56.9%-86.3%). La sensibilité du CNR pour surveiller la MTB, à 79% $(27*100/34)$, (IC à 95 % = 63.5%-90.5%). La sensibilité des 2 réseaux combinés, à 94% (IC à 95 % = 82%-99%).

A part en 1990, le nombre MTB déclarées / an à l'InVS (cas traités, culture + et culture -) était 2,6-2,9 supérieur à celui enregistré par le CNR (cas culture positive uniquement). Si l'exhaustivité du CNR de 1990 à 2000 était identique à celle de 2007, le nombre corrigé de MTB C+ en France varierait de 88 en 1990 à 34 en 2007, la baisse représente plus de 60% en 17 ans.

Discussion :

Le nombre de cas signalé chaque année à l'InVS par le biais de la DO est surestimé en raison d'erreurs de classement par les cliniciens (ex : pas de MTB chez les tuberculeux ou pas de confirmation de la tuberculose maladie). De plus, ce système enregistre des cas à culture négative difficiles à confirmer en raison de l'absence d'une définition standardisée de la MTB chez les cas à culture négative. C'est pourquoi il est plus fiable de se baser uniquement sur les cas certains, C+, pour les études à long terme, car il est estimé que les cas C+ représente environ 50% du total des cas de MTB. On peut en déduire le nombre total des MTB en France (C+ et C-). Le nombre de MTB C+ enregistré au CNR est, en revanche, sous-estimé en raison d'une sous déclaration. Ce nombre de cas et le taux d'incidence de la MTB C+ ou (C+ et C-) peuvent être corrigés par l'utilisation de la méthode capture-recapture(63)(64). À cause de la faible sensibilité de la culture pour le diagnostic de certitude de la MTB, le nombre de

cas C+ doit être considéré comme la limite inférieure du nombre réel de MTB en France. La MTB reste rare en France mais est sous-estimée. L'amélioration de la qualité des 2 systèmes de surveillance est indispensable afin de bien évaluer l'impact de modification de politique vaccinale par le BCG.

Conclusion :

En France, l'incidence actuelle de la MTB C+ est faible et a diminuée significativement depuis 1990. Cette évolution favorable déjà observée avant la modification de la politique vaccinale par le BCG en 2007 devra être surveillée de près dans les années à venir. Pour cela, il sera important d'améliorer la qualité des 2 systèmes de surveillance, ou de continuer à réaliser des études de capture-recapture périodiquement.

La méningite tuberculeuse à culture positive en France de 1990 à 2007

Thuy Van BUI¹, Vanina MEYSSONNIER¹, Didier CHE², Delphine ANTOINE², Vincent JARLIER¹, Jérôme ROBERT¹

[1] Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA), Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière et [2] Institut de Veille Sanitaire (InVS), Saint-Maurice



Résumé

Introduction: La méningite tuberculeuse (MTB) est la forme la plus grave de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*. Nos objectifs sont d'évaluer la qualité de la surveillance de cette pathologie grave puis de mesurer l'évolution de l'incidence de la MTB en France entre 1990 et 2007 dans le contexte d'une modification récente de la vaccination par le BCG. **Méthode:** Analyse rétrospective par capture-recapture des cas 2007 de tuberculose (TB) neuro-méningée à culture positive (C+) en utilisant 2 sources de données : la déclaration obligatoire -DO - gérée par l'InVS et le réseau des laboratoires du CNR-MyRMA, puis utilisation des résultats pour évaluer l'évolution de la MTB depuis 1990. **Résultats:** En 2007, 85 cas de MTB ont été déclarés à l'InVS, dont 25 identifiés C+ et 60 exclus. Le réseau du CNR-MyRMA a enregistré 27 MTB C+ en 2007. Après croisement, 20 cas communs aux 2 réseaux ont été identifiés, 5 cas signalés à l'InVS mais pas au CNR et 7 cas du CNR non connus de l'InVS. Le nombre total de cas de MTB C+ identifiés en 2007 était donc de 32, soit un taux d'incidence de 0,5 / million d'habitants. Après capture-recapture, le nombre corrigé de MTB en France en 2007 est de 34. L'exhaustivité de la DO pour surveiller la MTB était de 74%, celle du CNR de 79% et celle des 2 réseaux combinés de 94%. Si l'exhaustivité du CNR au cours de ces 3 premières enquêtes de MTB à culture positive en 1990, 1995 et 2000 était identique à celle de 2007, le nombre corrigé de cas serait de 88 en 1990, 80 en 1995 et 41 en 2000. Comparé au nombre de cas de 2007, la baisse est de plus de 60% en 17 ans. **Conclusion:** En France, l'incidence actuelle de la MTB C+ est faible et a diminué significativement depuis 1990.

Introduction

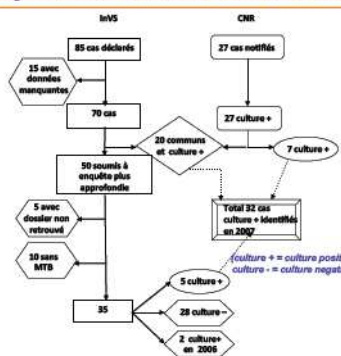
- La MTB est une pathologie rare mais grave en termes de mortalité et de morbidité.
- Un des meilleurs moyens de prévention est la vaccination des enfants par le BCG.
- En France, la politique vaccinale par le BCG a été modifiée en 2007, passant de la vaccination obligatoire de tous à la vaccination ciblée de groupes à risque. La surveillance de la MTB est donc importante pour évaluer cette politique vaccinale.
- Le problème est que le diagnostic de MTB est difficile. En effet, l'examen microscopique du liquide céphalo-rachidien (LCR) est positif dans seulement 5 à 20% des cas et la sensibilité de la culture (le « gold standard ») est estimée < 50%. Il est donc difficile de déterminer le nombre « réel » de cas de MTB. Le diagnostic de MTB à culture négative repose sur un faisceau d'arguments mais n'est pas définitif. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés uniquement aux cas certains (C+ du LCR).
- Nous avons mené une étude rétrospective de la tuberculose neuro-méningée en 2007 en France pour (1) estimer l'incidence des cas C+, puis (2) nous avons utilisé les résultats pour mesurer l'évolution de la MTB C+ depuis 1990.

Matériel et méthodes

- 1) Un cas = un patient résidant en France dont un prélèvement de LCR (ou biopsie cérébrale) était C+ pour *M. tuberculosis* entre le 1/01 et le 31/12/2007.
- Deux sources de données : la déclaration obligatoire - DO - gérée par l'InVS (recueille tous les cas de TBM, C+ et C-) et le réseau national exhaustif des laboratoires du CNR-MyRMA (cas C+ uniquement)
- Analyse par capture-recapture des cas de MTB C+ de 2007
Cas inconnus = (Cas uniquement DO x Cas uniquement CNR) / (Total cas communs+1)
Sensibilité = (Total cas source1 x 100) / Total corrigé (cas communs + cas inconnus)
- 2) Utilisation du % de sensibilité du CNR en 2007 pour corriger les chiffres de TBM C+ recueillis par le CNR lors d'enquêtes en 1990, 1995 et 2000. Analyse des tendances temporelles observées par l'InVS et le CNR.
- 3) Analyse effectuée avec Epi Data. Les incidences ont été calculées à partir des résultats du Recensement National de Population en 2007.
- 4) Accord CNIL pour levée anonymat et croisement des cas des 2 sources

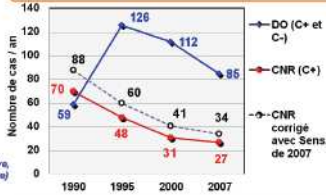
Résultats

Diagramme d'inclusion des cas déclarés à l'InVS et au CNR en 2007



Capture-recapture : 2 cas non déclarés aux deux réseaux $[7 \times 5 / (20+1) = 1.7 \text{ cas}]$
 Total corrigé de MTB en France en 2007 = 34 (32 déclarés + 2)
 Sensibilité de la DO pour surveiller la MTB = 74% $[(5+20) \times 100 / 34]$, (IC à 95 % = 56.9%-86.3%)
 Sensibilité du CNR pour surveiller la MTB 79% $(27 \times 100 / 34)$, (IC à 95 % = 63.5%-90.5%)
 Sensibilité des 2 réseaux combinés = 94% (IC à 95 % = 82%-99%)

Nombre de MTB déclarés à l'InVS (DO) ou au CNR de 1990 à 2007 (2 définitions différentes d'un cas) et nombre corrigé de cas du CNR



Nombre total de cas de tuberculose déclarés à l'InVS (DO) et des cas de TB à culture positive gérés par le CNR entre 1990 et 2007



(Il n'y a pas eu d'enquête CNR sur les cas à culture + en 1990)

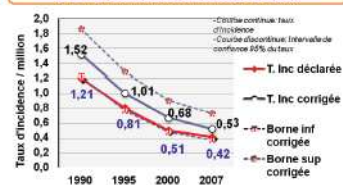
Le nombre de cas enregistrés par le CNR a été corrigé en tenant compte de la sensibilité de 2007 (hypothèse = sensibilité stable)

Proportion (%) de MTB parmi tous les cas de tuberculose déclarés à l'InVS (DO) ou au CNR



La proportion de MTB à culture positive est faible et relativement stable, au alentours de 0,80% de tous les cas de TB à culture positive

Incidence déclarée et incidence corrigée (par million d'habitants) de la MTB à culture positive en France de 1990 à 2007



L'incidence de la MTB à culture positive a diminué de manière continue depuis 1990

- 85 cas de MTB déclarés à l'InVS, dont 25 identifiés C+ et 60 exclus
- 27 MTB C+ enregistrées au CNR-MyRMA
- Après croisement, 20 cas communs aux 2 réseaux
- 5 cas signalés à l'InVS mais pas au CNR
- 7 cas du CNR non connus de l'InVS.
- Nombre total de cas MTB C+ = 32 (20 + 5 + 7)
- soit un taux d'incidence de 0,5 / million d'habitants

Caractéristiques des 32 cas de MTB C+ de 2007

Sexe	Localisation cérébrale
Féminin 17 (53.1)	LCR 29 (90.6)
Masculin 15 (46.9)	Tuberculome / Nodule 3 (9.4)
Âge (années)	Localisation extracérébrale
Médian 48.5	Non 8 (25.0)
<20 4 (12.5)	Oui 21 (65.0)
20 - 39 10 (31.3)	Inconnu 3 (9.4)
40 - 59 6 (18.8)	
≥ 60 12 (37.4)	
Pays de naissance	Nature des localisations cliniques extracérébrales
France 16 (50.0)	Pulmonaire seule 3 (61.9)
Europe 1 (3.1)	Extrapulmo. seule 3 (14.3)
Afrique du N. 4 (12.5)	Mixte 2 (9.5)
Afrique autre 8 (25.0)	Généralisée 3 (14.3)
Asie 2 (6.3)	
Inconnu 1 (3.1)	
Sérologie VIH	Devenir
Positive 3 (9.4)	Guéris sans séquelles 10 (31.3)
Négative 28 (87.5)	Guéris avec séquelles 9 (28.1)
Inconnu 1 (3.1)	Décédé 12 (37.5)
	Inconnu 1 (3.1)

A part en 1990, le nombre MTB déclarés / an à l'InVS (cas traités, culture + et culture -) était 2,6-2,9 supérieur à celui enregistré par le CNR (cas culture + uniquement). Si l'exhaustivité du CNR de 1990 à 2000 était identique à celle de 2007, le nombre corrigé de MTB C+ en France varierait de 88 en 1990 à 34 en 2007, la baisse représente plus de 60% en 17 ans

Discussion

- Le nombre de cas signalé chaque année à l'InVS par le biais de la DO est surestimé en raison d'erreurs de classement par les cliniciens. De plus, ce système enregistre des cas à culture négative difficile à confirmer en raison de l'absence d'une définition standardisée de la MTB. C'est pourquoi il est plus fiable de se baser uniquement sur les cas certains, C+. Par ailleurs, il est communément admis que les cas C+ représente environ 50% du total des cas de MTB.
- Le nombre de MTB C+ enregistré au CNR est sous-estimé en raison d'une sous-déclaration. Ce nombre de cas et le taux d'incidence de la MTB C+ ou (C+ et C-) peuvent être corrigés par l'utilisation de la méthode capture-recapture.
- À cause de la faible sensibilité de la culture pour le diagnostic de certitude de la MTB, le nombre de cas C+ doit être considéré comme la limite inférieure du nombre réel de MTB en France.
- La MTB reste rare en France mais est sous-estimée. L'amélioration de la qualité des 2 systèmes de surveillance est indispensable afin de bien évaluer l'impact de modification de politique vaccinale par le BCG.

Conclusion

En France, l'incidence actuelle de la MTB C+ est faible et a diminué significativement depuis 1990. Cette évolution favorable déjà observée avant la modification de la politique vaccinale par le BCG en 2007 devra être surveillée de près dans les années à venir. Pour cela, il sera important d'améliorer la qualité des 2 systèmes de surveillance.

Remerciements

- A tous les biologistes du réseau du CNR-MyRMA qui participent à la surveillance de la tuberculose MDR depuis 1992
 - A tous les cliniciens ayant contribué à la collection de données cliniques pour chacun cas MTB

**Modeling the decrease in the incidence of culture-positive tuberculous
meningitis in France from 1990 to 2007**

Van Thuy BUI¹, Vanina MEYSSONNIER¹, Pierre-Yves BOELLE², Didier CHE³,
Delphine ANTOINE³, Vincent JARLIER^{1,4}, Jérôme ROBERT^{1,4*}

1- Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie Paris6, Site Pitié, EA 1541/ER5,
UPMC, Paris, France

2- Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie – Paris6, UMR S 707, UPMC, Paris,
France

3- Institut de Veille Sanitaire (InVS), Saint-Maurice, France

4- Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des
Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA), CHU Pitié-Salpêtrière, APHP,
Paris, France

*** Corresponding Author:** Jérôme ROBERT

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie
91 Boulevard de l'hôpital

75634 Paris Cedex 13, France

Tel: (33) 1 40 77 97 49

Fax: (33) 1 45 82 75 77

E-mail: jerome.robert@psl.aphp.fr

Word count: ...words

INTRODUCTION

Tuberculous meningitis (TBM) remains a serious health threat despite the availability of drugs effective on *Mycobacterium tuberculosis*. It is still the most severe form of the tuberculosis disease (TB).¹ Its incidence has increased in recent years due to the growing number of people infected with human immunodeficiency virus (HIV). Confirming the clinical and biological suspicion of TBM has always been problematic. Indeed, definite diagnosis requires detection of tubercle bacilli in cerebrospinal fluid (CSF), and smear-positive CSF is present in only 5–20% of cases, and culture-positive TBM, though the gold standard, is present in about 40% of the suspected cases.³⁻⁵ Therefore, the diagnosis of TBM is often only presumptive, and is based on a combination of clinical features, CSF findings, imaging findings, response to anti-tuberculous drug therapy, and sometimes isolation of *M. tuberculosis* in another clinical site.²

France has a low incidence of TB (8.9 / 100 000 in 2007) and of TBM. As a consequence, the BCG vaccination policy has been modified in 2007, from systematic vaccination shortly after birth to vaccination of selected populations considered at risk. Because this change in vaccination policy may have an impact on the incidence of TBM, especially in childhood, it is of paramount importance to closely monitor time trend in TBM before and after policy change. Such surveillance is made complex because it is considered that more than half of TBM are culture-negative, and therefore definite diagnosis is

impossible. In addition, the low number of cases combined with incompleteness of reporting of TBM to health authorities may overlook a small increase in incidence.

Therefore, we conducted a retrospective study to assess the epidemiological situation of TBM in France in 2007, the year of the changing policy on BCG vaccination. We focused only on definite TBM cases, i.e. culture-positive TBM, because definition of culture-negative cases is more problematic. Our objectives are (1) to estimate the incidence and to describe the characteristics of culture-positive TBM in 2007, (2) to assess the quality of the surveillance system of TBM, and (3) to evaluate the time trend in culture-positive TBM before changes in vaccination policy by using results of the present survey and of surveys conducted since 1990.

MATERIAL AND METHODS

Case definition

A case was defined as a patient residing in France from whom a CSF sample taken between 01/01/2007 and 31/12 /2007 was found to be culture-positive with *M. tuberculosis*, *M. bovis* or *M. africanum*. In addition, we recorded all cases with a brain biopsy sample yielding *M. tuberculosis* on culture to be sure to capture all central nervous system (CNS) TB cases.

Sources of data

In France, tuberculosis surveillance is performed by two different systems. The first is based on the mandatory notification of TB (MNTB). Each patient treated with at least two antituberculosis drugs for at least one month has to be reported by the physician in charge of the patient or by the laboratory through a standardized paper questionnaire to county health authorities in charge of TB control. After validation, the latter transmit electronically anonymized patient's data to the National Institute of Health (Institut de Veille Sanitaire, InVS). Therefore, culture-positive and culture-negative cases can be reported to the MNTB system. The initial paper notification form includes initials, age, sex, nationality, country of birth, BCG vaccination status, site of TB, bacteriological findings and treatment initiated.

The second system was implemented in 1992 for the surveillance of multidrug-resistant tuberculosis. It is based on the national network of all laboratories performing the culture of *Mycobacterium tuberculosis*, and is coordinated by the National Reference Center (NRC) for Mycobacteria and Resistance of Mycobacteria to Anti-tuberculosis Drugs. An annual survey records the total number of MDR-TB cases and the total number of culture-positive TB in each laboratory. In addition, regular surveys (1995, 2000, 2007) aimed at the surveillance of MTB are performed and for each case of culture-positive TBM, laboratories have to complete a standardized questionnaire including age, sex, country of birth, BCG vaccination status, HIV status, clinical features, CSF and imaging findings, and outcome.

Capture–recapture analysis

The capture–recapture method was applied to culture-positives cases of SNC TB reported to NRC in 2007 by crossing data from the two sources (MNTB and NRC) in order to determine concordant cases (cases reported to both sources or matched cases, n_{11}), and cases reported to only one of the two sources (n_{12} and n_{21}). The number of unreported cases, i.e. cases unknown by the two sources (missing cases, n_{22}) was estimated by using the nearly unbiased formula $(n_{12} \times n_{21}) / (n_{11} + 1)$.⁶⁻⁹ The corrected total number of cases was therefore computed to estimate the sensitivity of both systems. The later was computed as the number of meningitis cases reported to the source divided by the corrected total number of cases derived from the capture-recapture analysis.¹⁰

Because both sources record anonymized data, we had to return to the original patient's data files to enable cross recognition of each case. That is why consent was obtained from the National Commission for Information Technology and Civil Liberties in 2010.

Trend analysis

The NRC performed three other surveys on culture-positive TBM in 1990, 1995, and 2000 by using the same network of laboratories and the same methodology (retrospective standardized questionnaire sent to all laboratories). The results of these surveys have been published elsewhere (Schwoebel *Tuber Lung Dis.* 1994, Truffot-pernot *BEH* 1998, Cailhol, *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005). During the 2000 survey (Cailhol, *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005), the NRC performed a capture-recapture analysis by using a similar method as the one

performed in the 2007 survey and described above. The analysis of the 2000 TBM survey showed that the sensitivity of the NRC system was 75.6% (95% CI 68.9-81.6). The variance of the raw sensitivities was stabilized by using the Freeman-Tukey-type arcsine square root transformation (Freeman MF, Tukey JW (1950) Transformations related to the angular and the square root. *Ann Math Stat* 21: 607–611). Then we derived a pooled sensitivity for the NRC from the 2000 and 2007 capture-recapture analysis using the Der Simonian-Laird random effect method (Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res* 1993; 2: 121-45). The pooled sensitivity was applied thereafter to the results of the 1990 and 1995 surveys making the hypothesis that it remained stable over the entire study period.

Statistical analysis was performed by using EpiData (www.epidata.dk) and the R META package (R Development Core Team, www.R-project.org). Incidence rates were calculated by using data from the French National Census for the corresponding year (www.insee.fr).

RESULTS

In 2007, 85 cases of TBM were notified to the MNTB system. Of these, 60 were finally excluded because of missing data in the mandatory notification system preventing any file analysis (n=15), lost clinical and bacteriological records (n=5), culture-negative CSF (n=28), CSF samples drawn in 2006 (n=2), and finally lack of TBM (n=10), including 6 TB cases without meningitis, and four meningitis unrelated to TB.

The NRC laboratory network recorded 27 culture-positive cases of TBM in 2007. After case identification, 20 cases common to both systems have been identified, 5 were reported only to the MNTB system and were unknown by the NRC network, and 7 cases were registered only to the NRC and not to the MNTB system. Finally, a total of 32 culture-positive cases of neuromeningeal tuberculosis were identified in 2007 (Figure 1).

Characteristics of TBM cases

Among 32 identified cases, the median age was 48.5 years (1-82 years), and only one patient was \leq 5 years old. Fifteen patients (46.9%) were male, and three (9.4%) were HIV-positive (Table 1). Among all patients, 16 (50.0%) were French-born, and 15 (46.9%) foreign-born, including 12 born in Africa, two in Asia, and one in Romania. The place of birth of the latest patient was unknown. Foreign-born patients were younger than French-born ($P=0.05$). All three HIV-co-infected patients were foreign-born. A total of 29 patients (90.6%) had meningitis with culture-positive CSF, and three had intracranial tuberculoma diagnosed by cerebral biopsy. All the latter were HIV-negative. Among all patients, 21 (65.6%) had extra-cerebral manifestations of TB disease, including 13 (61.9%) with pulmonary TB, and 3 (14.3%) with disseminated TB. Overall, 12 patients (37.5%) died, including 8 that were over 60 years, 10 (31.3%) recovered without sequelae (including two HIV co-infected patients), 9 (28.1%) had neurological sequelae (including one HIV co-infected patient), and the outcome was unknown for the last patient.

TBM incidence and sensitivity of the two systems in 2007

When combining the 32 culture-positive TBM cases registered by both systems, the 2007 incidence was 0,50 per million inhabitants (95% confidence interval: 0.38-0.62). By using the capture–recapture method, it was calculated that two cases had not been reported to either of the two systems ($[7 \text{ cases known only by NRC} \times 5 \text{ cases known only by MNTB}] / [20 \text{ cases known by both systems} + 1] = 1.7 \text{ case}$). Thus, the total estimated number of culture-positive cases was 34 (32 reported + 2 unknown). Hence, the incidence of culture-positive TBM corrected for the two missing cases was $0,53 / 10^6$ (95% CI: 0.41-0.65). The sensitivity (exhaustivity) was 74% (95% CI: 56.9-86.3) for the MNTB system, 79% (95% CI: 63.5-90.5) for the NRC system, and 94% (95% CI: 82%-99%) for the two systems combined (Table 2).

Seventeen-years trend in TBM in France

Numbers and incidence rates of culture-positive TBM reported in France to the NRC according to the year of the survey are given in Table 2 (ref). There was a clear decrease in the number (70 to 27 cases) and in the incidences rates (1.2 to 0.43 cases/ million) reported to the NRC. The pooled estimate of the sensitivity of the NRC network derived from the 2000 and 2007 capture–recapture analysis is 77.4% (64.84-88.01). This sensitivity was applied to the number of cases reported by the network to compute “corrected” numbers and incidence rates of TBM (Table 2). There was a 62% decrease in the number of corrected TBM from 1990 to 2007 and the incidence rates dropped from 1.6 to 0.55 cases per million inhabitants.

Table 1: Characteristics of the 32 culture-positive cases of central-nervous system tuberculosis reported in France in 2007 to the mandatory notification system or to the national reference center.

Characteristic	n (%)
Sex	
Female	17 (53.1)
Male	15 (46.9)
Age (years)	
Median	48.5
<20	4 (12.5)
20 - 39	10 (31.3)
40 - 59	6 (18.8)
≥ 60	12 (37.5)
Country of birth	
France	16 (50.0)
Europe	1 (3.1)
North Africa	4 (12.5)
Other Africa	8 (25.0)
Asia	2 (6.3)
Unknown	1 (3.1)
HIV Status	
Positive	3 (9.4)
Negative	28 (87.5)

Unknown	1 (3.1)
Cerebral localization of TB	
CSF	29 (90.6)
Tuberculoma	3 (9.4)
Extraneural TB site	
No	8 (25.0)
Yes	21 (65.6)
Unknown	3 (9.4)
Extra-cerebral TB manifestations	
Pulmonary	13 (61.9)
Extra-pulmonary	3 (14.3)
Both	2 (9.5)
Disseminated	3 (14.3)
Outcome	
Full recovery	10 (31.3)
Sequelae	9 (28.1)
Death	12 (37.5)
Unknown	1(3.1)

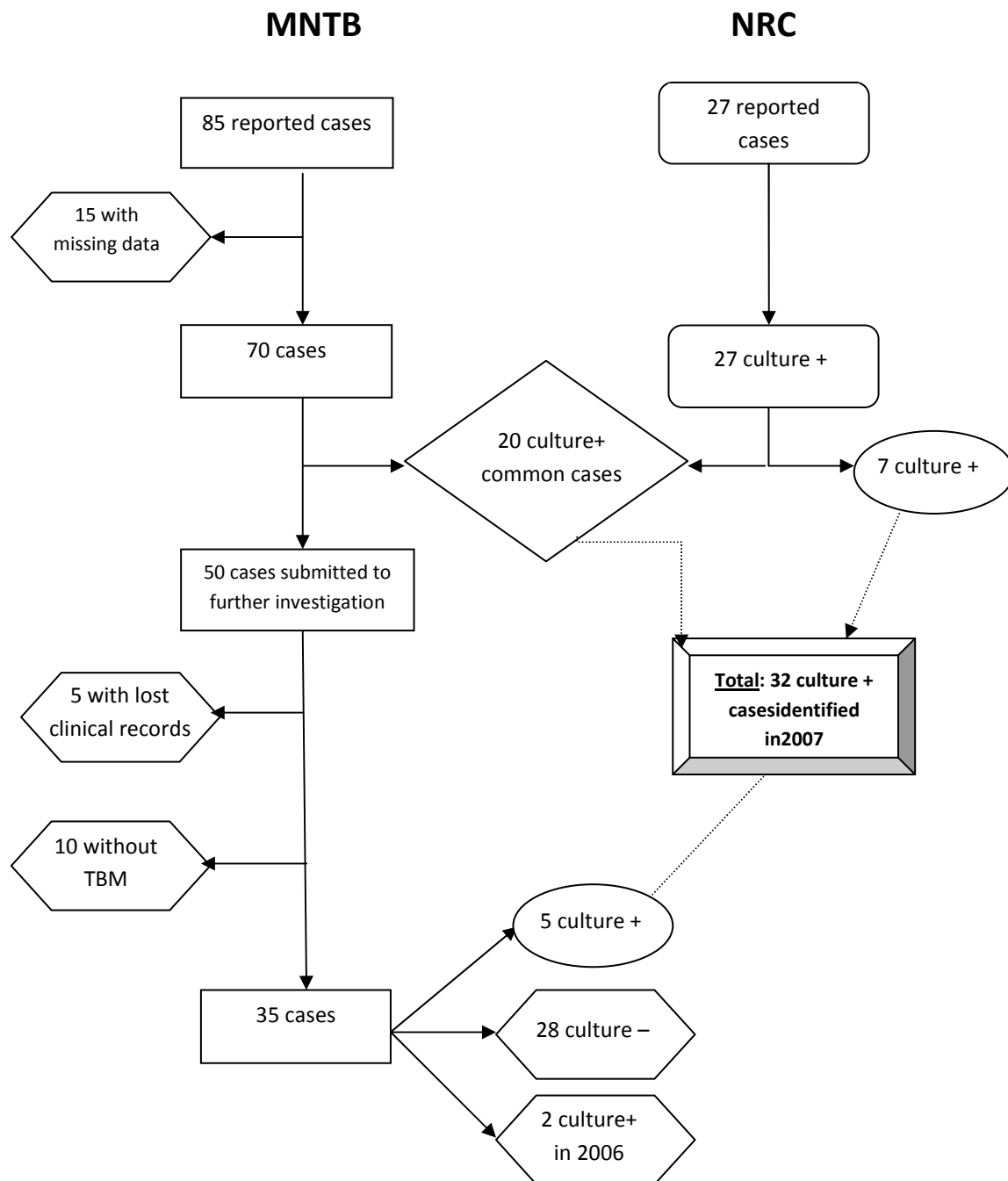


Figure 1: Flow chart of the TBM cases reported to the National Institute of Health through the mandatory notification system (MNTB) or to the National Reference Center (NRC)

(culture + = culture positive, culture - = culture negative)

Table 2: Number and incidence rates of culture-positive tuberculosis meningitis reported to the National Reference Center and estimated after capture-recapture analysis in France according to years of survey¹¹⁻¹⁴

Culture-positive tuberculosis	1990	1995	2000	2007
Total number reported	ND	7119	5569	4802
Reported TB meningitis [reference]	[]	[]	[]	[this study]
- number	70	48	31	27
- proportion (% total cases)	-	0.67%	0.56%	0.56%
- incidence (per million)				
(95% CI)	1.2	0.81	0.52	0.43
	(0.95-1.52)	(0.70-0.90)	(0.39-0.64)	(0.31-0.55)
Estimated TB meningitis *				
- number	90	62	40	35
(95% CI)	(80-108)	(55-74)	(35-48)	(31-42)
- incidence (per million)				
(95% CI)	1.6	1.0	0.67	0.55
	(1.37-1.86)	(0.93-1.25)	(0.58-0.79)	(0.49-0.66)

* Pooled sensitivity of the National Reference Center: 0.774 (0.6484; 0.8801)

b. Travail en cours 2

La méningite tuberculeuse à culture positive en France chez les enfants de moins de 5 ans entre 2000 et 2010.

TV.Bui, V.Meyssonier, D. Antoine, V.Jarlier, J. Robert.

Résumé travail en cours 2

La méningite tuberculeuse (MTB) est la forme la plus sévère de la tuberculose (TB). Les jeunes enfants de 5 ans et moins sont les plus vulnérables devant la MTB. Par ailleurs, les caractéristiques cliniques de la MTB chez les enfants sont différentes de celles de l'adulte, et le diagnostic de certitude est encore plus difficile. Un des meilleurs moyens de prévention de la MTB est la vaccination des enfants par le BCG. En France, la politique vaccinale par le BCG a été modifiée en 2007, passant de la vaccination obligatoire de tous à la vaccination ciblée de groupes à risque. L'impact éventuel de cette modification fait l'objet d'une surveillance renforcée. L'évaluation des modifications des pratiques de vaccinations a déjà été faite et publiée.

Nous avons mené une étude rétrospective sur la tuberculose neuro-méningée en France chez les enfants ≤ 5 ans entre 2000 et 2010 pour mesurer précisément le nombre des cas à culture positive (C+) d'une part, et évaluer l'impact éventuel de cette modification de la stratégie vaccinale d'autre part.

Matériel et méthode :

La définition d'un cas est un patient < 5 ans résidant en France dont un prélèvement de LCR (ou biopsie cérébrale) était positif pour *M. tuberculosis* entre le 01/01/2000 et le 31/12/2010 (C+). Deux sources de données ont été utilisées pour mener cette étude: la déclaration obligatoire - DO - gérée par l'InVS (recueil de tous les cas de TBM, C+ et C-) et le réseau national exhaustif des laboratoires du CNR-MyRMA (cas C+ uniquement). Une analyse par capture-recapture a ensuite été effectuée pour les cas < 5 ans de MTB C+ entre 2000 et 2010 dans le but d'évaluer le nombre de cas inconnus (Cas uniquement DO x Cas uniquement CNR) / (Total cas communs+1). La sensibilité

(exhaustivité) $(\text{Total cas source1} \times 100) / \text{Total corrigé (cas communs + cas inconnus)}$ de chaque système a ensuite pu être évaluée. L'analyse a été effectuée avec Epi Data. Les incidences ont été calculées à partir des résultats du Recensement National de Population. Finalement, pour mener à bien cette enquête, nous avons obtenu un accord CNIL pour lever l'anonymat et croiser les cas provenant des 2 sources.

Résultats :

24 cas de MTB ont été déclarés à l'InVS, dont 9 identifiés à culture positive et 15 cas ont été exclus. 14 cas de MTB à culture positive ont été enregistrées au CNR-MyRMA, dont 10 identifiés C+ et 4 exclus.

Après croisement des données des deux sources, 8 cas communs aux 2 réseaux ont été identifiés, 1 cas a été signalé à l'InVS et non au CNR et 2 cas du CNR n'étaient pas connus de l'InVS. Le nombre total des cas de MTB C+ était de 11 (8+ 2 + 1). Parmi ces 11 cas, 5 (45,5%) étaient nés à l'étranger, 6 (54.5%) n'étaient pas vaccinés par le BCG (3 cas l'avaient été après 2007), on retrouvait un contact avec patient tuberculeux chez 9 cas (81.8%). La plupart des cas (63.6%) étaient guéris mais présentaient des séquelles neurologiques et 2 cas étaient décédés.

Le nombre corrigé de cas de MTB C+ a varié de 0 à 2 cas par an et l'incidence annuelle était faible et stable (0 à 0,32 cas / 10 millions d'habitants). Le nombre annuel de MTB déclarées à l'InVS (cas traités, culture + et culture -) était en général de 2 à 4 fois supérieur au nombre corrigé (cas culture + des 2 systèmes). Après analyse par la méthode de capture-recapture, 0 ou 1 cas C+ non déclaré aux deux réseaux [$2 \times 1 / (8+1) = 0.22$ cas] a été mis en évidence. Finalement,

on retrouve entre 2000 et 2010 un nombre total corrigé de cas de 11 (11 déclarés + 0) ou 12 (11 déclarés + 1) MTB.

L'estimation de la sensibilité de la DO pour surveiller la MTB a été de 75% $[(1+8)*100/12]$, (IC à 95 %= 45.9%-93.2%) à 81.8% $[(1+8)*100/11]$, (IC à 95 %= 51.7 %-96.8 %). L'estimation de la sensibilité du CNR pour surveiller la MTB a été de 83.3% $[(2+8)*100/12]$, (IC à 95 %=54.9%-97.1%) à 90.9% $[(2+8)*100/11]$, (IC à 95 %= 62.7% -99.6%). L'estimation de la sensibilité des 2 réseaux combinés a été de 91.7% (IC à 95 %=65.3%-99.6%) à 100%.

L'évolution de la MTB chez les enfants ≤ 5 ans en France de 2003 à 2007 était semblable à celle d'autres pays européens comme l'Allemagne et l'Italie. La plupart des pays d'Europe de l'ouest avaient un taux d'incidence $< 1.0/10$ millions d'habitants en comparaison des taux élevés observés en Roumanie (15,6 /107) et en Lituanie (5,8 / 107) en 2003 - (*réseau européen de surveillance de la TB en 2007*).

Discussion :

En France, le nombre annuel de MTB C+ chez les enfants ≤ 5 ans est stable, autour de 1 cas. Il n'a pas eu d'augmentation après la modification de la politique vaccinale en 2007. Les cas de MTB C+ représentent 25 à 50 % du nombre total de cas de MTB déclarés à l'InVS chaque année. Ce mode de signalement surestime le nombre de cas, non seulement en raison des difficultés diagnostiques mais aussi par erreur de signalement. La surveillance des MTB C+ par le CNR sous-estime probablement le nombre réel de cas plus en raison de la faible sensibilité de la culture que d'une sous déclaration. Dans notre étude, plus de la moitié des cas (54,6%) n'était pas vaccinée par le BCG et ceci avant comme après la modification de la politique vaccinale en 2007. Par

ailleurs, un contact avec patient tuberculeux a été identifié chez 82% des cas. Ceci justifie l'importance de l'enquête autour d'un cas pour la prévention des cas plus sévère.

Pour cette maladie très rare, dont la surveillance exhaustive est nécessaire pour évaluer de manière très précise l'impact de la politique vaccinale, il apparaît que la combinaison des données de 2 réseaux (DO et CNR) aide à améliorer la qualité de la surveillance bien que chacun des réseaux séparés a une bonne sensibilité. Malgré l'absence d'impact à court terme de la nouvelle politique vaccinale sur la MTB C+ chez les ≤ 5 ans en France, il apparaît justifié de continuer la surveillance et de l'étendre aux cas à culture négative bien que le diagnostic et la détection soient plus difficiles pour ces derniers.

Conclusion :

En France, l'incidence de la MTB reste très faible et stable depuis 2000, malgré l'arrêt de la vaccination systématique en 2007 par le BCG. La MTB chez les enfants ≤ 5 ans reste une maladie grave malgré les traitements antibiotiques et n'est pas l'apanage exclusif de personnes nées à l'étranger.

La méningite tuberculeuse à culture positive en France chez les enfants de moins de 5 ans entre 2000 et 2010

Thuy Van BUI¹, Vanina MEYSSONNIER¹, Didier CHE², Delphine ANTOINE², Vincent JARLIER¹, Jérôme ROBERT¹

[1] Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA), Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière et [2] Institut de Veille Sanitaire (InVS), Saint-Maurice

Résumé

-Introduction: La méningite tuberculeuse (MTB) est la forme la plus sévère de la tuberculose (TB) et les enfants ≤ 5 ans sont plus vulnérables devant la MTB. Nos objectifs sont de mesurer précisément le nombre des cas de MTB à culture positive (C+) chez les enfants ≤ 5 ans entre 2000 et 2010 et d'évaluer l'impact de la modification de la stratégie vaccinale.
Méthode: Analyse rétrospective par capture-recapture des cas de tuberculose (TB) neuro-méningée à culture positive (C+) en utilisant 2 sources de données: la déclaration obligatoire - DO - gérée par l'InVS et le réseau des laboratoires du CNR-MyRMA.
Résultats: Entre 2000 et 2010, 24 cas de MTB déclarés à l'InVS, dont 9 identifiés C+ et 15 exclus. Le CNR-MyRMA a enregistré 14 cas, dont 4 ont été exclus. Après croisement, 8 cas communs aux 2 réseaux, 1 cas signalés à l'InVS mais pas au CNR, 2 cas du CNR non connu de l'InVS. Après capture-recapture, le nombre corrigé de MTB C+ en France pendant cette période est donc de 11 ou 12 au total, soit de 0 à 2 cas par an et une incidence annuelle variant de 0 à 0,32 cas / 10⁷ habitants. Selon le nombre total de cas considéré, l'exhaustivité de la surveillance par l'InVS de 75 à 82% et du CNR de 83 à 91%, l'exhaustivité des 2 systèmes combinés variant de 92 à 100%.
Conclusion: En France, l'incidence actuelle de la MTB C+ chez les enfants ≤ 5 ans est très faible et stable depuis 2000. Il n'a pas eu le changement dans la situation épidémiologique de la MTB C+ après 3 ans d'application de la nouvelle politique vaccinale.

Introduction

- La MTB est la forme la plus sévère de la tuberculose (TB).
- Les jeunes enfants de 5 ans et moins sont les plus vulnérables devant la MTB. Par ailleurs, les caractéristiques cliniques de la MTB chez les enfants sont différentes de celles de l'adulte, et le diagnostic de certitude est encore plus difficile.
- Un des meilleurs moyens de prévention de la MTB est la vaccination des enfants par le BCG.
- En France, la politique vaccinale par le BCG a été modifiée en 2007, passant de la vaccination obligatoire de tous à la vaccination ciblée de groupes à risque.
- L'impact éventuel de cette modification fait l'objet d'une surveillance renforcée. L'évaluation des modifications des pratiques de vaccinations a déjà été faite et publiée.
- Nous avons mené une étude rétrospective sur la tuberculose neuro-méningée en France chez les enfants ≤ 5 ans entre 2000 et 2010 pour (1) mesurer précisément le nombre des cas C+, (2) évaluer l'impact éventuel de cette modification de la stratégie vaccinale.

Matériel et méthodes

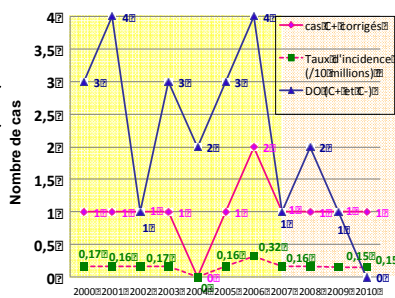
- 1) Un cas = un patient ≤ 5 ans résidant en France dont un prélèvement de LCR (ou biopsie cérébrale) était C+ pour *M. tuberculosis* entre le 01/01/2000 et le 31/12/2010.
- Deux sources de données : la déclaration obligatoire - DO - gérée par l'InVS (recueil de tous les cas de TBM, C+ et C-) et le réseau national exhaustif des laboratoires du CNR-MyRMA (cas C+ uniquement)
- Analyse par capture-recapture des cas ≤ 5 ans de MTB C+ entre 2000 et 2010
 Cas inconnus = (Cas uniquement DO x Cas uniquement CNR) / (Total cas communs + 1)
 Sensibilité = (Total cas source 1 x 100) / Total corrigé (cas communs + cas inconnus)
- 2) Analyse effectuée avec Epi Data. Les incidences ont été calculées à partir des résultats du Recensement National de Population.
- 3) Accord CNIL pour levée anonymat et croisement des cas des 2 sources.

Résultats

Diagramme d'inclusion des cas déclarés à l'InVS et au CNR entre 2000 et 2010

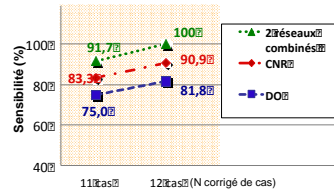


Nombre de MTB déclarées à l'InVS (C+ et C-), nombre corrigé de cas C+ (InVS et CNR) et incidence corrigée (/10 millions d'habitants) de la MTB à culture positive chez les enfants ≤ 5 ans de 2000 à 2010



Le nombre corrigé de cas de MTB C+ a varié de 0 à 2 cas par an et l'incidence annuelle est faible et stable (0 à 0,32 cas / 10 millions d'habitants). Le nombre de MTB déclarées / an à l'InVS (cas traités, culture + et culture -) était en général de 2 à 4 fois supérieur au nombre corrigé (cas culture + des 2 systèmes).

Sensibilité du CNR, de la DO et 2 systèmes combinés selon le nombre total de cas considéré



Capture-recapture : 0 ou 1 cas C+ non déclarés aux deux réseaux (2x 1 / (8+1) = 0,22 cas)
 Nombre total corrigé de cas entre 2000 et 2010 est donc de 11 (11 déclarés + 0) ou 12 (11 déclarés + 1)
 Selon le nombre total de cas considéré :
 - Sensibilité de la DO pour surveiller la MTB est de 75% [(1+8)*100/11], (IC à 95 % = 45,9%-83,2%) à 81,8% [(1+8)*100/12], (IC à 95 % = 51,7%-96,8 %)
 - Sensibilité du CNR pour surveiller la MTB est de 83,3% [(2+8)*100/12], (IC à 95 % = 54,9%-97,1%) à 90,9% [(2+8)*100/11], (IC à 95 % = 62,7%-99,6%)
 - Sensibilité des 2 réseaux combinés est de 91,7% (IC à 95 % = 65,3%-99,6%) à 100%

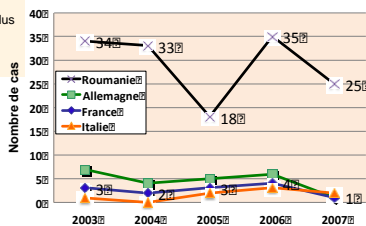
- 24 cas de MTB déclarés à l'InVS, dont 9 identifiés C+ et 15 exclus
- 14 MTB C+ enregistrées au CNR-MyRMA, dont 10 identifiés C+ et 4 exclus
- Après croisement, 8 cas communs aux 2 réseaux, 1 cas signalés à l'InVS mais pas au CNR et 2 cas du CNR non connu de l'InVS.
- Nombre total de cas MTB C+ = 11 (8+ 2+ 1)

Caractéristiques des 11 cas de MTB C+

Sexe	Féminin 4 (36,4)	Parents ou entourage avec tuberculose	Non 2 (18,2)
Masculin 7 (63,6)	Oui 9 (81,8)		
Age (années)	0 5 (45,5)	Localisation cérébrale	LCR 11 (100,0)
1 2 (18,2)	2 3 (27,3)	Tuberculome / Nodule 0 (0,0)	
5 1 (9,1)	Localisations cliniques extracérébrales		
Pays de naissance	France 6 (54,5)	Non 3 (27,3)	
Afrique du N. 2 (18,2)	Pulmonaire seule 3 (27,3)		
Afrique autre 3 (27,3)	Mixte 1 (9,1)		
Sérologie VIH	Généralisée 3 (27,3)		
Négative 8 (72,7)	Inconnu 1 (9,1)		
Inconnue 3 (27,3)	Devenir		
BCG	Oui 4 (36,4)	Guéri sans séquelles 2 (18,2)	
Non 6 (54,5)	Guéri avec séquelles 7 (63,6)		
Inconnu 1 (9,1)	Décédé 2 (18,2)		

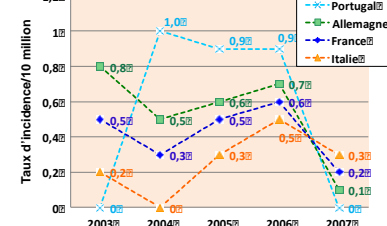
- Parmi ces 11 cas : 5 (45,5%) étaient nés à l'étranger, -6 (54,5%) n'étaient pas vaccinés par le BCG (dont 3 cas étaient après 2007)
- Contact avec patient tuberculeux chez 9 cas (81,8%).
- La plupart des cas (63,6%) étaient guéris mais avec des séquelles neurologiques et 2 cas sont décédés.

Nombre déclaré de MTB chez les enfants ≤ 5 ans en France et dans quelques autres pays européens de 2003 à 2007



L'évolution de la MTB chez les enfants ≤ 5 ans en France de 2003 à 2007 était semblable à celle d'autres pays européens comme l'Allemagne et l'Italie. La plupart des pays d'Europe de l'ouest avaient un taux d'incidence < 1,0/10 millions d'habitants en comparaison des taux élevés observés en Roumanie (15,6/10⁷) et en Lituanie (5,8/10⁷) en 2003 - (réseau européen de surveillance de la TB en 2007)

Incidence déclarée (par 10 million d'habitants) de MTB chez les enfants ≤ 5 ans en France et en quelques autres pays européens de 2003 à 2007



Discussion

- En France, le nombre annuel de MTB C+ chez les enfants ≤ 5 ans est stable, autour de 1 cas. Il n'a pas eu d'augmentation après la modification de la politique vaccinale en 2007.
- Les cas C+ représentent 25 à 50% du nombre total de cas de MTB déclaré à l'InVS chaque année. Ce mode de signalement surestime le nombre de cas non seulement en raison des difficultés diagnostiques mais aussi par erreur de signalement.
- La surveillance des MTB C+ par le CNR sous-estime probablement le nombre réel de cas plus en raison de la faible sensibilité de la culture que d'une sous déclaration.
- Plus de la moitié des cas (54,6%) n'était pas vaccinée par le BCG et ceci avant comme après la modification de la politique vaccinale en 2007.
- Un contact avec patient tuberculeux a été identifié chez 82% des cas. Ceci justifie l'importance de l'enquête autour d'un cas pour la prévention des cas plus sévères.
- Pour cette maladie très rare, dont la surveillance exhaustive est nécessaire pour évaluer de manière très précise l'impact de la politique vaccinale, il apparaît que la combinaison des données de 2 réseaux (DO et CNR) aide à améliorer la qualité de la surveillance bien que chacun des réseaux séparés a une bonne sensibilité.
- Malgré l'absence d'impact à court terme de la nouvelle politique vaccinale sur la MTB C+ chez les ≤ 5 ans en France, il apparaît justifié de continuer la surveillance et de l'étendre aux cas à culture négative bien que le diagnostic et la détection soient plus difficiles pour ces derniers.

Conclusion

En France, l'incidence de la MTB reste très faible et stable depuis 2000, malgré l'arrêt de la vaccination systématique en 2007 par le BCG. La MTB chez les enfants ≤ 5 ans reste une maladie grave malgré les traitements antibiotiques et n'est pas l'apanage exclusif de personnes nées à l'étranger.

Remerciements

- A tous les biologistes du réseau du CNR-MyRMA qui participent à la surveillance de la tuberculose MDR depuis 1992
 - A tous les cliniciens ayant contribué à la collection de données cliniques pour chaque cas MTB

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

III DISCUSSION

Le contrôle de la tuberculose est un enjeu majeur de Santé Publique de par son poids en termes de morbidité et mortalité dans le monde comme on a pu le montrer dans la première partie. Le délai diagnostique est actuellement un point sur lequel les programmes de lutte contre la tuberculose se focalisent particulièrement aujourd'hui et qui fait partie des principaux objectifs de l'OMS pour 2015(4). En effet, ce délai reflète, si celui-ci est trop long, un défaut d'accès aux soins voire un défaut d'organisation du système médical, qui retarde alors la mise au traitement du patient. En conséquence, le risque de transmission de la maladie dans la communauté est augmenté jusqu'à ce que le patient soit traité (41)(65). Notre étude menée dans trois provinces de Chine, pays à forte prévalence de la tuberculose, a confirmé que les populations vulnérables comme les femmes, et les populations rurales par exemple, étaient à risque d'être diagnostiquées tardivement, même si le délai médian de prise en charge était plus satisfaisant que dans les nombreuses études menées dans d'autres pays (31). Ces études ont identifiés le fait d'être une femme, d'avoir un bas niveau de revenu, d'appartenir à une population rurale ou de migrants (non originaire de la province de résidence), de ne pas avoir de couverture sociale ou de méconnaître la maladie, comme facteurs de risque de diagnostic tardif, comme cela a aussi été montré dans d'autres pays de même niveau sanitaire (66)(67)(68)(69)(70)(71)(72). Mais les facteurs de risque de délai diagnostique prolongé décrits dans la littérature sont très hétérogènes (31). L'étude la plus récente menée en France, pays à faible prévalence de la tuberculose, retrouvait en 2012 un délai médian diagnostique après les premiers symptômes de 68 jours, avec un délai d'accès aux soins médian (délai entre les premiers symptômes attribués à la tuberculose et la première

consultation médicale) de 14 jours. Ceci montre que, en France, quand le patient a accès aux soins, il consulte assez rapidement après les premiers symptômes. En revanche, en France, le délai diagnostique après avoir consulté le médecin, est de 25 jours (73). Ceci montre que dans notre pays, la sensibilisation des médecins au diagnostic de la tuberculose, notamment chez les populations à risque, doit être renforcée. En effet, si le diagnostic n'est pas évoqué lors de la première consultation, il peut être alors encore plus retardé par la prescription d'une antibiothérapie à large spectre (74). Il n'est pas étonnant que, dans un pays à faible prévalence de la tuberculose, les médecins ne pensent pas de première intention au diagnostic de tuberculose. Il serait intéressant d'analyser ces différents délais dans des populations de caractéristiques différentes (pays de naissance, co-infection par le VIH) ou dans des régions différentes (Ile de France, région à faible incidence). Il sera quoi qu'il en soit probablement utile de sensibiliser régulièrement les médecins de ville qui sont en première ligne du système de soins à la problématique de la tuberculose et la mise en place du développement professionnel continu obligatoire en sera un outil.

Une fois suspecté, le diagnostic de confirmation de la tuberculose n'est pas toujours aisé, surtout si l'examen microscopique des crachats est négatif. En France, il existe des laboratoires spécialisés à même de faire un diagnostic microbiologique de la tuberculose sur l'ensemble du territoire, bien que ce nombre diminue régulièrement en raison de la réglementation concernant la sécurité au laboratoire. Dans les pays à faibles ressources, cette situation favorable est loin d'être le cas (27). Ceci est d'autant plus dommageable que dans ces pays, seul l'examen microscopique des crachats est disponible pour établir le diagnostic de la tuberculose. En conséquence, les quelques 40% des

cas de tuberculose pulmonaire à examen microscopique négatif et les tuberculoses extra-pulmonaires, habituellement avec faible charge bactérienne, donc à examen microscopique négatif, ne seront pas diagnostiqués dans des délais satisfaisants, si tant est qu'ils le soient. De plus, aucun test de sensibilité aux antituberculeux ne peut être réalisé en routine pour tous les cas dans ces pays. Les formes résistantes, en particulier, celles résistantes à la rifampicine (mono-résistante ou multi-résistantes) ne seront alors pas traitées de manière adaptée et ce n'est qu'après l'échec d'un traitement standardisé et généralement d'un retraitement que la résistance sera évoquée. Ce n'est pas un hasard si les pays où les moyens diagnostiques font défaut sont aussi ceux ayant des taux de résistance primaire de *M.tuberculosis* aux antituberculeux les plus élevés. Cette situation fait que l'OMS fait actuellement la promotion de l'utilisation de tests de biologie moléculaire qui permettraient à la fois d'avoir une meilleure sensibilité que la microscopie pour le diagnostic des tuberculoses à examen microscopique négatif, mais aussi d'établir avec une fiabilité certaine un diagnostic de résistance aux antituberculeux de 1^{ère} ligne (rifampicine surtout). Un test automatisable et très simple d'utilisation comme le test Xpert MTB/RIF[®] remplit apparemment ces deux fonctions (75). Toutefois, certaines questions restent en suspens par rapport à la généralisation de l'utilisation de ces tests dans les pays à faibles ressources. Une modélisation de la performance de ce test a montré qu'il pouvait permettre d'obtenir une augmentation de 30% du nombre de cas de tuberculose diagnostiqués et de 70% du nombre de cas de tuberculose multi-résistantes diagnostiqués, dont le coût serait éclipsé par la diminution du nombre de transmission secondaire(76). Certes, ce test est utilisable dans des laboratoires et centres de santé de périphérie par un personnel de santé non qualifiés, mais il faut garder à l'esprit que sa performance dans le diagnostic des tuberculoses résistantes à la

rifampicine sera significativement augmentée uniquement dans des pays à forte prévalence de tuberculoses multi-résistantes. De plus, la culture avec antibiogramme, en cas de test positif pour la résistance à la rifampicine, reste indispensable afin de tester les antituberculeux de deuxième ligne et un avis médical spécialisé pour adapter le traitement est quasi indispensable. Cela a donc un coût, probablement beaucoup plus important que celui de l'accessibilité à ces tests (77). Finalement, une part importante de ces pays a déjà des difficultés à traiter les cas diagnostiqués par la microscopie. Une augmentation du nombre de cas diagnostiqués par de nouvelles techniques n'entraînera pas, *de facto*, une augmentation du nombre de cas traités.

D'autres tests « diagnostiques » ont fait récemment leur apparition. Les techniques de diagnostic indirect immunologiques, comme les tests IGRA, ont pour objectifs d'améliorer et donc de remplacer l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR). Ils ont montré un intérêt certain pour le diagnostic de la tuberculose latente avec des performances parfois supérieures à l'IDR (16)(18). Dans un pays riche comme la France, la prescription de ces tests IGRA s'est faite sans aucun doute dans de nombreuses indications non retenues par les recommandations. C'est pourquoi nous avons jugé utile d'évaluer leurs performances pour la prise en charge des tuberculeux car cette pratique est très courante. Nous avons montré, comme d'autres, que ces moyens diagnostiques indirects peuvent être utiles quand ils font partie d'un raisonnement diagnostique complet de la part d'un praticien expérimenté mais ne peuvent en aucun cas être utilisés de façon isolée pour établir un diagnostic de certitude de la tuberculose maladie et en déduire une attitude thérapeutique. En effet, la sensibilité de ces tests reste faible mais certaines études, comme la notre, ont montré une meilleure sensibilité dans le

diagnostic de tuberculose extra-pulmonaire, ce qui pourrait être utile dans le diagnostic difficile de ces formes de la maladie à examen microscopique négatif (78)(79). Il n'est toutefois pas évident que la performance globale de l'algorithme décisionnel soit meilleure avec ces tests IGRA qu'avec l'IDR.

Comme nous l'avons discuté, un des enjeux majeurs de la lutte contre la tuberculose est d'enrayer la résistance aux antituberculeux. Bien entendu, cela commence par une prise en charge de qualité des cas de tuberculose à bacilles sensibles, qui sont les plus nombreux. Ceci est très difficile, en particulier en raison de la longueur des traitements, pourvoyeuse notamment d'une mauvaise observance thérapeutique et donc potentiellement à l'origine de sélection de résistance(27). Des espoirs existent sur un raccourcissement de la durée du traitement grâce à de nouvelles molécules, pour certaines encore à l'essai chez l'animal, mais celui-ci durera toutefois plusieurs mois(80)(81). Dans la grande majorité des pays qui y ont accès, le diagnostic de la résistance est actuellement basé sur la réalisation d'un antibiogramme après culture. Comme nous l'avons détaillé dans le paragraphe précédent, les moyens nécessaires pour la culture sont nettement insuffisants dans les pays à faibles ressources. Ceci est encore plus vrai pour les antibiogrammes. Il est possible que le développement de techniques moléculaires accélère la mise à disposition des tests de sensibilité dans les pays qui n'y ont pas encore accès. Mais, à l'image des programmes de lutte contre le VIH qui prônent l'accès à la charge virale dans les lieux les plus reculés, l'accessibilité à geneXpert MTB/RIF® pour le diagnostic de la résistance à la rifampicine pose, en dehors des questions déjà soulevées, une question éthique(82). En effet, en cas de positivité du test, il n'y aura pas dans tous les sites de compétence humaine ni de traitements coûteux de seconde ligne indispensables au traitement de la tuberculose

multirésistante (83). En effet, ces antibiotiques « 2^{ème} ligne » qui ne sont pas toujours disponibles, coûtent cher en comparaison au traitement de première ligne qui est, dans la majorité des pays, gratuit pour les patients.

En France, nos deux travaux sur la résistance apportent des informations importantes. En ce qui concerne la résistance primaire, nous avons montré qu'il existe une transmission de souches résistantes à l'isoniazide chez des patients jeunes nés en France. Ces données sont nouvelles car elles sont à l'opposé des facteurs de risque traditionnels, comme la naissance dans un pays étrangers, la co-infection par le VIH ou le fait que, pour les personnes nées en France, la tuberculose touche surtout les personnes âgées par réactivation de la maladie, alors qu'elles ont eu un contage dans leur jeunesse du temps où la prévalence de la tuberculose en France était dix fois plus importante(32)(36). Il faut noter que pour avancer dans la compréhension de ce phénomène, certaines données ne sont pas recueillies par les systèmes de surveillance actuels, que ce soit la DO ou les réseaux animés par le CNR-MyRMA.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Il est primordial d'adapter les actions des programmes de lutte contre la tuberculose aux besoins pour s'assurer d'une meilleure efficacité. La mise en place de structures de surveillance épidémiologiques ou d'enquêtes ponctuelles de qualité épidémiologique certaine est nécessaire pour permettre au programme de s'appuyer sur des données locales. Il faut donc renforcer les ressources allouées au programme de lutte antituberculeuse afin de développer et renforcer les réseaux de surveillance existant à l'échelle nationale, mais aussi continentale (par exemple, en France les patients porteurs de bacilles MDR voire XDR proviennent de l'Europe de l'Est) ou internationale. Une fois analysées, ces données doivent être mises à disposition des décideurs et des bailleurs de fonds pour adapter à nouveau les actions entreprises(45). L'OMS produit chaque année des rapports sur l'évolution de la tuberculose dans le monde mais aussi des recommandations sur les modalités de prise en charge des tuberculeux et les moyens nécessaires à mettre en place pour en améliorer sa qualité. Les objectifs des pays à faibles ressources qui connaissent souvent les plus forts taux de prévalence de tuberculose, voire de résistances aux antituberculeux, comme la Chine, doivent avant tout se focaliser sur le diagnostic de la maladie et un traitement de qualité des tuberculoses sensibles. Bien entendu, la Chine étant un vaste pays très peuplé avec une prévalence de la tuberculose importante, le nombre de cas estimé de tuberculose à bacilles MDR est très important(27). Ce sera un défi à relever que de tous les diagnostiquer et les traiter et les systèmes de surveillance en place s'attachent déjà à fournir des données fiables.

En ce qui concerne la résistance aux antituberculeux en France, nous avons montré que l'utilisation des données collectées par les réseaux de surveillance

en place permettait de fournir des indicateurs sur les caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose. Nous avons, suite à nos résultats, tracés deux pistes de travail sur lesquels les structures existantes pourraient se baser dans un avenir proche. L'analyse de la mono-résistance primaire à l'isoniazide selon les cohortes de naissance a permis de montrer des taux de résistance plus élevés parmi les cohortes de jeunes patients nés en France. Ceci suggère une transmission récente de ces souches en France. Les données disponibles actuellement au CNR-MyRMA ou à l'InVS ne permettent pas d'analyser plus précisément les causes de cette augmentation. La mise en place d'une étude de cohorte prospective, incluant tous les patients de moins de 20 ans ayant une tuberculose à culture positive et sans antécédent de traitement antituberculeux serait un moyen d'approfondir le sujet. Deux objectifs principaux sont proposés. Le premier est d'évaluer les facteurs de risque de la résistance primaire à l'isoniazide en collectant des données sur le lieu de naissance, le nombre d'année de résidence en France en cas de naissance à l'étranger, le statut sérologique pour le VIH, l'origine des parents ainsi que le nombre d'année de résidence en France s'ils sont nés à l'étranger. Par ailleurs, les facteurs de risque de tuberculose résistante aux antituberculeux chez les parents ou chez l'entourage proche permettra de trouver les sources de contamination. Le second objectif est d'identifier un clone particulier résistant uniquement à l'isoniazide et qui circulerait dans cette population de jeunes gens nés en France et atteint de tuberculose. Le génotypage de toutes les souches monorésistantes à l'isoniazide sur plusieurs années sera nécessaire.

En ce qui concerne la mono-résistance à la rifampicine, son incidence est très faible en France (0,12% des cas de tuberculose à culture positive). Ceci peut expliquer en partie que sa prise en charge est hétérogène et par conséquent

son devenir peu satisfaisant. Nous proposons qu'une politique identique à celle qui a été mise en place à la fin des années 1990 pour les cas multirésistants diagnostiqués en France soit proposée aux différents partenaires (laboratoires, cliniciens pneumologues, infectiologues et internistes) pour standardiser la prise en charge et améliorer le devenir de ces patients. En effet, plusieurs axes de travail découlaient de notre travail. La confirmation de la monorésistance à la rifampicine (et de la sensibilité à l'isoniazide) doit avoir lieu dans un laboratoire expert sans délai. Sans attendre la confirmation, un traitement adapté doit être proposé au patient avec l'aide d'experts. Le groupe thérapeutique multidisciplinaire mis en place par le CNR-MyRMA à l'origine pour le traitement des tuberculoses à bacilles multirésistants pourrait remplir ce rôle. Il faut cependant noter que les recommandations qui existent proposent plusieurs options thérapeutiques pour lesquelles aucun argument n'est donné pour choisir une option plutôt que l'autre. L'utilisation d'un modèle d'infection expérimentale chez la souris pourrait permettre de hiérarchiser les options thérapeutiques. D'autres études de cohorte, prospectives ou rétrospectives comme celle que nous avons menée mais sur un plus grand nombre de cas (donc sur plusieurs pays), pourraient également être mise en place pour tenter d'identifier le régime thérapeutique le plus efficace sur le terrain.

REFERENCES

1. WHO | Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report [Internet]. WHO. [cité 22 oct 2012]. Disponible sur: http://www.who.int/tb/features_archive/globalreport09_update_8dec09/en/
2. Golub JE, Bur S, Cronin WA, Gange S, Baruch N, Comstock GW, et al. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* janv 2006;10(1):24-30.
3. Antoun F, Véziris N. [Managing multidrug-resistant tuberculosis]. *Rev Mal Respir.* oct 2011;28(8):956-957.
4. WHO | Global tuberculosis control 2010 [Internet]. WHO. [cité 14 nov 2012]. Disponible sur: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html
5. Grosset J. [Bacteriologic basis for the treatment of tuberculosis]. *Rev Prat.* 11 mars 1990;40(8):715-718.
6. KONNO K, KURZMANN R, BIRD KT. The metabolism of nicotinic acid in Mycobacteria: a method for differentiating tubercle bacilli of human origin from other Mycobacteria. *Am Rev Tuberc.* avr 1957;75(4):529-537.
7. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature.* 11 juin 1998;393(6685):537-544.
8. Pym AS, Brodin P, Majlessi L, Brosch R, Demangel C, Williams A, et al. Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis. *Nat. Med.* mai 2003;9(5):533-539.
9. Sepkowitz KA. How contagious is tuberculosis? *Clin. Infect. Dis.* nov 1996;23(5):954-962.
10. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N. Engl. J. Med.* 14 avr 2011;364(15):1441-1448.
11. Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* mai 2007;11(5):485-495.

12. Warren JR, Bhattacharya M, De Almeida KN, Trakas K, Peterson LR. A minimum 5.0 ml of sputum improves the sensitivity of acid-fast smear for Mycobacterium tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* mai 2000;161(5):1559-1562.
13. Piersimoni C, Scarparo C. Relevance of commercial amplification methods for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in clinical samples. *J. Clin. Microbiol.* déc 2003;41(12):5355-5365.
14. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin. Infect. Dis.* 1 févr 2002;34(3):365-370.
15. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax.* sept 2002;57(9):804-809.
16. Watkins RE, Brennan R, Plant AJ. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* oct 2000;4(10):895-903.
17. Barnes PF, Fong SJ, Brennan PJ, Twomey PE, Mazumder A, Modlin RL. Local production of tumor necrosis factor and IFN-gamma in tuberculous pleuritis. *J. Immunol.* 1 juill 1990;145(1):149-154.
18. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann. Intern. Med.* 5 août 2008;149(3):177-184.
19. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet.* 23 sept 2000;356(9235):1099-1104.
20. Sørensen AL, Nagai S, Houen G, Andersen P, Andersen AB. Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by Mycobacterium tuberculosis. *Infect. Immun.* mai 1995;63(5):1710-1717.
21. Arend SM, Van Meijgaarden KE, De Boer K, De Palou EC, Van Soolingen D, Ottenhoff THM, et al. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with Mycobacterium marinum or M. kansasii. *J. Infect. Dis.* 15 déc 2002;186(12):1797-1807.

22. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet*. 22 avr 2006;367(9519):1328-1334.
23. CANETTI G, GROSSET J. [Percentage of isoniazid-resistant and streptomycin-resistant variants in wild strains of *Mycobacterium tuberculosis* on Loewenstein-Jensen medium]. *Ann Inst Pasteur (Paris)*. juill 1961;101:28-46.
24. Le Lirzin M, Djurovic V. [A study of the composition of rifampicin- and ethambutol-resistant variants of wild strains of *M. tuberculosis*, cultivated on Loewenstein-Jensen medium]. *Ann Inst Pasteur (Paris)*. avr 1971;120(4):531-548.
25. GREEN FHK. The British Medical Research Council. *J Assoc Am Med Coll*. mars 1948;23(2):125-127.
26. TEMPEL CW, HUGHES FJ Jr, MARDIS RE, TOWBIN MN, DYE WE. Combined intermittent regimens employing streptomycin and para-aminosalicylic acid in the treatment of pulmonary tuberculosis; a comparison with daily and intermittent dosage schedules. *Am Rev Tuberc*. mars 1951;63(3):295-311.
27. Wright A, Zignol M, World Health Organization, WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report: the World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (WHO/UNION) Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 2002-2007* / [written by Abigail Wright, Matteo Zignol] [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Geneva, Switzerland: World Health Organization, c2008. [cité 14 nov 2012]. Disponible sur: http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf
28. Rabarijaona L, Boisier P, Ratsirahonana O, Razafinimanana J, Rakotomanana F, Ratsitorahina M, et al. Replacement of streptomycin by ethambutol in the intensive phase of tuberculosis treatment: no effect on compliance. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. janv 1999;3(1):42-46.
29. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 20 juin 2003;52(RR-11):1-77.
30. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. mai 2010;15(4):603-622.

31. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health*. 2008;8:15.
32. Che D, Antoine D. [Epidemiology of tuberculosis]. *Rev Prat*. avr 2012;62(4):473-478.
33. Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Jarlier V. Multidrug-resistant tuberculosis: eight years of surveillance in France. *Eur. Respir. J*. nov 2003;22(5):833-837.
34. Cailhol J, Che D, Jarlier V, Decludt B, Robert J. Incidence of tuberculous meningitis in France, 2000: a capture-recapture analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. juill 2005;9(7):803-808.
35. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. avr 2000;161(4 Pt 1):1376-1395.
36. Khuê PM, Truffot-Pernot C, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J. A 10-year prospective surveillance of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in France 1995-2004. *Eur. Respir. J*. nov 2007;30(5):937-944.
37. Kruijshaar ME, Watson JM, Drobniewski F, Anderson C, Brown TJ, Magee JG, et al. Increasing antituberculosis drug resistance in the United Kingdom: analysis of National Surveillance Data. *BMJ*. 31 mai 2008;336(7655):1231-1234.
38. Ridzon R, Whitney CG, McKenna MT, Taylor JP, Ashkar SH, Nitta AT, et al. Risk factors for rifampin mono-resistant tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. juin 1998;157(6 Pt 1):1881-1884.
39. Hoopes AJ, Kammerer JS, Harrington TA, Ijaz K, Armstrong LR. Isoniazid-monoresistant tuberculosis in the United States, 1993 to 2003. *Arch. Intern. Med*. 13 oct 2008;168(18):1984-1992.
40. Liu B-B, Lu L-P, Lü B, Wan K-L, Yan Y. [Meta analysis on the correlation between Mycobacterium tuberculosis Beijing family strains and drug resistance]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. févr 2012;46(2):158-164.
41. Zhang X, Wei X, Zou G, Walley J, Zhang H, Guo X, et al. Evaluation of active tuberculosis case finding through symptom screening and sputum microscopy of close contacts in Shandong, China. *Trop. Med. Int. Health*. déc 2011;16(12):1511-1517.

42. Meyssonnier V, Veziris N, Bastian S, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J. Increase in primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in younger birth cohorts in France. *J. Infect.* juin 2012;64(6):589-595.
43. Singla R, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, Osman MM, Shaikh MA. Influence of anti-tuberculosis drug resistance on the treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients receiving DOTS in Riyadh, Saudi Arabia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* juill 2002;6(7):585-591.
44. Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Carbonnelle B, Grosset J. Surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in France, 1995-1997. AZAY *Mycobacteria Study Group.* *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* juill 2000;4(7):665-672.
45. Devaux I, Manissero D, Fernandez de la Hoz K, Kremer K, Van Soolingen D. Surveillance of extensively drug-resistant tuberculosis in Europe, 2003-2007. *Euro Surveill.* 18 mars 2010;15(11).
46. Mulenga C, Chonde A, Bwalya IC, Kapata N, Kakungu-Simpungwe M, Docx S, et al. Low Occurrence of Tuberculosis Drug Resistance among Pulmonary Tuberculosis Patients from an Urban Setting, with a Long-Running DOTS Program in Zambia. *Tuberc Res Treat.* 2010;2010:938178.
47. Mukinda FK, Theron D, Van der Spuy GD, Jacobson KR, Roscher M, Streicher EM, et al. Rise in rifampicin-mono-resistant tuberculosis in Western Cape, South Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* févr 2012;16(2):196-202.
48. Li J, Munsiff SS, Driver CR, Sackoff J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clin. Infect. Dis.* 1 juill 2005;41(1):83-91.
49. Lutfey M, Della-Latta P, Kapur V, Palumbo LA, Gurner D, Stotzky G, et al. Independent origin of mono-rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with AIDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* févr 1996;153(2):837-840.
50. Sandman L, Schluger NW, Davidow AL, Bonk S. Risk factors for rifampin-mono-resistant tuberculosis: A case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* févr 1999;159(2):468-472.
51. Munsiff SS, Joseph S, Ebrahimzadeh A, Frieden TR. Rifampin-mono-resistant tuberculosis in New York City, 1993-1994. *Clin. Infect. Dis.* déc 1997;25(6):1465-1467.

52. Horsburgh CR Jr, Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch-Moverman Y, et al. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest*. févr 2010;137(2):401-409.
53. Dramowski A, Morsheimer MM, Jordaan AM, Victor TC, Donald PR, Schaaf HS. Rifampicin-monoresistant Mycobacterium tuberculosis disease among children in Cape Town, South Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. janv 2012;16(1):76-81.
54. Wright A, Zignol M, World Health Organization, WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report: the World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (WHO/UNION) Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 2002-2007 / [written by Abigail Wright, Matteo Zignol] [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Geneva, Switzerland: World Health Organization, c2008. [cité 14 nov 2012]. Disponible sur: http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf
55. Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. août 1999;160(2):587-593.
56. Uffredi M-L, Truffot-Pernot C, Dautzenberg B, Renard M, Jarlier V, Robert J. An intervention programme for the management of multidrug-resistant tuberculosis in France. *Int. J. Antimicrob. Agents*. avr 2007;29(4):434-439.
57. Törün T, Tahaoğlu K, Ozmen I, Sevim T, Ataç G, Kir A, et al. The role of surgery and fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. sept 2007;11(9):979-985.
58. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. août 2012;9(8):e1001300.
59. Hosoglu S, Ayaz C, Geyik MF, Kökoğlu OF, Ceviz A. Tuberculous meningitis in adults: an eleven-year review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. juill 1998;2(7):553-557.
60. Pehlivanoglu F, Yasar KK, Sengoz G. Tuberculous meningitis in adults: a review of 160 cases. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:169028.

61. Lotte A, Burghard G, Petitjean R, Perdrizet S, Cooreman J, Lert F, et al. Reduction in the risk of tuberculous meningitis in children in France. Impact of BCG vaccination. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* déc 1988;63(4):52-56.
62. Bhigjee AI, Padayachee R, Paruk H, Hallwirth-Pillay KD, Marais S, Connoly C. Diagnosis of tuberculous meningitis: clinical and laboratory parameters. *Int. J. Infect. Dis.* juill 2007;11(4):348-354.
63. Capture-recapture and multiple-record systems estimation II: Applications in human diseases. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. *Am. J. Epidemiol.* 15 nov 1995;142(10):1059-1068.
64. Hook EB, Regal RR. Recommendations for presentation and evaluation of capture-recapture estimates in epidemiology. *J Clin Epidemiol.* oct 1999;52(10):917-926; discussion 929-933.
65. Lin X, Chongsuvivatwong V, Lin L, Geater A, Lijuan R. Dose-response relationship between treatment delay of smear-positive tuberculosis patients and intra-household transmission: a cross-sectional study. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* août 2008;102(8):797-804.
66. Deng H, Zheng Y, Zhang Y, Xu B. [Study on factors causing the delay of access to tuberculosis diagnosis and its influencing factors in migrating tuberculosis patients in Putuo district, Shanghai]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* avr 2006;27(4):311-315.
67. Wang Y, Long Q, Liu Q, Tolhurst R, Tang S. Treatment seeking for symptoms suggestive of TB: comparison between migrants and permanent urban residents in Chongqing, China. *Trop. Med. Int. Health.* juill 2008;13(7):927-933.
68. Long Q, Li Y, Wang Y, Yue Y, Tang C, Tang S, et al. Barriers to accessing TB diagnosis for rural-to-urban migrants with chronic cough in Chongqing, China: a mixed methods study. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:202.
69. Li X, Jiang S, Li X, Mei J, Zhong Q, Xu W, et al. Predictors on delay of initial health-seeking in new pulmonary tuberculosis cases among migrants population in East China. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e31995.

70. Mushtaq MU, Shahid U, Abdullah HM, Saeed A, Omer F, Shad MA, et al. Urban-rural inequities in knowledge, attitudes and practices regarding tuberculosis in two districts of Pakistan's Punjab province. *Int J Equity Health*. 2011;10(1):8.
71. Sendagire I, Schim Van der Loeff M, Mubiru M, Konde-Lule J, Cobelens F. Long delays and missed opportunities in diagnosing smear-positive pulmonary tuberculosis in Kampala, Uganda: a cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e14459.
72. Maciel ELN, Golub JE, Peres RL, Hadad DJ, Fávero JL, Molino LP, et al. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis at a primary health clinic in Vitoria, Brazil. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* nov 2010;14(11):1403-1410.
73. Tattevin P, Che D, Fraisse P, Gatey C, Guichard C, Antoine D, et al. Factors associated with patient and health care system delay in the diagnosis of tuberculosis in France. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* avr 2012;16(4):510-515.
74. Lambert ML, Van der Stuyft P. Delays to tuberculosis treatment: shall we continue to blame the victim? *Trop. Med. Int. Health*. oct 2005;10(10):945-946.
75. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N. Engl. J. Med.* 9 sept 2010;363(11):1005-1015.
76. Meyer-Rath G, Schnippel K, Long L, MacLeod W, Sanne I, Stevens W, et al. The impact and cost of scaling up GeneXpert MTB/RIF in South Africa. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e36966.
77. Evans CA. GeneXpert--a game-changer for tuberculosis control? *PLoS Med*. juill 2011;8(7):e1001064.
78. Ravn P, Munk ME, Andersen AB, Lundgren B, Lundgren JD, Nielsen LN, et al. Prospective evaluation of a whole-blood test using *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* avr 2005;12(4):491-496.
79. Song K-H, Jeon JH, Park WB, Kim S-H, Park KU, Kim NJ, et al. Usefulness of the whole-blood interferon-gamma release assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* févr 2009;63(2):182-187.
80. Veziris N, Ibrahim M, Lounis N, Andries K, Jarlier V. Sterilizing activity of second-line regimens containing TMC207 in a murine model of tuberculosis. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e17556.

81. Maiga M, Agarwal N, Ammerman NC, Gupta R, Guo H, Maiga MC, et al. Successful shortening of tuberculosis treatment using adjuvant host-directed therapy with FDA-approved phosphodiesterase inhibitors in the mouse model. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e30749.
82. Usdin M, Guillermin M, Calmy A. Patient needs and point-of-care requirements for HIV load testing in resource-limited settings. *J. Infect. Dis.* 15 avr 2010;201 Suppl 1:S73-77.
83. Trébuçq A, Enarson DA, Chiang CY, Van Deun A, Harries AD, Boillot F, et al. Xpert® MTB/RIF for national tuberculosis programmes in low-income countries: when, where and how? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* déc 2011;15(12):1567-1572.