

# Évaluation de la qualité d'un réseau de surveillance de la tuberculose résistante en Ile-de-France en 2001-2002 (réseau Azay-mycobactéries)

Emmanuelle Guerrin-Tran<sup>1</sup>, Jean-Michel Thiolet<sup>2</sup>, Cyril Rousseau<sup>3</sup>, Sabine Henry<sup>2</sup>, Christine Poirier<sup>4</sup>, Didier Che<sup>5</sup>  
Juan-Manuel Vinas<sup>6</sup>, Vincent Jarlier<sup>1</sup>, Jérôme Robert (jrobert@chups.jussieu.fr)<sup>1</sup>  
et les membres du réseau Azay-mycobactéries<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Centre national de référence de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, Université Pierre et Marie Curie-Paris6, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris <sup>2</sup>Direction départementale de l'action sanitaire et sociale de Paris

<sup>3</sup>Direction départementale de l'action sanitaire et sociale du Val-de-Marne, Créteil <sup>4</sup>Conseil général du Val-de-Marne, Créteil

<sup>5</sup>Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice <sup>6</sup>Direction départementale de l'action sanitaire et sociale des Hauts-de-Seine, Nanterre

<sup>7</sup>Voir liste en fin d'article

## INTRODUCTION

La surveillance de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux en France est effectuée depuis 1995 par un groupe de microbiologistes d'hôpitaux universitaires, le groupe Azay-mycobactéries (Azay) en collaboration avec le Centre national de référence de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-RMA). Pour chaque cas à culture positive (C+), les informations recommandées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sont recueillies par les microbiologistes : âge, sexe, pays de naissance, co-infection par le VIH, localisation tuberculeuse, traitement antituberculeux antérieur, résultat de l'examen microscopique et résultats des épreuves de sensibilité aux antituberculeux [1]. Ces données sont transmises après analyse à EuroTB, programme européen de surveillance de la tuberculose, et à l'OMS [2]. L'objectif du réseau Azay-mycobactéries est de décrire la prévalence de la résistance de *M. tuberculosis* aux antituberculeux de première ligne chez les nouveaux cas (« résistance primaire ») et les cas déjà traités (« résistance secondaire ») [1]. Le réseau s'appuie sur des microbiologistes volontaires car les données ne sont pas recueillies en routine par la plupart des laboratoires de microbiologie. En 2002, le réseau couvrait 18 régions de France métropolitaine.

L'objectif du travail est d'évaluer la qualité des données recueillies par le système volontaire de surveillance du réseau Azay-mycobactéries, en dehors des données sur la résistance qui sont évaluées par les contrôles de qualité des antibiogrammes, en le comparant à la référence représentée par le système des maladies à déclaration obligatoire (DO) [3]. Cette analyse rétrospective a été menée en 2003-2004 avec le CNR-RMA, les médecins responsables de la gestion des DO dans trois Directions départementales des affaires sanitaires et Sociales (Ddass) d'Ile-de-France, un médecin responsable de la lutte antituberculeuse, le groupe Azay-mycobactéries et l'Institut de veille sanitaire (InVS).

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

### Population

Pour des raisons de faisabilité, l'évaluation du système a été faite sur les cas de tuberculose d'Ile-de-France de 2001 et 2002. Ce choix est renforcé par le fait qu'en 2001, l'Ile-de-France représentait 47 % des cas de tuberculose déclarés dans le cadre de la DO [3], 41 % des cas surveillés par le réseau Azay et 46 % des cas de tuberculose C+ identifiés par le réseau du CNR-RMA dans le cadre de la surveillance de la tuberculose multirésistante [4].

Tous les malades ayant eu une tuberculose C+ diagnostiquée en 2001 et 2002 dans les 8 laboratoires Azay d'Ile-de-France, c'est-à-dire dans cinq CHU parisiens (Bichat-Claude-Bernard, Pitié-Salpêtrière, Saint-Antoine, Saint-Louis et l'Hôtel-Dieu), deux du Val-de-Marne (Henri-Mondor, Paul-Brousse) et un des Hauts-de-Seine (Antoine-Béclère) ont été inclus dans l'étude.

### Données

La première étape a consisté à identifier les malades ayant eu une tuberculose C+ en 2001 et 2002 dans les huit laboratoires et l'ensemble des fiches de DO provenant des huit hôpitaux. Le nom de l'hôpital déclarant, l'initiale du nom et du prénom, le sexe, et l'âge des malades ont été utilisés afin de croiser une à une les « données Azay » et les « données DO ». Une liste nominative des

malades a été établie sur papier par chaque laboratoire, ce qui a permis d'identifier le département de domicile des malades et de relever ceux qui résidaient à Paris, dans le Val-de-Marne ou dans les Hauts-de-Seine et qui donc auraient dû faire l'objet d'une déclaration dans les trois Ddass.

Les données de la base informatisée de l'InVS étant anonyme [5], nous avons consulté les données sources, c'est-à-dire les fiches « papier » de DO adressées par les médecins. Toutes les fiches provenant des huit hôpitaux participants ont été retenues.

Cette étude a obtenu l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

### Analyse

La méthode capture-recapture a été utilisée pour étudier la sensibilité du réseau Azay [6]. Les caractéristiques des patients « Azay » et « DO » ont été comparées à l'aide du logiciel Epi info pour les années retenues grâce au test du Chi-2 et au test de Mann-Whitney. Le coefficient Kappa a été utilisé pour évaluer la concordance des données recueillies pour chaque patient par les deux systèmes.

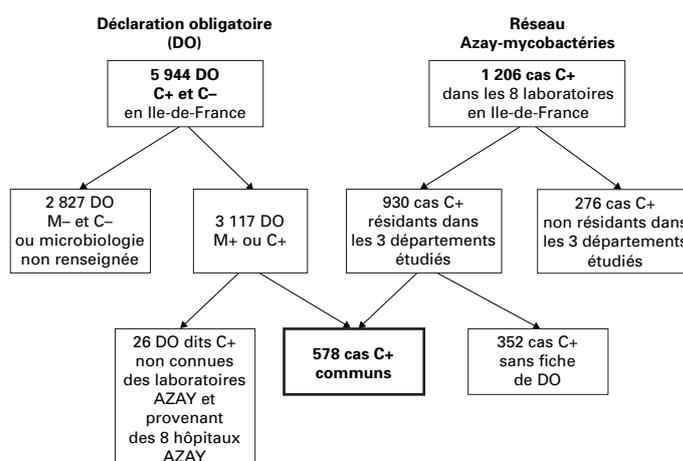
## RÉSULTATS

### Caractéristiques de l'ensemble des patients

En 2001 et 2002, 5 944 patients ont fait l'objet d'une DO aux Ddass d'Ile-de-France toutes formes de tuberculose confondues et le réseau Azay a recueilli des informations sur 1 206 patients C+ (figure 1).

Figure 1

**Tuberculose en Ile-de-France, 2001-2002, dans les deux systèmes de surveillance : déclaration obligatoire et réseau Azay-mycobactéries (C+ ou C- : culture positive ou négative ; M+ ou M- : examen microscopique positif ou négatif)**



L'exhaustivité du recueil des informations sur la sérologie VIH, les antécédents de traitement, le pays de naissance et la microbiologie était meilleure dans Azay que dans la DO.

Dans le groupe Azay, la proportion de patients nés à l'étranger (70 %) était un peu plus élevée que dans l'ensemble du groupe DO d'Ile-de-France (49 % ; p<0,01). Il en était de même pour la co-infection par le VIH (17 % vs 8 % ; p<0,01) et la localisation

pulmonaire (81 % vs 69 %;  $p < 0,01$ ). Il n'y avait pas de différence sur les antécédents de traitement entre les deux bases de données.

Si on comparait les 1 206 cas Azay de tuberculose C+ au sous-ensemble des cas de la DO pour lesquels il y avait au moins une confirmation microbiologique de la tuberculose (microscopie positive ou C+), soit 3 117 des 5 944 cas (52 %), les conclusions étaient similaires à l'exception de la proportion de patients VIH+ qui n'était plus différente entre les deux groupes.

### Caractéristiques des cas de tuberculose à culture positive

#### Sensibilité du réseau Azay-mycobactéries

Sur les 1 206 patients Azay C+ diagnostiqués, 930 (77,1 %) habitaient dans les trois départements étudiés (figure 1).

Seulement 578 (62,2 %) de ces 930 cas avaient été déclarés (pas de fiche de DO pour les 352 cas restants). En revanche, 26 cas C+ sur un total de 240 autres tuberculeux non connus de Azay avaient été déclarés à une de ces trois Ddass par les huit hôpitaux (tableau 1). Le nombre de cas de tuberculose C+ non identifiés par aucun des deux systèmes a été estimé à 16 par la méthode capture-recapture [ $352 \times 26 / (578 + 1)$ ]. Le nombre total de tuberculose C+ a été estimé par la même méthode à 972 ( $930 + 26 + 16$ ) pour les huit hôpitaux, soit une sensibilité du réseau Azay de 95,7 % ( $930 / 972$ ). Toutefois, après vérification, aucune trace de prélèvement C+ n'a été retrouvée dans les huit hôpitaux pour les 26 cas "C+" déclarés au Ddass mais inconnus de Azay. Ceci pourrait être dû à un transfert dans un des huit hôpitaux de malades pour lesquels le diagnostic avait déjà été fait ailleurs. La sensibilité du réseau Azay-mycobactéries pourrait donc être supérieure à 95,7%.

Fait important, les données concernant les antécédents de traitement et le VIH étaient plus souvent manquantes dans Azay pour les 352 cas sans DO (12,5 % et 21,9 %) que pour les 578 cas avec DO (9,8 %,  $p = 0,04$  ; 12,3 %,  $p < 0,001$  respectivement). Les patients déclarés étaient plus souvent à examen microscopique positif que ceux non déclarés (57,7 % vs 36,3 % ;  $p < 0,001$ ).

Tableau 1

#### Analyse par capture-recapture des cas de tuberculose à culture positive diagnostiqués dans les huit CHU d'Ile-de-France du réseau Azay-mycobactéries en 2001-2002

Système de surveillance	Azay		Total	
	oui	non		
Déclaration obligatoire	oui	578	26	604
	non	352	16*	368
<b>Total</b>		<b>930</b>	<b>42</b>	<b>972</b>

\* calculé selon la méthode de capture-recapture

#### Concordance des données entre les deux systèmes

La comparaison des données recueillies pour les 578 cas communs aux deux systèmes montre que, par rapport à Azay, la fiche DO était moins souvent renseignée pour le sexe (98,3 % vs 100 % ;  $p < 0,001$ ), le statut VIH (65,9 % vs 87,7 % ;  $p < 0,001$ ), les résultats de l'examen microscopique (95,1 % vs 99,0 % ;  $p < 0,001$ ) et les résultats de la culture (30,8 % vs 100 % ;  $p < 0,001$ ). En revanche, les informations sur les antécédents de traitement manquaient un peu plus souvent dans Azay (13,3 %) que dans la DO (7,3 % ;  $p < 0,001$ ).

Pour les cas dont la donnée était renseignée, les caractéristiques générales de la population Azay et de la DO étaient similaires pour la majorité des variables (tableau 2), à l'exception des formes pulmonaires de la tuberculose qui étaient un peu plus fréquentes selon Azay que selon la DO (83,7 % vs 77,5 % ;  $p < 0,01$ ).

La concordance entre les deux systèmes était excellente pour la majorité des variables étudiées quand elles étaient renseignées (kappa entre 0,79 et 0,97). En revanche, la concordance des données sur la localisation de la maladie était moyenne ( $k = 0,52$ ) (tableau 3).

Tableau 2

#### Caractéristiques des 578 cas communs de tuberculose à culture positive selon le système de surveillance, déclaration obligatoire et réseau Azay-mycobactéries, (% parmi les cas renseignés), Ile-de-France, 2001-2002

Variabes	Réseau Azay-mycobactéries	Déclaration obligatoire	P
Sexe masculin	72,7 %	72,2 %	0,86
Age médian (ans)	37,0	37,0	-
Nés en France	24,6 %	22,4 %	0,52
Localisation pulmonaire *	83,7 %	77,5 %	<0,01
Antécédent de traitement	9,8 %	9,7 %	0,97
Statut VIH positif (sur total)	15,7 %	14,9 %	0,68
Examen microscopique positif	57,7 %	56,4 %	0,81

\* isolée et associée

Tableau 3

#### Coefficient Kappa et concordance des données pour les 578 cas connus des deux systèmes de surveillance, déclaration obligatoire et réseau Azay-mycobactéries, pour les principales variables étudiées, Ile-de-France, 2001-2002

Variables	Ensemble des patients		Patients avec données renseignées	
	Kappa	Concordance	Kappa	Concordance
Sexe	0,84	Excellente	0,88	Excellente
Nés à l'étranger/nés en France	0,62	Bonne	0,85	Excellente
Statut VIH	0,48	Moyenne	0,97	Excellente
Localisation de la maladie	0,52	Moyenne	0,52	Moyenne
Résultat de la microscopie	0,70	Bonne	0,79	Bonne
Antécédent de traitement	0,41	Moyenne	0,86	Excellente

## DISCUSSION

L'évaluation du réseau Azay-mycobactéries en Ile-de-France a montré que :

- quelques différences existent entre les caractéristiques des populations surveillées par Azay-mycobactéries et la DO ;
- la concordance des données est très satisfaisante pour les cas communs aux deux systèmes, à l'exception des données sur la localisation de la tuberculose qui ne joue pas de rôle majeur dans l'analyse des statistiques de résistance ;
- la sensibilité (exhaustivité) est très bonne dans le réseau Azay-mycobactéries.

L'objectif du réseau Azay-mycobactéries est de fournir des données de qualité concernant la résistance aux antituberculeux en France. La bonne sensibilité du réseau (>96 %) pour les cas à culture positive et la bonne concordance des données recueillies par les deux systèmes de surveillance plaident en faveur d'une bonne qualité du réseau Azay-mycobactéries et des données qu'il recueille. Les différences observées entre les caractéristiques des populations surveillées par les deux systèmes peuvent toutefois suggérer que la représentativité du réseau Azay-mycobactéries n'est pas parfaite en prenant la DO comme référence. Le fait que les données manquantes soient plus fréquentes dans la DO que dans Azay et que le taux de DO soit peu satisfaisant rend toutefois ces comparaisons hasardeuses. Par ailleurs, l'échantillon de population surveillée par Azay ne peut pas être représentatif de l'ensemble de la population des tuberculeux de France recueillis dans le cadre de

la DO. En effet, les deux systèmes n'utilisent pas la même définition d'un cas : tous les cas de tuberculose doivent être C+ pour Azay, alors que la DO inclut aussi les cas avec culture négative (environ 1/3 des cas de tuberculose dans les pays industrialisés). Certaines autres caractéristiques du réseau Azay-Mycobactéries peuvent expliquer les différences :

- le réseau Azay-mycobactéries ne comprend pas d'hôpital pédiatrique. Ceci peut expliquer que l'âge moyen des malades y soit plus élevé que dans la DO. Afin de mieux couvrir cette population, un hôpital pédiatrique (hôpital Trousseau, Paris) a rejoint le réseau Azay-mycobactéries en 2003 ;

- la Seine-Saint-Denis, département fortement touché par la tuberculose [7], n'est pas représentée au sein du réseau. Cette répartition géographique du réseau en Ile-de-France a été améliorée par l'intégration du CHU de Bobigny en 2003.

Finalement, il pourrait exister un biais lié à la notification aux Ddass. En effet, les caractéristiques des malades notifiés sont un peu différentes de celles des malades non notifiés, tout au moins concernant les cas C+. Par ailleurs, ce travail a mis en évidence une sous-déclaration notable de la tuberculose à culture positive dans les hôpitaux participants. Il est probable qu'il en soit de même pour les cas à culture négative. Il est donc utile de rappeler l'importance de l'exhaustivité de la notification aux autorités sanitaires ainsi que de la qualité des informations envoyées dans le cadre de la DO, celles-ci étant utilisées pour l'analyse épidémiologique de la tuberculose en France. Un rappel a été fait dans ce sens aux hôpitaux participants à Azay-mycobactéries et l'Assistance publique des hôpitaux de Paris a mis en place dans chacun des hôpitaux un « référent tuberculose » chargé de veiller à la notification des cas.

Au total et comme attendu, les caractéristiques de la population surveillée par le réseau Azay-mycobactéries sont un peu différentes de celles de la DO. La très bonne sensibilité du

réseau, la qualité des données qui y sont recueillies et l'interprétation des taux de résistance aux antibiotiques (après stratification selon les antécédents de traitement et le pays de naissance) des patients sont en faveur d'une bonne validité des données sur la résistance aux antituberculeux, ainsi que sur les conclusions tirées des résultats.

#### **Membres du groupe Azay-mycobactéries ayant participé à l'étude**

S. Coignard (Paris, Hôtel-Dieu), MF David (Villejuif), L. Deforges (Créteil), J.L. Herrmann (Paris, Saint-Louis), V. Lalande (Paris, Saint-Antoine), L. Lebrun (Clamart), C. Pierre et R. Ruimy (Paris, Bichat-Claude-Bernard), C. Truffot-Pernot (Paris, Pitié-Salpêtrière).

#### **RÉFÉRENCES**

- [1] 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 2000; 4:665-72.
- [2] World Health Organization, Global tuberculosis control. WHO Report 2003. In: World Health Organization, ed. WHO/CDS/TB/2003. 316, 2003. <http://www.who.int/gtb/publications/globrep/contents.html>.
- [3] Cailhol J, Che D, Campese C, Decludt B. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2001. Bull Epid Hebd 2003; (10-11):54-7.
- [4] Robert J, Veziris N, Truffot-Pernot C, Grigorescu C, Jarlier V. La tuberculose multirésistante en France : prévalence et prise en charge. Bull Epid Hebd 2005; (17-18):78-80.
- [5] Circulaire DGS/SD5C/SD6A n°2003-60 du 10 février 2003. Nouveau dispositif de notification anonymisée des maladies infectieuses à déclaration obligatoire. Bull Epid Hebd 2003; 12-13:69-76.
- [6] Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. Epidemiol Rev 1995; 17:243-64.
- [7] Che D, Cailhol J, Campese C, Decludt B. Situation épidémiologique de la tuberculose en Ile-de-France en 2001. Rev Mal Resp 2004; 21:272-8.

## **COURS IDEA 2006**

**XXIIIe Cours international d'épidémiologie appliquée  
23 octobre au 11 novembre 2006, centre Pierre Coulon, Vichy (Allier)**

**Date limite de candidature : 10 juin 2006**

Le cours IDEA a pour objectif de permettre à des professionnels de santé publique d'utiliser les méthodes de l'épidémiologie d'intervention dans leur pratique quotidienne. Il est organisé grâce à un partenariat réunissant l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'École nationale de la santé publique (ENSP). Il s'adresse en priorité aux professionnels de santé publique, médecins, vétérinaires, pharmaciens, ingénieurs sanitaires, infirmiers, etc, dont l'activité est orientée vers la pratique de l'épidémiologie.

Plus concrètement, le cours IDEA est organisé autour des axes de travail suivants :

- utiliser les principes et méthodes de base en statistique, épidémiologie descriptive et analytique, surveillance.
- réaliser une enquête de Santé Publique : élaboration du plan d'analyse, réalisation d'un questionnaire, collecte et analyse des données, présentation des résultats.
- mettre en oeuvre les conduites pratiques adaptées à certaines situations : investigation d'épidémies, surveillance épidémiologique, enquêtes en population, etc.
- communiquer de façon adéquate des informations épidémiologiques à tous les partenaires de santé publique.

#### **Inscriptions**

Informations et formulaires d'inscription disponibles sur le site de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr>  
ou de l'ENSP : <http://www.ensp.fr>

Contact : **Xavier Martiniault - Tél. : 02 99 02 27 49 / Fax : 02 99 02 26 26 - e-mail : [idea@ensp.fr](mailto:idea@ensp.fr)**

Droits d'inscription : **3 500 €**