

de dépistage autour des cas, et qu'ils sont donc bien impliqués dans le suivi des malades, même s'ils ne sont pas à l'origine du diagnostic et de la mise au traitement. Sans que les Clat soient forcément directement responsables du suivi clinique des patients, les informations sur le devenir de ces derniers pourraient être collectées par ce réseau, permettant une analyse beaucoup plus précise de la qualité du suivi et, simultanément, une probable amélioration de celui-ci.

Les objectifs internationaux en matière de tuberculose sont très élevés et reprennent ceux du Pr Léon Bernard : l'OMS a développé la « *End-TB strategy* » dont les indicateurs mondiaux sont, en 2035, la diminution de 95% par rapport à 2015 du nombre de morts dus à la tuberculose et de 95% de son incidence, pour parvenir à moins de 10 cas pour 100 000 habitants⁴. La France, comme la plupart des pays à revenu élevé, a déjà atteint ce seuil d'incidence, mais tant que le problème ne sera pas résolu dans les pays à forte prévalence, une très grande vigilance est toujours nécessaire d'autant que

dans nos pays, les cas importés représentent la majorité des cas déclarés. ■

Références

- [1] WHO Global Tuberculosis Programme. TB: a global emergency. WHO report on the TB epidemic. 1994. 32 p. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/58749>
- [2] OMS. Centre des médias. Nouvel engagement mondial pour mettre fin à la tuberculose, 17 novembre 2017. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/commitment-end-tuberculosis/fr>
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, Switzerland: WHO, 2017. 262 p. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en
- [4] World Health Organization. Implementing the End TB strategy: the essentials. Geneva, Switzerland: WHO, 2015. 130 p. http://www.who.int/tb/publications/2015/The_Essentials_to_End_TB/en/

Citer cet article

Trébucq A. Éditorial. La tuberculose, plus que jamais une maladie d'actualité. Bull Epidemiol Hebd. 2018;(6-7):94-5. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/6-7/2018_6-7_0.html

> ARTICLE // Article

LES ISSUES DE TRAITEMENT DES TUBERCULOSES SENSIBLES DÉCLARÉES EN FRANCE, 2008-2014

// TREATMENT OUTCOME OF NON-RESISTANT TUBERCULOSIS CASES REPORTED IN FRANCE, 2008-2014

Jean-Paul Guthmann (jean-paul.guthmann@santepubliquefrance.fr), Delphine Antoine, Daniel Lévy-Bruhl

Santé publique France, Saint-Maurice, France

Soumis le 30.11.2017 // Date of submission: 11.30.2017

Résumé // Abstract

La surveillance des issues de traitement des patients atteints de tuberculose maladie, introduite dans la déclaration obligatoire (DO) en France en juillet 2007, est un élément essentiel de la lutte antituberculeuse. Elle permet d'identifier les cas qui ont achevé leur traitement et sont considérés comme guéris, et les cas qui n'ont pas complété leur traitement et qui, s'ils sont contagieux, peuvent continuer à transmettre l'infection dans la communauté. Nous présentons dans cet article les résultats nationaux de cette surveillance depuis la mise à DO des issues de traitement, soit pour les cas de tuberculose maladie déclarés entre 2008 et 2014.

Les patients ont été classés en fonction de leur situation dans les 12 mois après le début du traitement en se basant sur les définitions européennes. Les tuberculoses identifiées comme multirésistantes (MDR) dans la DO ont été exclues. Des informations sur l'issue de traitement étaient disponibles pour 65% des cas, avec une amélioration des informations renseignées entre 2008 (60%) et 2014 (72%) ($p < 0,001$). Le pourcentage de départements ne fournissant pas d'information était de 9% en 2008 et de 3% en 2014. Pendant cette période, 74,1% des cas de tuberculose, toutes formes cliniques confondues, ont achevé le traitement, cette proportion s'améliorant sensiblement au cours du temps (passant de 73,0% en 2008 à 76,9% en 2014, $p < 0,001$). Chez les cas pulmonaires, la proportion de traitement achevé était de 73,2%, de 70,6% chez les cas pulmonaires à microscopie positive et de 74,0% chez les cas pulmonaires à culture positive. Parmi ces cas, 19,8% avaient une issue potentiellement défavorable, dont 44% étaient des perdus de vue, 25% des patients transférés, 13% des patients toujours en traitement à 12 mois, 9% des décès en lien avec la tuberculose et 9% des cas ayant arrêté et non repris leur traitement. La diminution régulière du nombre de cas avec une issue de traitement non renseignée et la diminution du nombre de départements n'ayant pas fourni d'informations sur les issues de traitement indiquent une meilleure déclaration et peut-être un meilleur suivi des cas. Le pourcentage de patients ayant achevé leur traitement, qui a augmenté sur la période d'étude, suggère une meilleure prise en charge de ces patients.

Même si ces résultats sont encourageants, ils sont insuffisants et inférieurs à l'objectif de l'Organisation mondiale de la santé d'au moins 90% de guérison pour les cas pulmonaires à microscopie positive. Ils devraient inciter ces différents acteurs à poursuivre et à renforcer cette surveillance.

Surveillance of tuberculosis treatment outcome introduced in mandatory notification (MN) in France in July 2007, is a key component of tuberculous control. It allows identifying patients who have completed the treatment and are considered as cured, and patients who have not completed the treatment and who, if contagious, may potentially continue to transmit the infection in the community. We present in this article the results of this national surveillance since its MN, that is to say for tuberculosis cases reported between 2008 and 2014.

Patients were classified according to their situation in the 12 months after the beginning of treatment based on European definitions. Tuberculosis cases identified as multi-drug resistant (MDR) in the MN form were excluded from the analysis. Information on treatment outcome was available for 65% of the cases, with an increase in availability between 2008 (60%) and 2014 (71%) ($p < 0.001$). The percentage of departments not providing this information was 9% in 2008 and 3% in 2014. During this period, 74.1% of tuberculosis cases completed their treatment whatever their clinical presentation, with a significant increase from 73.0% in 2008 to 76.9% in 2014, $p < 0.001$. This proportion was 73.2% in pulmonary cases, 70.6% in pulmonary cases with a positive smear for AFB, and 74.0% in culture positive pulmonary cases. Among those cases, 19.8% had a potentially unfavorable outcome, including 44% lost-to-follow-up, 25% transferred-out, 13% still on treatment, 9% tuberculosis-related deaths, and 9% of cases having interrupted or abandoned their treatment. The regular decrease of the number of cases without information on tuberculosis treatment outcome, and the decrease in the number of departments not having supplied this information indicate a better notification of cases and possibly a better follow-up. Increase over time in the number of patients having completed their treatment suggests a better case management.

Nevertheless, even if these results are encouraging, they are below the World Health Organization target of at least 90% cured for pulmonary cases with a positive microscopy. They should encourage the different actors involved in tuberculosis control to continue and strengthen this surveillance.

Mots-clés : Tuberculose, Épidémiologie, Surveillance, Issues de traitement, France

// Keywords: Tuberculosis, Epidemiology, Surveillance, Treatment outcome, France

Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait à 10,4 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose dans le monde en 2016¹. Les tendances récentes montrent cependant une décroissance globale de l'incidence, en particulier dans les pays de l'Union européenne et de l'Espace économique européen, où le taux de déclaration était de 11,7 cas/10⁵ habitants en 2015². Cette diminution est également constatée en France, où 4 741 cas étaient déclarés en 2015 (contre 5 368 en 2005), soit un taux de déclaration de 7,1 cas/10⁵ habitants³.

La maîtrise de la tuberculose nécessite l'identification rapide des cas et leur prise en charge précoce par un traitement antituberculeux adéquat et complet, permettant de guérir le patient, de limiter la transmission du bacille dans la communauté et d'éviter le développement de la résistance aux antituberculeux^{4,5}. Dans le cadre de la lutte antituberculeuse, la surveillance des patients traités est donc essentielle, car elle permet d'identifier les cas n'ayant pas complété leur traitement et qui, s'ils sont pulmonaires, peuvent potentiellement continuer à transmettre l'infection dans la communauté. Dans une cohorte de cas déclarés une année donnée, la proportion de cas considérés comme guéris est un indicateur-clé dans l'évaluation et le suivi du programme national de lutte antituberculeuse. En 1991, une résolution de l'Assemblée mondiale de l'OMS définissait deux objectifs pour contrôler la tuberculose : la détection d'au moins 70% des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive et la guérison de 85% d'entre eux⁶. Lorsque ces objectifs sont atteints, permettant

de maintenir de faibles niveaux de résistance acquise aux antituberculeux, un programme de lutte contre la tuberculose peut être considéré comme efficace⁷. En 2014, dans le cadre de la nouvelle stratégie « Mettre fin à la tuberculose », ces objectifs ont été actualisés et sont désormais de dépister au moins 90% des cas et d'atteindre 90% de succès thérapeutique⁸.

En France, la surveillance des issues de traitement des patients avec une tuberculose maladie, qu'elle soit pulmonaire ou non, a été recommandée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France en mai 2006⁹ et introduite dans la déclaration obligatoire (DO) en juillet 2007. L'objectif était d'évaluer la proportion de cas ayant achevé le traitement et de dénombrer et décrire les cas ne l'ayant pas achevé, afin d'adapter la politique de lutte antituberculeuse. La surveillance des issues de traitement en France s'applique aussi aux cas non pulmonaires, qui représentaient entre 26% et 29% des cas déclarés entre 2008 et 2014. En effet, si les cas exclusivement extra-pulmonaires ne présentent pas une menace immédiate en termes de transmission, un traitement adéquat et complet est important pour la santé des patients et la surveillance des issues de traitement des cas extra-pulmonaires contribue à une évaluation des efforts de prise en charge de la tuberculose dans son ensemble.

Les résultats pour les cas déclarés en 2008¹⁰ et 2009¹¹ montraient que 69% et 70% des cas pulmonaires avaient achevé leur traitement, respectivement. Cet article reprend ces résultats et intègre les résultats de l'analyse des issues de traitement des tuberculoses déclarées de 2010 à 2014, permettant ainsi de montrer les tendances depuis leur mise à DO.

Méthodes

Source de données

Les données présentées dans cet article proviennent de la DO des cas de tuberculose maladie déclarés entre 2008 et 2014. Les données de 2008 à 2010, ayant fait l'objet d'une analyse antérieurement^{10,11} ont été mises à jour, principalement en tenant compte des informations saisies après publication et en enlevant de l'analyse les tuberculoses indiquées comme multirésistantes dans la DO (MDR : résistance à la rifampicine et à l'isoniazide). Nous avons également exclu les tuberculoses résistantes seulement à la rifampicine (RR) identifiées dans la fiche de DO (en effet, la résistance à la RR isolée étant souvent un indicateur de MDR, l'OMS recommande depuis mai 2016 que les tuberculoses RR soient traitées comme les tuberculoses MDR)¹².

Les cas de tuberculose sont signalés et déclarés à l'Agence régionale de santé (ARS) par les médecins et biologistes en ayant fait le diagnostic. Les informations sur l'issue de traitement sont renseignées 12 mois après le diagnostic ou la mise en place du traitement. Celles-ci sont demandées aux déclarants (directement ou *via* le Centre de lutte anti-tuberculeuse – Clat) par l'ARS qui les vérifie, les saisit sur un logiciel dédié en complétant les informations du patient dont la notification initiale a été faite 12 mois auparavant, puis les transmet annuellement sous forme électronique et anonymisée à Santé publique France. Ces données sont ensuite apurées, des contrôles de cohérence sont réalisés, les doublons sont exclus et, le cas échéant, des vérifications sont effectuées auprès des Clat ou des ARS avant d'effectuer l'analyse sur un fichier validé.

Définition de tuberculose maladie et des catégories d'issues de traitement

Les définitions de tuberculose utilisées sont basées sur les définitions internationales^{13,14}. Les cas de tuberculose à déclarer comprennent les cas avec des signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose s'accompagnant d'une décision de traitement antituberculeux standard, que ces cas soient ou non confirmés par la mise en évidence à la culture d'une mycobactérie du complexe *tuberculosis*. Les formes pulmonaires comprennent les atteintes du parenchyme pulmonaire, de l'arbre trachéo-bronchique ou du larynx et peuvent être associées ou non à des localisations extra-pulmonaires de la maladie. Les formes respiratoires autres (ganglionnaires intra-thoraciques ou pleurales) sont considérées comme extra-pulmonaires.

L'issue de traitement est collectée pour tout patient pour lequel une déclaration obligatoire de tuberculose maladie a été faite, sauf ceux ayant eu un diagnostic *post-mortem* de tuberculose. L'information sur l'issue de traitement porte sur la situation du patient 12 mois après la date de début de traitement si le patient a commencé un traitement, la date de diagnostic en cas de refus de traitement ou la date de déclaration, si la date de début de traitement et la date de diagnostic ne sont pas renseignées. Les cas sont classés dans

sept catégories d'issues de traitement qui ont été définies en adaptant les recommandations européennes¹⁵ au contexte français : (1) *traitement achevé* (le patient est considéré comme guéri par le médecin et a pris au moins 80% d'un traitement antituberculeux complet), qui est considéré comme l'issue favorable de traitement ; (2) *décès pendant le traitement* (avec ou sans lien avec la tuberculose, ou sans lien connu) ; (3) *traitement arrêté et non repris* (parce que le diagnostic de tuberculose n'a pas été retenu ou pour une autre raison) ; (4) *patient toujours en traitement* pour les raisons suivantes : traitement initialement prévu pour une durée supérieure à 12 mois (car la déclaration des issues de traitement ne s'intéresse qu'aux tuberculoses sensibles et non pas aux tuberculoses MDR évaluées à 24 et à 36 mois), traitement interrompu plus de deux mois, traitement modifié en raison d'une résistance initiale ou acquise aux antituberculeux, d'effets secondaires ou d'une intolérance au traitement, ou d'un échec du traitement initial ; (5) *transfert vers un autre médecin ou établissement* ; (6) *patient perdu de vue* ; (7) *sans information*.

La cohorte des cas inclus dans notre analyse exclut les cas ayant fait l'objet d'une déclaration initiale avec un diagnostic *post-mortem* de tuberculose et ceux dont le diagnostic de tuberculose n'a finalement pas été retenu (mycobactéries atypiques, cancer, etc.). Les cas inclus dans l'analyse ont été regroupés et présentés en quatre catégories : (a) traitement achevé ; (b) issue potentiellement défavorable comprenant les décès directement liés à la tuberculose, les traitements interrompus et non repris pour une raison autre qu'un diagnostic de tuberculose non retenu, les patients toujours en traitement à 12 mois en raison d'un traitement interrompu plus de deux mois ou d'un traitement modifié (résistance, effets secondaires ou intolérance, échec initial), les patients transférés ou perdus de vue ; (c) décès sans lien avec la tuberculose ou avec lien non renseigné ; (d) situation non évaluable : patient toujours en traitement à 12 mois du fait d'un traitement initialement prévu pour une durée supérieure à 12 mois. Cette classification est adaptée de celle généralement utilisée internationalement¹⁶, bien que la même classification ne soit pas toujours utilisée dans tous les pays d'Europe¹⁷. Les résultats de culture n'étant renseignés en début de traitement que pour 56% des cas déclarés et peu renseignés en fin de traitement, la proportion de guérison bactériologique n'est pas présentée ici.

Analyse des données

L'analyse a d'abord consisté à décrire les issues de traitement des cas inclus dans l'analyse par région, par année de déclaration et selon les principales caractéristiques des cas. Nous avons ensuite décrit les cas avec un traitement achevé et ceux avec une issue potentiellement défavorable selon certaines caractéristiques cliniques, microbiologiques, sociales et démographiques. Une analyse univariée a comparé les traitements achevés aux issues potentiellement défavorables, permettant de mettre en évidence des associations statistiquement significatives avec certains facteurs. L'analyse des données a été effectuée avec le logiciel Stata 12.1® (StataCorp, College Station,

Texas, USA). Les comparaisons de proportions ont été faites à l'aide du test du χ^2 , celle des moyennes par le test de Student. Une tendance a parfois été testée. Le seuil de significativité statistique était de 5%.

Résultats

Caractéristiques de cas inclus dans l'analyse

Au total, 36 117 fiches de DO de tuberculose ont été transmises par les ARS entre 2008 et 2014 dans le cadre de la surveillance des issues de traitement. Ce nombre est légèrement supérieur (+0,5%) à celui publié sur le site de Santé publique France¹⁸, car il comprend des cas dont les DO ont été transmises après la publication initiale. Parmi ces cas, 34 762 (96%) étaient éligibles à l'analyse, dont 22 526 (65%) ont été retenus car ayant une information sur l'issue du traitement (tableau 1).

L'issue de traitement était renseignée dans 79,7% (n=1 662) des cas lorsque le médecin déclarant était un médecin de Clat, 67,7% (n=1 674) des cas s'il s'agissait

d'un pneumologue libéral, 64,3% (n=17 649) des cas pour les médecins hospitaliers, 61,9% (n=720) des cas pour les biologistes hospitaliers et 55,1% (n=520) des cas pour les « autres médecins déclarants » ($p<0,0001$) (le type de médecin déclarant n'était pas renseigné pour 301 cas). Le nombre d'observations avec une issue de traitement renseignée et donc inclus dans l'analyse augmentait significativement au cours du temps (de 60% en 2008 à 72% en 2014, $p<0,0001$). Entre 2008 et 2014, le pourcentage de départements n'ayant pas fourni d'informations sur les issues de traitement est passé de 8,9% (n=9) à 3,0% (n=3), sans tendance significative pendant la période. Les cas avec une issue renseignée étaient comparables chaque année pour les principales caractéristiques sauf pour l'âge ($p<0,0001$), la proportion de personnes nées à l'étranger ($p<0,0001$), la proportion de cultures positives parmi le total des cas ($p=0,015$) et la proportion de cultures renseignées en début de traitement ($p=0,004$) qui augmentaient au cours du temps (tableau 2).

Les groupes de patients avec une information sur l'issue de traitement (inclus dans l'analyse) et sans

Tableau 1

Nombre de cas inclus dans l'analyse des issues de traitement de la tuberculose, France, 2008-2014

	Année de déclaration							Total
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
Déclarés	5 783	5 278	5 218	5 000	5 003	4 947	4 888	36 117
Critères d'exclusion (% des cas déclarés)	190 (3%)	194 (4%)	164 (3%)	211 (4%)	202 (4%)	197 (4%)	197 (4%)	1 355 (4%)
Diagnostic post-mortem	86	46	79	82	61	64	56	474
Diagnostic de tuberculose non retenu	80	114	62	95	86	83	74	594
Tuberculose MDR ou RR	24	34	23	34	55	50	67	287
Éligibles à l'analyse (% des cas déclarés)	5 593 (97%)	5 084 (96%)	5 054 (97%)	4 789 (96%)	4 801 (96%)	4 750 (96%)	4 691 (96%)	34 762 (96%)
Issue de traitement non renseignée (% des cas éligibles)	2 256 (40%)	1 920 (38%)	1 916 (38%)	1 584 (33%)	1 762 (37%)	1 464 (31%)	1 334 (28%)	12 236 (35%)
Analysés (% des cas éligibles)	3 337 (60%)	3 164 (62%)	3 138 (62%)	3 205 (67%)	3 039 (63%)	3 286 (69%)	3 357 (71%)	22 526 (65%)

MDR : multirésistante ; RR : résistante à la rifampicine seulement.

Tableau 2

Principales caractéristiques des cas inclus dans l'analyse des issues de traitement de la tuberculose, France, 2008-2014

	Année de déclaration							p**
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
Nombre de cas analysés*	3 337	3 164	3 138	3 205	3 039	3 286	3 357	
Hommes	59%	58%	60%	60%	59%	61%	61%	0,19
Âge médian (ans) (intervalle interquartile)	44 (30-64)	44 (29-65)	43 (29-62)	42 (28-62)	42 (29-64)	41 (29-60)	40 (28-61)	<0,0001
Nés à l'étranger	49%	51%	53%	53%	55%	56%	59%	<0,0001
Antécédents de tuberculose traitée	9,4%	11,5%	11,6%	11,0%	11,1%	10,6%	9,4%	0,14
Localisation pulmonaire	72%	73%	73%	74%	73%	73%	73%	0,38
Microscopie positive parmi les cas pulmonaires	54%	52%	51%	51%	50%	52%	51%	0,19
Culture renseignée en début de traitement	62%	61%	64%	63%	61%	62%	66%	0,004
Culture positive parmi les cas à culture renseignée	94%	94%	93%	94%	93%	93%	93%	0,28
Culture positive parmi le total de cas analysés	58%	57%	59%	60%	57%	58%	61%	0,015

* Pour chaque caractéristique, le pourcentage est calculé sur le nombre de cas ayant cette variable renseignée. ** Chi2 de tendance.

(exclus) étaient similaires pour certaines caractéristiques (âge ($p=0,09$), proportion de personnes nées à l'étranger ($p=0,31$), antécédents de tuberculose traitée ($p=0,25$), culture positive ($p=0,73$)) et différents pour d'autres. Dans le groupe de cas analysés, il y avait moins d'hommes (59,7% vs 60,9%, $p=0,04$) et moins de cas avec microscopie respiratoire positive (51,7% vs 53,2%, $p=0,03$), mais davantage de cas pulmonaires (72,3% vs 69,0%, $p<0,0001$) et plus de cas avec culture renseignée (62,7% vs 44,2%, $p<0,0001$).

Issues de traitement

Toutes formes de tuberculose confondues, 74,1% des cas avaient un traitement achevé, 19,8% une issue potentiellement défavorable, 4,8% étaient décédés sans lien avec la tuberculose ou avec un lien inconnu et 1,3% étaient non évaluables (tableau 3). Parmi les principales causes d'issues potentiellement défavorables, 44% étaient des perdus de vue, 25% des patients transférés, 13% des patients

toujours en traitement à 12 mois, 9% des décès en lien avec la tuberculose et 9% des cas ayant arrêté et non repris leur traitement. La proportion de traitement achevé augmentait significativement avec le temps ($p<0,001$) alors que celles des décès (sans lien/liens inconnu avec la tuberculose) et des issues potentiellement défavorables diminuaient significativement avec le temps ($p<0,001$ pour chaque proportion).

Les proportions de traitements achevés ($p<0,001$) et des cas non évaluables ($p=0,043$) diminuaient significativement avec l'âge, alors que celles des issues potentiellement défavorables ($p=0,025$) et des décès sans lien ou lien inconnu avec la tuberculose ($p<0,0001$) augmentaient significativement avec l'âge (figure 1). La proportion de départements ayant atteint au moins 85% de traitements achevés (seuil recommandé par l'OMS jusqu'en 2014) était de 13% en 2008 et 24,5% en 2014. La proportion de départements ayant une proportion de traitements achevés $<70\%$ était de 38% en 2008 et 23% en 2014 (figure 2).

Tableau 3

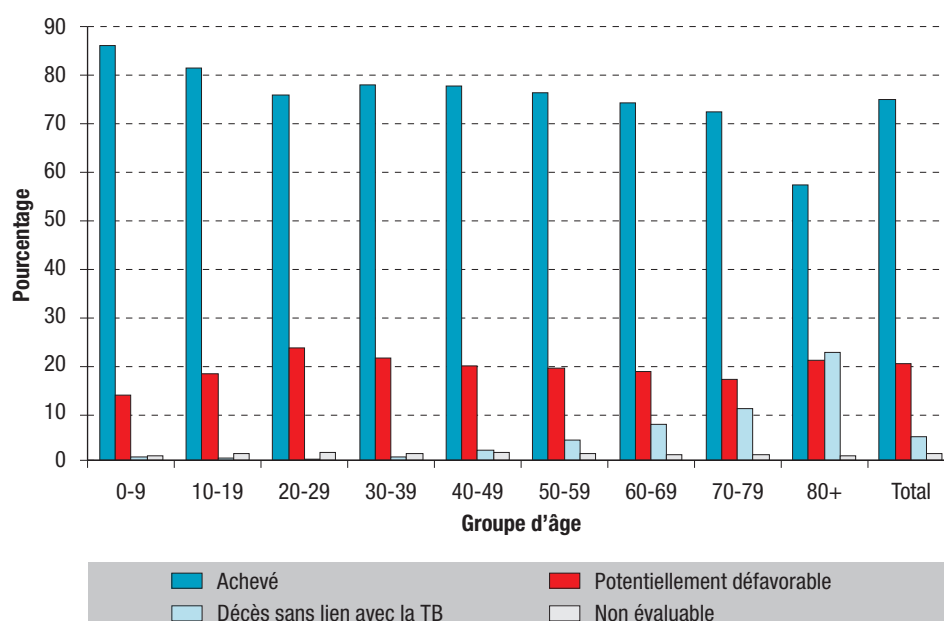
Cas de tuberculose déclarés, toutes formes cliniques confondues, selon la situation en termes d'issue de traitement, France, 2008-2014

	Année de déclaration								p*
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total	
Traitement achevé	2 435	2 272	2 314	2 366	2 267	2 467	2 580	16 701	<0,001
	73,0%	71,8%	73,7%	73,8%	74,6%	75,1%	76,9%	74,1%	
Issue potentiellement défavorable	677	663	646	628	580	651	610	4 455	0,09
	20,3%	20,9%	20,6%	19,6%	19,1%	19,8%	18,2%	19,8%	
Décès non liés à la tuberculose ou lien inconnu	185	194	135	159	148	129	132	1 082	<0,001
	5,5%	6,2%	4,4%	4,9%	4,9%	3,9%	3,9%	4,8%	
Cas non évaluables	40	35	43	52	44	39	35	288	0,40
	1,2%	1,1%	1,4%	1,6%	1,4%	1,2%	1,0%	1,3%	
Total	3 337	3 164	3 138	3 205	3 039	3 286	3 357	22 526	

* Chi2 de tendance.

Figure 1

Cas de tuberculose déclarés en France selon la situation en termes d'issue de traitement et par groupe d'âge, 2008-2014



Chez les cas pulmonaires, la proportion de traitements achevés était de 73,2% (70,6% chez les cas pulmonaires à microscopie positive et 74% chez les cas pulmonaires à culture positive). Parmi ces cas, 3 250 (20,2%) avaient une issue potentiellement défavorable, dont 1 445 (45%) perdus de vue, 831 (25%) transférés, 364 (11%) toujours en traitement, 322 (10%) décédés en lien avec la tuberculose et 288 (9%) des personnes ayant arrêté leur traitement. Un pourcentage de 1,2% des cas pulmonaires avaient une issue de traitement non évaluable.

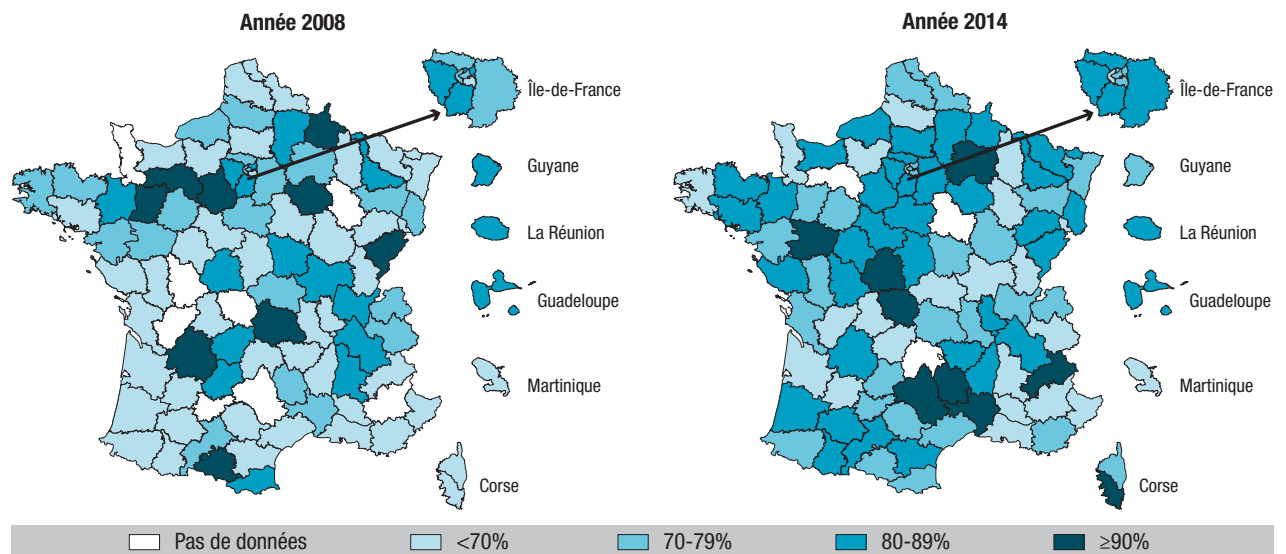
Le pourcentage de traitement achevé était de 76,4% dans les formes exclusivement extra-pulmonaires.

Variation des issues potentiellement défavorables selon certaines caractéristiques du malade

Au total, en ayant exclu de l'analyse les décès sans lien avec la tuberculose et les patients dont l'issue de traitement n'est pas évaluable, 79% des patients avaient achevé leur traitement et 21% présentaient une issue potentiellement défavorable (tableau 4).

Figure 2

Pourcentage de patients ayant achevé le traitement antituberculeux à 12 mois par département, France, 2008 et 2014



Source : données de la déclaration obligatoire / Santé publique France. Date de création de la carte : janvier 2018.

Tableau 4

Comparaison des issues favorables (traitement achevé) et potentiellement défavorables des cas de tuberculose selon certaines caractéristiques, France, 2008-2014 (analyse univariée)

	Issue de traitement				p
	Traitement achevé		Potentiellement défavorable		
	n*	%	n*	%	
Globalement	16 701	79,0%	4 455	21,0%	
Année de déclaration					
2008	2 435	78,2%	677	21,8%	0,003
2009	2 272	77,4%	663	22,6%	
2010	2 314	78,2%	646	21,8%	
2011	2 366	79,0%	628	21,0%	
2012	2 267	79,6%	580	20,4%	
2013	2 467	79,1%	651	20,9%	
2014	2 580	80,9%	610	19,1%	
Région de déclaration					
Corse	59	71,1%	24	28,9%	
Provence-Alpes-Côte d'Azur	966	71,3%	388	28,7%	
Île-de-France	5 563	76,1%	1 748	23,9%	
Nouvelle Aquitaine	804	76,2%	251	23,8%	
Hauts-de-France	880	77,0%	262	23,0%	
Guyane	204	77,6%	59	22,4%	



Tableau 4 (suite)

	Issue de traitement				p
	Traitement achevé		Potentiellement défavorable		
	n*	%	n*	%	
Auvergne-Rhône-Alpes	1 613	79,4%	417	20,6%	<0,0001
Normandie	470	79,5%	121	20,5%	
Martinique	57	81,4%	13	18,6%	
Occitanie	1 327	81,4%	302	18,6%	
Guadeloupe	121	82,3%	26	17,7%	
Grand Est	1 145	82,9%	236	17,1%	
Mayotte	46	83,6%	9	13,4%	
Pays de la Loire	862	83,7%	168	16,3%	
Bretagne	1 120	85,1%	196	14,9%	
Bourgogne-Franche-Comté	552	85,4%	94	14,5%	
La Réunion	239	86,0%	39	14,0%	
Centre-Val de Loire	673	86,8%	102	13,2%	
Classe d'âge (années)					
0-14	813	85,4%	139	14,6%	<0,0001
15-64	12 492	78,8%	3 368	21,2%	
65-74	1 380	81,3%	317	18,7%	
≥75	2 016	76,1%	631	23,9%	
Sexe					
Hommes	9 628	76,7%	2 917	23,3%	<0,0001
Femmes	7 000	82,2%	1 518	17,8%	
Forme clinique					
Pulmonaire isolée ou mixte	11 803	78,4%	3 250	21,6%	0,007
Extra-pulmonaire isolée	4 597	80,1%	1 141	19,9%	
Forme grave (méningée ou miliaire)					
Oui	523	65,1%	280	34,9%	<0,0001
Non	16 178	79,5%	4 175	20,5%	
Forme contagieuse (Baar+)					
Oui	5 707	76,4%	1 762	23,6%	<0,0001
Non	8 767	80,6%	2 113	19,4%	
Culture en début de traitement					
Positive	9 819	79,5%	2 529	20,5%	0,04
Négative	716	82,4%	153	17,6%	
Antécédents de tuberculose traitée par antituberculeux					
Oui	1 009	72,9%	375	27,1%	<0,0001
Non	9 736	80,4%	2 380	19,6%	
Sans domicile fixe					
Oui	555	60,8%	357	39,2%	<0,0001
Non	14 098	80,1%	3 508	19,9%	
Résidence en collectivité					
Oui	1 883	70,8%	776	29,2%	<0,0001
Non	12 967	80,7%	3 101	19,3%	
Type de résidence si résidence en collectivité					
Établissement pénitentiaire	110	41,7%	154	58,3%	<0,0001
Établissement d'hébergement pour personnes âgées	207	71,6%	82	28,4%	
Centre d'hébergement collectif	874	75,5%	283	24,5%	
Autre	631	72,5%	239	27,5%	
Profession à caractère sanitaire et social					
Oui	1 230	86,1%	198	13,9%	<0,0001
Non	13 486	79,0%	3 591	21,0%	
Origine					
Né à l'étranger et en France depuis <2 ans	1 680	73,3%	613	26,7%	<0,0001
Né à l'étranger et en France depuis 2 ans ou plus	4 597	80,5%	1 113	19,5%	
Né en France	7 212	81,1%	1 675	18,9%	

* Lorsque la somme des n est différente du total (21 156 cas ayant pu être classés en issue favorable ou défavorable) pour une caractéristique, cela indique des valeurs manquantes.

Les issues potentiellement défavorables diminuaient d'année en année et leur fréquence variait selon les régions. Les issues potentiellement défavorables étaient significativement plus fréquentes chez les hommes, chez les malades très âgés, dans les formes cliniques pulmonaires, graves (méningées ou miliaires), contagieuses (Baar+) ou ayant une culture positive en début de traitement, chez les patients ayant des antécédents de tuberculose traitée par des antibiotiques, chez les personnes sans domicile fixe, résidant en collectivité, détenues, nées à l'étranger et résidant en France depuis moins de 2 ans, enfin chez celles n'ayant pas de profession à caractère sanitaire et social.

Les patients décédés représentaient 6,5% de la population (1 467/22 526). Parmi les décès sans lien avec la tuberculose (n=1 082), 73% survenaient après 64 ans et ce pourcentage était de 68% pour les décès en lien avec la tuberculose (n=385). Lorsqu'on observe dans cette population la part des décès liés à la tuberculose parmi l'ensemble des traitements achevés et des issues potentiellement défavorables, le pourcentage de ces décès décroît à partir de 2012 : 2,0% en 2008, 2,4% en 2009, 2,2% en 2010, 2,0% en 2011, 1,4% en 2012, 1,3% en 2013 et 1,4% en 2014 (chi2 de tendance : p=0,0003).

Discussion

Une surveillance améliorée

Suite aux deux publications sur les issues de traitement déclarées en France en 2008 et 2009^{10,11}, nous présentons dans cet article l'ensemble des résultats des issues de traitement depuis que celles-ci ont été mises à DO en 2007. Il s'agit de résultats importants compte tenu du grand nombre d'observations analysées sur une période de sept ans, permettant de constater de progrès dans la mise en œuvre de la surveillance des issues de traitement. Ceci est suggéré dans notre analyse par la diminution régulière du nombre de cas avec une issue de traitement non renseignée et par la diminution du nombre de départements qui n'ont pas fourni d'informations sur les issues de traitement, indiquant une meilleure déclaration des cas et peut-être un meilleur suivi. Cette amélioration pourrait s'expliquer par une plus grande sensibilisation des partenaires de cette surveillance, à travers la diffusion des données nationales^{10,11}, et à la discussion de cette problématique dans divers forums réguliers auxquels participent de nombreux acteurs de terrain (réunions biannuelles du réseau des Clat, Journée nationale Tuberculose organisée conjointement par la Direction générale de la santé, Santé publique France et le Centre national de référence des mycobactéries tous les deux ans). Bien qu'il soit nécessaire de l'avancer avec prudence, une hypothèse supplémentaire pour expliquer cette augmentation pourrait être une implication croissante des Clat dans la surveillance des issues de traitement (voir l'article de G Lailler et coll. dans ce même numéro¹⁹). Ces résultats devraient encourager les

différents acteurs de la lutte antituberculeuse à poursuivre les actions de contrôle menées chaque année.

Une meilleure prise en charge des patients

Notre analyse montre que le pourcentage de patients ayant achevé leur traitement a augmenté avec le temps. Même si cette augmentation est faible et inférieure à celle d'autres pays de l'Union européenne¹⁶, elle suggère une meilleure prise en charge de ces patients. Cette tendance concerne l'ensemble du territoire national, puisque le pourcentage de départements ayant atteint un traitement achevé supérieur à 85% a presque doublé entre 2008 et 2014 ; ce n'est cependant pas le cas lorsque l'indicateur plus récent (et plus ambitieux) de 90% défini par l'OMS est utilisé : alors, ce pourcentage reste constant. La part des décès liés à la tuberculose est passée de 2,0% en 2008 à 1,4% en 2014. Ainsi, nous assistons en France à, d'une part, la baisse régulière de l'incidence de la maladie³ et, d'autre part, à une augmentation du nombre de patients considérés comme guéris par le médecin. Il est très probable que ce dernier élément contribue à la baisse de l'incidence, puisque le but d'un traitement bien conduit est précisément de diminuer la transmission du bacille. Certains facteurs, comme une plus grande sensibilisation des cliniciens, une meilleure coordination entre les différents acteurs de la prise en charge du patient et le rôle central joué par les Clat, pourraient avoir eu un impact sur l'augmentation de la proportion de cas avec un traitement complété. Là encore, ces résultats sont encourageants et doivent conduire à poursuivre les efforts déjà entrepris.

Cependant, avec 74% de traitements achevés, les résultats de la France restent en-deçà des objectifs de l'OMS. Ce pourcentage atteignait en moyenne 78% dans les pays de l'Union européenne entre 2002 et 2011, mesuré sur les nouveaux cas pulmonaires à culture positive notifiés au Centre européen de prévention et contrôle des maladies (ECDC)¹⁶. On note cependant que les méthodes de mesure des issues de traitement peuvent varier sensiblement entre pays, cette standardisation imparfaite pouvant limiter les comparaisons internationales¹⁷. Limiter le nombre de patients perdus de vue et transférés et réduire le nombre global de décès (6,7% dans notre étude, très proche de la moyenne européenne de 6,5%¹⁶ mais qui reste supérieur au seuil de 5% considéré comme acceptable par l'OMS¹⁵) devrait permettre d'améliorer cet indicateur.

Limites de l'étude

Bien que ces résultats soient encourageants, ils doivent être interprétés avec une certaine prudence.

D'une part, environ un tiers des cas n'avait pas d'issue de traitement renseignée, et la comparaison de ce groupe avec celui dont l'issue était renseignée montre que ces deux populations diffèrent sur plusieurs caractéristiques. D'autre part, certains facteurs associés à l'issue de traitement mais non collectés dans la DO, tels que la consommation de drogues, d'alcool ou de tabac^{20,21}, l'infection par le VIH²², le diabète²³ ou les conditions de vie défavorables^{20,24}, pourraient

aussi différencier ces deux groupes et influencer sur les résultats. Ces insuffisances dans le renseignement des issues de traitement s'expliquent, entre autres facteurs, par la difficulté à retrouver les malades 12 mois après la date du début du traitement, soit du fait d'adresses incomplètes dans les fiches de déclaration initiale, soit par l'absence d'indication du médecin ayant fait la déclaration initiale de tuberculose. En outre, le médecin déclarant la tuberculose et initiant le traitement peut ne pas être celui qui va suivre le patient pendant le traitement, la déclaration initiale pouvant être faite par exemple par un interne travaillant dans un service hospitalier et ayant quitté le service à la fin du semestre.

D'autre part, les patients transférés ont été classés dans la catégorie des issues potentiellement défavorables, comme recommandé par l'OMS. Or, en France, l'organisation de la prise en charge des patients fait intervenir plusieurs interlocuteurs, la prise en charge initiale à l'hôpital pouvant être suivie par un transfert dans un autre établissement ou en médecine ambulatoire. La demande d'information sur l'issue de traitement étant faite au médecin ayant fait le diagnostic initial de tuberculose, celui-ci renseigne la catégorie « patient transféré » qui ne préjuge pas si le traitement a été achevé ou si l'issue a été potentiellement défavorable. Si on considère que certains de ces patients transférés ont en fait été guéris à la fin du traitement, ce qui est probable, le pourcentage de traitements achevés dans notre étude sous-estimerait le pourcentage réel dans cette population de malades.

À noter que la DO sous-estime le nombre réel de cas MDR en France d'environ 50% par rapport au nombre indiqué par le Centre national de référence des mycobactéries (CNR MyRMA), car les résultats de l'antibiogramme ne sont pas toujours notés dans la DO. De ce fait, certains cas de tuberculose MDR n'ont pas pu être identifiés dans notre fichier et ont donc été analysés comme des tuberculoses sensibles. Quoi qu'il en soit, ces cas *a priori* peu nombreux ont vraisemblablement été classés dans la DO comme des cas dont le traitement était initialement prévu pour une durée supérieure à 12 mois et donc exclus de notre analyse, sans conséquence sur nos principaux résultats.

Enfin, dans l'analyse de déterminants d'issues potentiellement défavorables, nous ne présentons pas de résultats d'analyse multivariée. Ce choix est dû à l'existence de nombreuses données manquantes, nécessitant une analyse en imputations multiples dont les résultats seront publiés ultérieurement. Cependant, en raison d'un effectif important et des associations très significatives retrouvées dans l'analyse univariée, nous formulons l'hypothèse que le risque que les déterminants d'issue potentiellement défavorable identifiés ne soient plus présents après analyse multivariée est très faible.

Recommandations

La réduction du nombre de patients transférés ou perdus de vue et la bonne récupération de l'information sur

l'issue de traitement chez ces patients sont deux leviers qui permettraient de mieux renseigner les issues de traitement. Il est donc nécessaire d'améliorer le recueil d'informations et de sensibiliser les professionnels de santé à cette surveillance. Une coordination plus étroite entre les différents partenaires de la surveillance, une meilleure documentation de l'adresse du patient et des échanges avec un médecin déclarant référent travaillant de façon pérenne dans un établissement hospitalier devraient favoriser une meilleure complétude des données. La télé-déclaration de la tuberculose en ligne directement par le médecin déclarant, projet actuellement en cours de développement, devrait faciliter et simplifier l'accès au dispositif de surveillance ainsi que les modalités de déclaration, simplifier le circuit entre les différents acteurs de la déclaration, réduire la charge de travail liée au remplissage des fiches par les déclarants et *in fine*, nous l'espérons, rendre ce système de surveillance plus efficace.

Par ailleurs, la surveillance des issues de traitement doit être renforcée, principalement dans les catégories de la population où le pourcentage de patients guéris est le plus faible. Nos premiers résultats comparant le risque d'issues potentiellement défavorables selon certaines caractéristiques cliniques, sociales ou démographiques fournissent des pistes pour cibler ces actions. La prise en compte de ces facteurs pourrait permettre de mieux orienter les efforts de surveillance et le suivi des patients tuberculeux. Ils devraient aider les cliniciens et professionnels de santé publique impliqués dans la prise en charge de ces patients à mieux connaître les déterminants associés à la non complétion des traitements et à adapter la prise en charge en fonction des groupes à risque. Ces données contribueront aussi à générer des hypothèses à l'origine d'études complémentaires permettant de mieux comprendre les raisons des différences observées. L'analyse multivariée en cours permettra de confirmer ces premiers résultats.

Conclusion

La surveillance des issues de traitement permet de mesurer les efforts de la lutte antituberculeuse, qui repose sur une collaboration étroite entre les différents acteurs de cette surveillance et sur leur capacité à travailler ensemble. Les données fournies dans cet article sont encourageantes et devraient inciter ces différents acteurs à poursuivre et à renforcer cette surveillance. Une meilleure connaissance des raisons de non complétion des traitements est nécessaire pour pouvoir adapter la prise en charge et anticiper son éventuel échec. Cela permettra de compléter un traitement inachevé, limitant ainsi la transmission de l'infection à d'autres personnes et le développement de résistances aux antituberculeux. L'ensemble de ces mesures, associées à la poursuite des efforts d'amélioration du dépistage des cas, contribuera à une meilleure maîtrise de la tuberculose en France. ■

Remerciements

Nous remercions les médecins et biologistes déclarants et les personnels des Clat et des ARS qui contribuent à l'amélioration de la qualité des données de surveillance de la tuberculose. Merci à Fatima Aït Belghiti (Santé publique France) pour sa contribution au processus de collecte et de validation des fichiers de données. Merci à Didier Che (Santé publique France) pour sa relecture attentive de la dernière version de ce manuscrit et à Mireille Allemand (Santé publique France) pour l'élaboration des cartes.

Références

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report, 2017. Geneva: WHO; 2017. 262 p. [Internet]. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- [2] European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: ECDC; 2017. 220 p. [Internet]. <https://ecdc.europa.eu/en/tuberculosis/surveillance-and-disease-data/annual-tb-surveillance>
- [3] Guthmann JP, Ait Belghiti F, Lévy-Bruhl D. Épidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension de l'obligation vaccinale BCG sur la tuberculose de l'enfant, 2007-2015. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;(7):116-26. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=13312
- [4] TB CARE I. International standards for tuberculosis care. 3rd edition. The Hague: TB CARE I; 2014. 92 p. http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf
- [5] Programme de lutte contre la tuberculose en France 2007-2009. Paris : Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports; 2007. 72 p. [Internet]. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/prog_tuberculose_2007_2009.pdf
- [6] World Health Organization. 44th World Health Assembly, Resolutions and Decisions. Resolution WHA44.8. Geneva; 1991. 2 p. <http://www.who.int/tb/publications/resolutions/en/>
- [7] World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines for National Programs – 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010. 160 p. [Internet]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf
- [8] World Health Organization. Implementing the end TB strategy: the essentials. Geneva: WHO; 2016. 130 p. [Internet]. http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1
- [9] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Avis relatif à la déclaration obligatoire des issues de traitement dans la tuberculose maladie. BO santé n° 2007/2 du 19/05/2006. <http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-02/bo0702.pdf>
- [10] Antoine D, Che D. Les issues de traitement des cas de tuberculose déclarés en France en 2008. *Bull Epidemiol Hebd.* 2011;(32):345-8. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=9832
- [11] Antoine D, Che D. Treatment outcome monitoring of pulmonary tuberculosis cases notified in France in 2009. *Euro Surveill.* 2013;18(12).
- [12] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis (2016 update) (WHO/HTM/TB/2016.04) . Geneva: WHO; 2016. 64 p. [Internet]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>
- [13] Organisation Mondiale de la Santé. Définitions et cadre de notification pour la tuberculose. Révision 2013

(Mise à jour décembre 2014). Genève : OMS; 2014. 48 p. [Internet]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/110724/1/9789242505344_fre.pdf

- [14] Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, Forssbohm M, Migliori GB, Schwoebel V, *et al.* Surveillance of tuberculosis in Europe. Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Respir J.* 1996;9(5):1097-104.
- [15] Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M, *et al.* Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J.* 1998;12(2):505-10.
- [16] Karo B, Hauer B, Hollo V, van der Werf MJ, Fiebig L, Haas W. Tuberculosis treatment outcome in the European Union and European Economic Area: An analysis of surveillance data from 2002-2011. *Euro Surveill.* 2015;20(49).
- [17] Van Hest R, Kodmon C, Verver S, Erkens CG, Straetmans M, Manissero D, *et al.* Tuberculosis treatment outcome monitoring in European Union countries: Systematic review. *Eur Respir J.* 2013;41(3):635-43.
- [18] Santé publique France. Dossier thématique tuberculose [Internet]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Tuberculose>
- [19] Lailier G, Comolet T, Riva E, Comboroure J. Les activités de maîtrise de la tuberculose menées par les Centres de lutte antituberculeuse. Bilan en 2016 et perspectives. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(6-7):121-4. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/6-7/2018_6-7_4.html
- [20] Diel R, Niemann S. Outcome of tuberculosis treatment in Hamburg: a survey, 1997-2001. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(2):124-31.
- [21] Masjedi MR, Hosseini M, Aryanpur M, Mortaz E, Tabarsi P, Soori H, *et al.* The effects of smoking on treatment outcome in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(3):351-6.
- [22] Karo B, Krause G, Hollo V, van der Werf MJ, Castell S, Hamouda O, *et al.* Impact of HIV infection on treatment outcome of tuberculosis in Europe. *AIDS.* 2016;30(7):1089-98.
- [23] Jimenez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sanchez G, Bobadilla-Del-Valle M, *et al.* Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax.* 2013;68(3):214-20.
- [24] Cegolon L, Maguire H, Mastrangelo G, Carless J, Kruijshaar ME, Verlander NQ. Predictors of failure to complete tuberculosis treatment in London, 2003-2006. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(11):1411-7.

Citer cet article

Guthmann JP, Antoine D, Lévy-Bruhl D. Les issues de traitement des tuberculoses sensibles déclarées en France, 2008-2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(6-7):95-104. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/6-7/2018_6-7_1.html