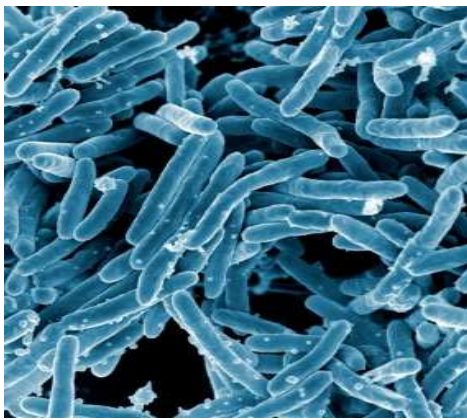


Surveillance de la tuberculose en Pays de la Loire 2005-2016

Ronan Ollivier, Bruno Hubert. Santé publique France – Cire des Pays de la Loire.



Mycobacterium tuberculosis- credit: NIH-NIAID (CC-BY)

- Page 4 | Déclarations obligatoires de tuberculose maladie |
- Page 6 | Tuberculoses maladie et infections latentes des enfants de moins de 15 ans |
- Page 7 | Issues de traitement |

RESUME

Ce bulletin présente un bilan de la surveillance des tuberculoses en Pays de la Loire de 2005 à 2016 basée sur l'analyse des déclarations obligatoires par Santé publique France. Il fait suite à un précédent bilan paru en 2013 portant sur la période 2001-2011 [1]. Les tendances observées dans ce précédent document ont été retrouvées dans ce nouvel état des lieux.

Le taux de déclaration de tuberculose maladie a été estimé à 5,7 / 100 000 habitants en Pays de la Loire en 2015 équivalant à celui de plusieurs régions françaises et légèrement inférieur à celui retrouvé au niveau national (7,1 / 100 000 habitants) [2]. Il existait une disparité entre la Loire-Atlantique (7,0 / 100 000 habitants) et les quatre autres départements (4,3 / 100 000 habitants) en 2015. Les personnes nées à l'étranger représentaient 47% des cas en 2015 et 51% des cas en 2016 avec des taux relativement élevés par rapport au reste de la France [2]. Il s'agissait en majorité de tuberculoses pulmonaires (77%) contagieuses dans trois quarts des cas.

Depuis 2008, l'information sur le suivi de traitement à 12 mois après diagnostic de la maladie s'est améliorée en Pays de La Loire passant de 70% en 2008 à plus

de 90% en 2015. Entre 2010 et 2014 la proportion de suivi de traitement était de 77 %, chiffre supérieur à celui de la France métropolitaine hors Ile de France sur la même période qui était de 65 % [3].

La proportion de traitements achevés chez les patients ayant une tuberculose pulmonaire contagieuse était de 74 % entre 2008 et 2014, et atteignait 82 % en 2015. Ce dernier chiffre était légèrement inférieur à l'objectif fixé par l'OMS dans la stratégie pour faire halte à la tuberculose avant 2016 qui était de 85 %. Depuis 2016, la nouvelle stratégie visant à mettre fin à la tuberculose, a relevé l'objectif à 90 %.

De façon plus générale, un des problèmes posés par la tuberculose dans les pays à haut revenu mais aussi à moyen ou bas revenu, réside dans les défauts de diagnostic ou d'accès au traitement de certains patients. Pour pallier à ces manques, différentes méthodes basées sur le suivi des patients ont souligné les nécessités d'éviter les interruptions dans le parcours de soins et de promouvoir un système de santé centré sur le patient accessible à tous [4].

I. Introduction

La tuberculose reste l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde. Elle est très présente en Afrique et dans les pays du sud-est asiatique touchant souvent des adultes jeunes en âge de travailler. L'infection par le VIH favorise le développement de la maladie. L'OMS envisage de mettre un terme à l'épidémie de tuberculose à l'horizon 2035 [5].

La bactérie à l'origine de la maladie est une mycobactérie. *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (BK). Elle est isolée chez la majorité des cas. C'est alors une infection à transmission interhumaine se propageant par voie aérienne par l'intermédiaire d'aérosols de BK produits à l'occasion de toux, d'éternuements ou de prises de parole. On estime qu'un patient infecté non-traité peut contaminer 10 à 15 autres personnes au cours d'une année. D'autres espèces de mycobactéries dont le réservoir est animal peuvent aussi provoquer des tuberculoses

chez l'homme. L'infection latente ou primo-infection par le BK n'est pas synonyme de maladie. La bactérie reste dans l'organisme quiescente ou dormante durant plusieurs années (tuberculose latente). Elle peut se réactiver lors d'affections ou d'évènements intercurrents mettant en jeu le système immunitaire : contamination par le VIH, malnutrition, diabète etc. On parle alors de tuberculose maladie. On distingue des formes pulmonaires (TBP) à l'origine de la diffusion de la maladie et des formes extra-pulmonaires (TBEP) affectant différents organes (os, reins, intestin, système nerveux ...)

Ce bulletin a pour objectifs de présenter d'une part l'évolution de la maladie dans les Pays de la Loire entre 2005 et 2016 et d'autre part la progression des indicateurs sur les issues de traitements antituberculeux entre 2008 et 2015.

II. Méthodes

A. Organisation de la surveillance

La France reste un pays à faible endémie. La tuberculose maladie y fait l'objet d'une déclaration depuis 1964. Les médecins et biologistes adressent leurs notifications à l'agence régionale de la santé (ARS) qui les valident et les saisissent dans un logiciel spécifique : BK4. Les données sont ensuite transmises sous forme d'un fichier annuel anonymisé à Santé publique France. Des échanges ont lieu entre l'ARS et les centres de lutte anti-tuberculeux (CLAT) au niveau départemental pour compléter les informations de la notification initiale de la tuberculose et mettre en œuvre la recherche de cas contact, et celle des issues de traitement, à déclaration obligatoire depuis 2007, effectuée 12 mois après la mise en route du traitement initial ou à défaut de la date du diagnostic. . Outre la déclaration de la tuberculose maladie chez les adultes, les infections tuberculeuses latentes (ITL) de l'enfant de moins de 15 ans sont aussi à déclaration obligatoire depuis 2003. Santé publique France développe actuellement un projet visant à dématérialiser le circuit de déclaration obligatoire de la tuberculose, projet dit « e-DO tuberculose ». Ce projet s'intègre dans un projet plus vaste visant à dématérialiser le circuit de déclaration de l'ensemble des MDO afin de disposer d'un portail unique de télé-déclaration des MDO pour les professionnels de santé.

B. Sources de données

Les données de déclaration obligatoire provenaient du fichier des cas de tuberculose déclarés de 2001 à 2015 mis à disposition des Cire par le département des maladies infectieuses (DMI) de Santé publique France

dont la mise à jour datait du 10 novembre 2016 (SpF-données nationales consolidées (DNC)). La période allant de 2005 à 2015 a été extraite et transférée dans un format Stata (version 14, Statacorp®, College Station, Texas, États-Unis). Les données de déclaration 2016, non disponibles au niveau national, ont été extraites du logiciel BK Windows® (version 4) installé à l'ARS des Pays de la Loire et ajoutées au jeu de données 2005-2015 (SpF : données régionales non consolidées (DRnC)).

Les données d'infection tuberculeuse latente (ITL) chez les enfants de moins de 15 ans ont été obtenues à partir du fichier consolidé des DO d'ITL (SpF-DNC), de 2003 à 2015 fourni par le DMI auxquelles ont été ajoutées les données régionales 2016 non consolidées. La période d'étude allait de 2005 à 2016.

Les issues de traitement provenaient de données régionales non consolidées (SpF-DRnC) pour une période allant de 2008 à 2015. Elles ont été comparées aux données agrégées consolidées fournies par la DMI de Santé publique France sur les issues de traitement sur la période 2010-2014 pour l'ensemble de la France.

Les données de population pour le calcul des taux de déclaration correspondaient aux estimations annuelles de l'Institut national des statistiques et des études économiques (Insee). Pour Mayotte, les données de population utilisées sont issues du recensement de 2012.

Pour les taux par lieu de naissance ou par nationalité, ce sont les données des enquêtes de recensement qui ont été utilisées. La dernière enquête porte sur 2012. SpFrance a fait une demande spécifique à l'INSEE pour extraire ces données.

La population des personnes sans domicile fixe provenait d'un recensement Insee 2012 prenant en

compte les habitations mobiles, les marinières et les sans-abri [6].

C. Définition de cas

1. Tuberculose maladie

Les cas de tuberculose maladie à déclarer comprennent les cas avec des signes cliniques ou radiologiques compatibles avec une tuberculose s'accompagnant d'une décision de traitement antituberculeux standard (cas probables), que ces cas soient ou non confirmés par la mise en évidence d'une mycobactérie du complexe tuberculosis à la culture (ex. : *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*).

Conformément aux définitions européennes en matière de surveillance de la tuberculose, les formes pulmonaires comprennent les atteintes du parenchyme pulmonaire, de l'arbre trachéo-bronchique et du larynx. Les atteintes des ganglions intra-thoraciques hilaires ou pleurales sont considérées comme des formes extra-pulmonaires.

2. Infection tuberculeuse latente (ITL)

Elles sont définies par une intradermo réaction (IDR) à 5 unités positive sans autres signes cliniques ou paracliniques. La positivité correspond à une induration de plus de 15 mm en cas d'antécédents de BCG. Si il n'y pas d'antécédents de BCG, la positivité correspond à une induration de plus de 10 mm ou une augmentation de l'induration de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de deux ans.

3. Issues de traitement

Les cas pris en compte comportaient une information sur les issues de traitement. Étaient exclus les cas qui s'avéraient ne pas être des tuberculoses (infection tuberculeuse latente, mycobactéries atypique, cancer...), les cas diagnostiqués post-mortem et les cas identifiés dans la DO comme présentant une multirésistance aux antibiotiques (MDR : résistance associée à l'isoniazide et à la Rifampicine).

Pour qualifier l'issue du traitement du patient on estime qu'un traitement est achevé quand le patient a pris au moins 80% d'un traitement antituberculeux complet et est considéré comme guéri par le médecin dans les 12 mois ayant suivi le début du traitement.

L'information sur les issues de traitement à 12 mois se décomposait en six variables : traitement achevé,

décès pendant le traitement, traitement arrêté non repris, toujours en traitement à 12 mois, transfert, perdu de vue.

D. Analyse

1. Analyse globale

L'analyse des données a été réalisée sous Stata (version 14, Statacorp®, College Station, Texas, États-Unis). Les taux par région et par département ont été standardisés par classe d'âge de 5 ans et par le sexe. Sinon il s'agissait de taux bruts exprimés pour 100 000 personnes.

2. Souches multi-résistantes (MDR)

L'information sur la résistance des souches à la rifampicine et à l'isoniazide est notée dans la DO de tuberculose maladie. Sa cohérence avec l'existence d'un prélèvement respiratoire avec culture positive a été vérifiée au cours de l'analyse. Si les souches MDR sont signalées par les laboratoires le suivi des MDR est en fait réalisé par le CNR MyRMA (<http://cnrmyctb.free.fr/>).

Les cas avec souche MDR ont fait l'objet d'une analyse de risque en fonction de l'existence d'un traitement antituberculeux dans les antécédents et le lieu de naissance sur un modèle utilisant une régression de Poisson.

3. Issues de traitement

La proportion de traitement achevé a été comparé à l'objectif fixé par l'OMS dans la stratégie « Halte à la tuberculose » qui était à 85%. Toutefois, cet objectif a été relevé à 90% en 2015 dans la stratégie pour mettre fin à la tuberculose. Il est entendu que ce pourcentage concerne les tuberculoses contagieuses (présence de bacilles acido-alcool résistants (BAAR) à l'examen direct) [5].

Les facteurs de traitement inachevé ont fait l'objet d'une analyse multivariée basée sur une régression de Poisson dont les variables explicatives étaient l'âge inférieur ou non à 65 ans, le sexe, l'existence ou non de BAAR à la microscopie des prélèvements respiratoires, le lieu de naissance en France ou à l'étranger, le fait d'être ou non sans domicile fixe au moment de la déclaration, le fait de résider en prison au moment de la déclaration et l'existence d'antécédents de prise d'antituberculeux. Ce modèle a été appliqué aux DO de tuberculose pulmonaire avec BAAR positif ou culture positive sur prélèvement respiratoire. Les données ont été regroupées en cluster par département.

III. Résultats

A. Déclarations obligatoires de tuberculose maladie

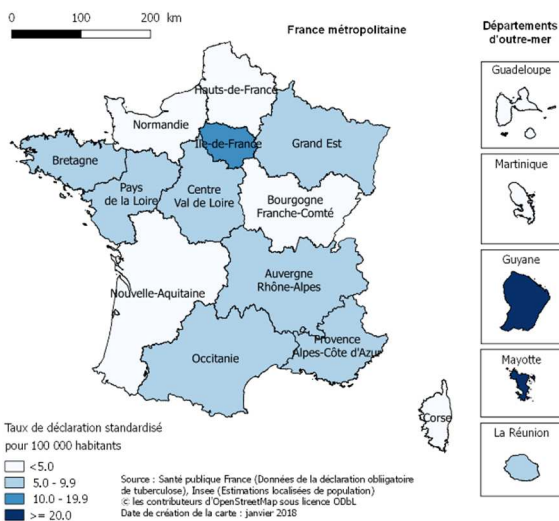
1. Taux de déclaration de tuberculose maladie en Pays de la Loire

Le taux de déclaration des tuberculoses maladie standardisé sur la structure de la population française a été estimé à 5,7 / 100 000 habitants en 2015. D'autres régions avaient un taux comparable situé entre 5 et 10 /100 000 habitants notamment la Bretagne, la Normandie, le Grand-Est, l'Auvergne-Rhône-Alpes, la Provence-Alpes-Côte d'Azur, l'Occitanie, le Centre-Val de Loire et l'île de la Réunion (Figure 1).

Depuis 2005, ce taux est resté relativement stable se situant entre 5,7 et 6,2. Comparativement le taux au niveau de l'ensemble des autres régions de la France métropolitaine hors Ile-de-France a eu tendance à diminuer se situant au-dessus de 6 avant les années 2010 pour descendre jusqu'à un taux de 5,4 en 2014 et 5,3 en 2015 en dessous de celui des Pays de la Loire. Le taux de déclaration en Ile-de-France restait élevé mais a aussi eu tendance à diminuer entre 2005 (18,8 / 100 000 habitants) à 14,5/100 000 habitants en 2015.

Au sein des Pays de la Loire, les taux de déclaration variaient selon les départements. La Loire-Atlantique a eu des taux de déclaration annuels autour de 7,5 pour 100 000 habitants, tandis que les quatre autres départements présentaient un taux moyen autour de 5,0 pour 100 000 habitants. Le nombre de cas déclarés en Loire-Atlantique représentaient un peu moins de la moitié (48%) des cas déclarés en Pays de la Loire entre 2005 et 2016 (Tableau 1).

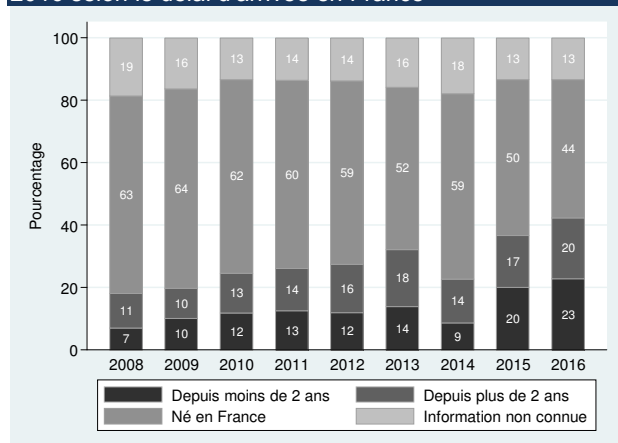
Figure 1 : Taux standardisés de déclaration des tuberculoses maladie en France en 2015



2. Caractéristiques démographiques

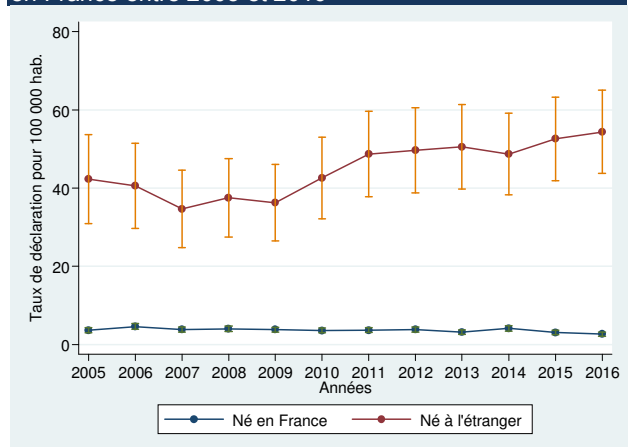
Entre 2005 et 2015, 59% d'hommes ont été touchés par la maladie quel que soit le lieu de naissance. En 2016 cette proportion était à 63 %. La classe d'âge entre 25 et 44 ans était la plus affectée et comportait une forte proportion de personnes nées à l'étranger. En 2015 et 2016, la proportion de personnes arrivées en France depuis moins de deux ans dépassait 20% des cas déclarés (Figure 2). Par ailleurs, en rapportant le nombre de déclarations à la population le taux de déclaration a augmenté chez les personnes nées à l'étranger entre 2009 et 2016 (Figure 3). Cette hausse concernait plus particulièrement les personnes nées en Afrique sub-Saharienne ou dans des pays européens hors Union européenne.

Figure 2 : Evolution de la répartition des déclarations de tuberculose maladie en Pays de la Loire entre 2008 et 2016 selon le délai d'arrivée en France



Sources : 2005 à 2015 : SpF-DNC, 2016 : SpF-DRnC

Figure 3 : Taux de déclaration de tuberculose maladie en Pays de Loire selon le lieu de naissance à l'étranger ou en France entre 2005 et 2016



Sources : 2005 à 2015 : SpF-DNC, 2016 : SpF-DRnC

3. Circonstances du diagnostic

Les déclarations ont été réalisées en majorité par des médecins hospitaliers (76%). Les autres professionnels de santé à l'origine des déclarations étaient les pneumologues libéraux (12%) et les médecins des centres de lutte antituberculeux (5%). Dans 60% des cas les patients avaient un recours spontané au système de soins tandis que 6% des cas ont été déclarés dans le cadre de dépistage autour d'un cas.

La proportion de personnes sans domicile fixe parmi les DO était de 3% entre 2005 et 2016 en Pays de la Loire avec 11% de données manquantes. Cela représentait 78 cas sur 2508 déclarations. La majorité des cas

(70 %) avaient été déclarés en Loire-Atlantique. En moyenne il y a eu 8 déclarations par an pour des patients sans domicile fixe en notant que ce nombre a augmenté entre 2007 et 2010 passant de 2 à 10.

Douze pourcents des cas (312 / 2508) vivaient en collectivité au cours de cette même période avec 10% de données manquantes. En Mayenne, la proportion des cas vivant en EHPAD (55 % soit 16/29) était plus élevée en comparaison aux autres départements (24 %), ($p < 0,001$). Par ailleurs, 27 cas ont été notifiés pour des patients séjournant en établissement pénitentiaire dont six cas en 2016.

Tableau 1 : Nombre de cas déclarés, proportion et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000) selon les principales caractéristiques, Pays de la Loire, périodes 2005 à 2015 et 2016 (n=2 508)

Caractéristiques	Période 2005-2015† (11 ans)			Année 2016‡		
	Nombre de cas	Proportion** (%)	Taux pour 100 000	Nombre de cas	Proportion** (%)	Taux pour 100 000
total (n=2 508*)	2298	100%	5.9	210	100%	5.6
Sexe (n=2 502)						
Masculin	1346	59%	7	131	63%	7.2
Féminin	947	41%	4.7	78	37%	4.1
Classe d'âge (n=2 508)						
Moins de 5 ans	55	2%	2.2	8	4%	3.6
5-14 ans	51	2%	1	10	5%	2
15-24 ans	261	11%	5.5	37	18%	8.5
25-44 ans	784	34%	7.8	74	35%	8.2
45-64 ans	492	21%	4.9	40	19%	4.2
65 ans ou plus	655	29%	9.5	41	20%	5.7
Département (n=2 508)						
Loire-Atlantique	1086	47%	7.7	107	51%	7.7
Maine-et-Loire	431	19%	5	35	17%	4.3
Mayenne	164	7%	4.9	12	6%	3.9
Sarthe	330	14%	5.3	27	13%	4.8
Vendée	287	13%	4.1	29	14%	4.3
Lieu de naissance (n=2 327)						
France	1395	65%	3.7	93	48%	2.6
Etranger	740	35%	44.5	99	52%	54.4
Statut de résidence (n=2 225)						
Pas sans domicile fixe	1982	97%	5.1	165	94%	4.4
Sans domicile fixe	68	3%	71.7	10	6%	89.3
Localisation de la maladie (n=2 493)						
Pulmonaire	1795	79%	4.6	162	78%	4.3
Extrapulmonaire	489	21%	1.2	47	23%	1.3

*La somme des cas par caractéristique peut différer du total des cas en raison d'informations manquantes, ** Proportion calculées sur le total des cas dont l'information est disponible ; Sources : †SpF-DNC, ‡SpF-DRnC

4. Formes, localisations et contagiosité des tuberculoses maladies déclarées

Les formes pulmonaires de tuberculose associées ou non à d'autres localisations représentaient 78 % des cas déclarés entre 2005 et 2016 et les formes exclusivement extra-pulmonaires 22 % (Tableau 2). La localisation était renseignée à plus de 99 %. En Loire-Atlantique la proportion de formes pulmonaires était de 81 % sur ces onze années tandis qu'elle se situait à 73 % en Mayenne, 74 % en Sarthe et Maine-et-Loire et 77 % en Vendée. La proportion de formes exclusivement extra-pulmonaires

était plus importante chez les personnes nées à l'étranger (27 % versus 19 %) ($p < 0,001$).

Sur les onze années, l'examen microscopique était renseigné pour 94 % des formes pulmonaires parmi lesquelles 50 % ont eu un examen microscopique positif et 27 % un examen microscopique négatif avec une culture positive du prélèvement respiratoire (Tableau 2). Ainsi, sur les onze années, la proportion de cas contagieux s'élevait à 77 %, soit environ les trois quarts des cas.

Tableau 2 : Formes des tuberculoses pulmonaires déclarées, France entière 2005-2015, Pays de la Loire 2005-2015 et 2016

	France entière 2005-2015*	Pays de la Loire 2005- 2015*	Pays de la Loire 2016**
Forme pulmonaire	N = 40 221 (74%)	N = 1 795 (79%)	N = 162 (78%)
contagieuse	49%	51%	43%
potentiellement contagieuse	25%	28%	33%
non contagieuse	20%	17%	22%
Forme extrapulmonaire seule	N = 13 843 (27%)	N = 489 (22%)	N = 47 (23%)

Sources : *SpF-DNC, **SpF-DRnC

Parmi ces formes extra-pulmonaires, la proportion de localisations ganglionnaires hilaires et pleurales s'élevait à 48 %. L'atteinte d'autres ganglions que les ganglions hilaires, représentait la localisation la plus fréquente et a augmenté depuis 2013.

Tableau 3 : Localisations des tuberculoses pulmonaires déclarées, France entière 2005-2015, Pays de la Loire 2005-2015 et 2016

Localisations	France entière 2005-2015*	Pays de la Loire 2005- 2015*	Pays de la Loire 2016**
	N = 66 385	N = 2 793	N = 277
pulmonaire	72%	77%	75%
pleurale	9%	8%	9%
ostéo-articulaire	4%	4%	5%
ganglions hilaires	11%	10%	13%
autres ganglions	11%	9%	17%
génitale	2%	2%	1%
autre localisation	9%	7%	10%
miliaire	2%	3%	2%
méningée	2%	2%	0%

Sources : *SpF-DNC, **SpF-DRnC

Le nombre de localisations ostéo-articulaires et génito-urinaires est resté stable sur la période d'étude. Les formes miliaires et méningées ont épargné les enfants de moins de 15 ans en 2015 et 2016. Les autres localisations extra-pulmonaires étaient les plus nombreuses après les localisations d'autres ganglions (Tableau 3).

5. Résistance aux antibiotiques

En termes de complétude les résultats de l'antibiogramme n'étaient disponibles que pour 32% des cas déclarés depuis 2006. Par ailleurs l'information selon laquelle le patient avait été ou non exposé à des antituberculeux antérieurement n'était connue que pour 70% des patients.

Dès lors, entre 2006 et 2016, 753 prélèvements avec une culture positive et un résultat d'antibiogramme sur 2313 déclarations ont été retenus. Cinquante-trois patients avaient été exposés à des antituberculeux selon les informations disponibles dans leurs déclarations.

Au total, 4,1 % des prélèvements montraient une résistance à l'isoniazide seule, 0,3 % à la rifampicine seule et 1,7 % à l'isoniazide et à la rifampicine. L'exposition antérieure à des antituberculeux multipliait par six le risque de résistance combinée à l'isoniazide et à la rifampicine ($p < 0.001$). Par contre, cette exposition n'influaient pas sur la résistance à l'isoniazide seule ou la rifampicine seule en ne prenant pas en compte les données manquantes (respectivement 5 % et 7 %). La naissance hors de France était un facteur d'apparition de résistance pour l'isoniazide et pour l'isoniazide et la rifampicine associées ($p < 0.01$).

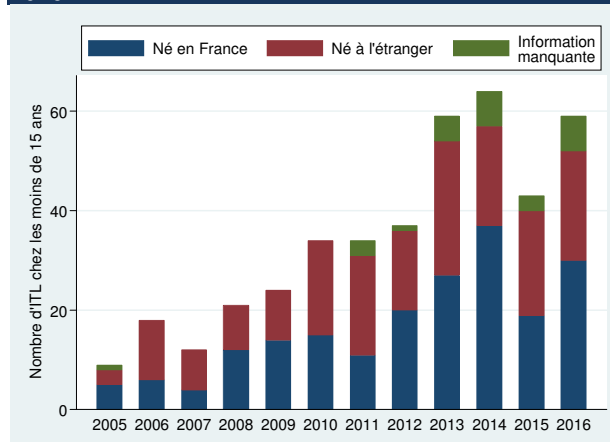
B. Infections chez les enfants de moins de 15 ans

Chez les enfants de moins de 15 ans, entre 2005 et 2016, il y a eu 117 déclarations de tuberculose maladie et 414 déclarations d'infections tuberculeuses latentes.

Le nombre d'ITL a augmenté dans la région depuis 2005 en sachant que la déclaration obligatoire a été mise en place en 2003 (Figure 4). Les enfants de moins de cinq ans représentaient 30% des effectifs (127/414). La répartition entre les enfants nés à l'étranger et nés en France était équivalente (45% versus 48%). Néanmoins, les enfants de moins de cinq ans nés en France étaient plus nombreux : 65% (82/127) que ceux du même âge nés à l'étranger 30% (37/127). Au total 53% des cas avaient reçu le BCG (220/414). Il est à noter que les enfants de moins de deux ans qui avaient été en contact avec un cas de tuberculose-maladie étaient systématiquement considérés comme des ITL.

Les circonstances de diagnostic n'ont été relevées qu'à partir de 2008. Près de 54% (201/375) des ITL ont été trouvées lors d'enquêtes autour d'un cas index et 25% (92/375) ont fait l'objet d'un dépistage. Les données manquantes représentaient 17% des cas.

Figure 4 : Nombre de déclarations d'ITL chez les enfants de moins de 15 ans dans les Pays de la Loire, 2005 à 2016



Sources : 2005 à 2015 : SpF-DNC, 2016 : SpF-DRnC

Environ 10% (41/414) des cas d'ITL résidaient en collectivité. En termes de localisation géographique, la majeure partie des ITL se répartissaient au niveau des

grands centres urbains de la région (Nantes, Saint-Nazaire, la Roche-sur-Yon, Angers et Le Mans). Toutefois, un taux plus élevé d'ITL rapporté au nombre d'habitants a été observé sur le territoire Pontchâteau en lien avec une enquête dans deux écoles primaires au cours de l'été 2016.

Parmi les 117 cas de tuberculose maladie déclarés chez les enfants de moins de 15 ans, il y avait 26% de formes extra-pulmonaires seules (30/117). En sachant qu'une tuberculose maladie peut avoir plusieurs localisations, l'atteinte des poumons représentait 51%, celles des

ganglions hilaires et de la plèvre 14%, celle des autres ganglions à 23%. Les autres localisations étaient très rares (trois ostéo-articulaires et une génitale). Deux milliers et trois méningites ont été comptabilisées en 2005, 2010 et 2014 chez quatre enfants. Un enfant de moins d'un an a présenté une méningite tuberculeuse en 2005. Un autre enfant de moins d'un an a présenté en 2014 une localisation méningée associée à une miliaire. Les deux autres enfants avaient plus de 5 ans.

C. Issues de traitement

1. Situation des Pays de la Loire par rapport au reste de la France

En se basant sur les données nationales consolidées agrégées entre 2010 et 2014, l'information sur l'issue du traitement était présente pour 82% des DO en 2014 en Pays de la Loire toute forme de tuberculose (195 DO sur 239). L'exhaustivité de l'information sur les cinq années en Pays de la Loire s'établissait à 77 %. Ce chiffre était supérieur à celui trouvé en France métropolitaine hors Ile-de-France (65 %) et l'Ile-de-France (59 %). Seule la Bretagne avait une meilleure exhaustivité que celle des Pays de la Loire sur ces cinq années en métropole (82 %).

La proportion de traitement achevé des DO de tuberculose pulmonaire en 2014 était de 82 % ce qui plaçait la région Pays de la Loire en quatrième position des régions françaises derrière la Réunion, le Centre-Val-de-Loire et la région Grand-Est.

2. Evolution du suivi de traitement en Pays de la Loire

Les données régionales non consolidées ont été comparées aux résultats nationaux agrégés consolidés. Sur les cinq années de 2010 à 2014, on comptait trois DO en moins dans au niveau national et en termes d'exhaustivité neuf DO étaient notées sans suivi alors que les données régionales signalaient un suivi.

A partir des données régionales non consolidées, l'amélioration du suivi depuis 2008 a été confirmée dépassant 90 % en 2015. Sur la période 2008-2014, la proportion de cas suivis était de 75 % (Tableau 4).

Tableau 4 : Suivis des traitements entre 2008 et 2015 en Pays de la Loire

	2008-2014		2015	
	Nombre de cas	Proportion (%)	Nombre de cas	Proportion (%)
Cas suivis	1112	75%	191	91%
Cas exclus	49	3%	6	3%
Cas non suivis	323	22%	12	6%

Source : SpF-DRnC

La proportion de traitement achevé était de 79 % entre 2012 et 2014 atteignant 83 % en 2015 pour toute forme de tuberculose. Les décès et les perdus de vue

constituaient les modalités les plus fréquentes d'un traitement inachevé (Tableau 5).

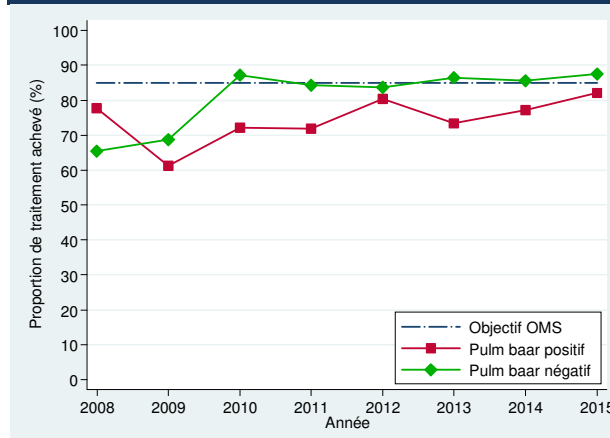
Tableau 5 : Issus de traitement entre 2008 et 2015 en Pays de la Loire

	2008-2014		2015	
	Nombre de cas	Proportion (%)	Nombre de cas	Proportion (%)
Traitement achevé	873	79%	159	83%
Décès	68	6%	7	4%
Arrêt du traitement	17	2%	5	3%
En cours de traitement	37	3%	2	1%
Transfert	36	3%	4	2%
Perdu de vue	81	7%	14	7%
Total	1112	100%	191	100%

Source : SpF-DRnC

3. Proportion de traitement achevé en Pays de la Loire à partir des données régionales bk4

Figure 5 : évolution de la proportion de traitement achevé entre 2008 et 2015, selon la localisation et l'existence de BAAR



Source : SpF-DRnC

Si l'on s'en tient aux préconisations de l'OMS (traitement avec succès d'au moins 85 % des cas pulmonaires dont l'examen microscopique de l'expectoration est positif), les Pays de la Loire se trouvaient en deçà de cet objectif en 2015 : 82 % (Figure 5, Tableau 6). Par contre, les cas avec examen microscopique négatif dépassaient 85%.

Parmi les 1303 cas ayant été suivis, 20 % ont vu leur traitement inachevé. Cette proportion était plus élevée chez les personnes de 65 ans et plus (27 % p=0,001) en

sachant que chez elles le décès représentait 65 % des causes d'inachèvement ($p < 0,001$). Par contre chez les perdus de vue 91 % avaient moins de 65 ans. Soixante-quinze patients sont décédés entre 2008 et 2015. Pour dix-sept d'entre eux le décès était lié à la maladie tuberculeuse.

Tableau 6 : achèvement du traitement selon la forme clinique entre 2008 et 2015 en Pays de la Loire

	2008-2014		2015	
	Nombre de cas	Proportion (%)	Nombre de cas	Proportion (%)
BAAR positif	461	74%	67	82%
BAAR négatif	412	81%	77	88%
Forme extrapulmonaire	188	83%	44	77%

Source : SpF-DRnC

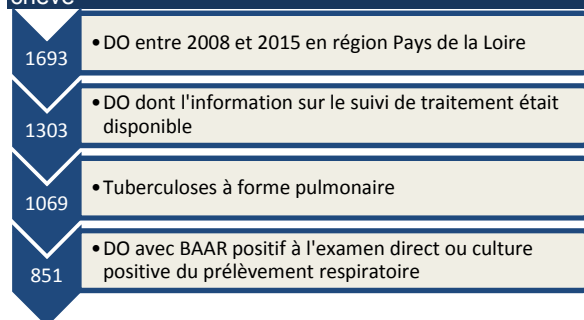
Les facteurs augmentant le risque de traitement inachevé ont été analysés en Pays de la Loire sur la période 2008 à 2015 pour les DO de tuberculose pulmonaire confirmée (Figure 6). En analyse univariée, le non achèvement du traitement était associé significativement avec l'existence de BAAR à l'examen microscopique des prélèvements respiratoires ($p=0,06$), le fait d'être un homme ($p=0,004$), d'être âgé de 65 ans ou plus ($p=0,02$), d'être sans domicile fixe ($p=0,001$), de résider dans un établissement pénitentiaire ($p=0,006$) et d'avoir été traité antérieurement par des antituberculeux ($p=0,01$). Par contre le fait d'être né à l'étranger n'influaient pas sur le non achèvement du traitement ($p > 0,2$) et n'a donc pas été intégré dans le modèle.

Tableau 7 : proportion de traitements non achevés en fonction de facteurs sociodémographiques et cliniques des DO de tuberculose pulmonaires en Pays de La Loire entre 2008 et 2015

Facteurs	% de traitement non achevé en présence du facteur		% du traitement non achevé en l'absence du facteur		RR brut	IC95% brut	RR ajusté	IC95% ajusté	p
	N	%	N	%					
BAAR direct	527	25%	299	19%	1.3	[1.0-1.7]	1.0	[0.8-1.3]	NS
Sexe masculin	541	26%	306	17%	1.5	[1.1-2.0]	1.3	[0.7-2.5]	NS
65 ans et plus	203	29%	648	21%	1.4	[1.1-1.8]	1.6	[1.2-2.1]	0.003
Naissance à l'étranger	264	24%	537	22%	1.1	[0.9-1.5]			
Sans domicile fixe	36	44%	711	21%	2.1	[1.4-3.1]	2.3	[1.6-3.3]	0.000
Résidant en prison lors du diagnostic	13	54%	748	22%	2.5	[1.5-4.2]	3.4	[1.7-6.6]	0.001
Prise antérieure d'antituberculeux	68	34%	523	20%	1.7	[1.2-2.4]	1.8	[1.3-2.5]	0.000

Source : SpF-DRnC

Figure 6 : Nombre de DO de tuberculoses sélectionnées pour l'analyse des facteurs influençant un traitement inachevé



Source : SpF-DRnC

Après ajustement multivarié des facteurs précédemment identifiés comme significatifs sur les 591 DO avec données complètes, il ressortait que la vulnérabilité sociale représentée par le fait d'être sans domicile fixe ($p < 0,001$) ou de résider en prison au moment du diagnostic ($p=0,001$) pesait plus particulièrement sur l'inachèvement du traitement antituberculeux. Toutefois, les patients connaissant ces situations sociales ont été globalement peu nombreux dans l'ensemble des DO (Tableau 7). Par ailleurs deux autres facteurs se sont avérés défavorables à l'achèvement du traitement : l'âge supérieur à 65 ans ($p=0,003$) et la prise antérieure d'antituberculeux ($p < 0,001$).

IV. Discussion

L'analyse régionale des DO de tuberculose en Pays de la Loire a montré un taux de déclaration standardisé à 5,7 / 100 000 habitants en 2015 correspondant à une zone de faible endémie de la maladie. Il existait une disparité entre la Loire-Atlantique et les quatre autres départements. Sur la période 2005-2016, le taux régional a été relativement stable chez les personnes nées en France, mais a eu tendance à augmenter chez les personnes nées à l'étranger. Trois-quarts des DO correspondaient à des formes pulmonaires. L'exhaustivité du suivi des traitements de tuberculose s'est améliorée entre 2008 et 2015. Elle était à 82 % en 2014 et 91 % en 2015. Bien

que la proportion de traitement achevé ait augmenté sur cette même période, elle restait inférieure (82 %) à l'objectif fixé par l'OMS (90 %). Des facteurs défavorables à l'achèvement du traitement ont été mis en évidence. Il s'agissait notamment d'être âgé de 65 ans ou plus, d'avoir déjà pris un traitement antituberculeux, d'être sans domicile fixe ou de résider en milieu carcéral au moment du diagnostic.

Cependant, les résultats de cette étude sont à interpréter avec précaution.

Les données DO de 2016 sont provisoires et doivent faire l'objet d'une consolidation par la direction des maladies infectieuses de Santé publique France. Les issues de traitement correspondaient à des données régionales non consolidées. Toutefois, en les comparant, sur la période 2010-2014, aux données agrégées au niveau national la différence entre les nombres de cas suivis était minime.

S'agissant des taux spécifiques de déclaration chez les étrangers et les sans-domiciles fixes il est nécessaire de rappeler comment ont été obtenus les dénominateurs. Les populations nées à l'étranger sont issues d'une enquête en 2012. Il a été tenu compte d'une augmentation annuelle de 4,5% qui correspondait à l'augmentation du nombre d'immigrés dans la région Pays de la Loire entre 2006 et 2011. Toutefois, il se peut que ce taux de croissance ait été différent entre 2005 et 2016 [7]. Par ailleurs, l'estimation de la population des sans domicile fixe provenait d'une enquête Insee 2012. Or, le recensement comprenait les personnes en habitation mobile, les marinières et les sans-abri ne représentant que partiellement les sans domicile fixe. Des enquêtes ont été réalisées pour apprécier plus précisément cette dernière catégorie en s'adressant auprès des services d'hébergement et de restauration. Toutefois, aucun chiffre n'était disponible pour la région [8].

Les résultats sur la résistance des souches demandent quelques précisions. En effet si l'existence de souches MDR est indiquée dans la DO, le suivi revient au CNR MyRMA (<http://cnrmyctb.free.fr/>). Or, ces informations ne sont pas toujours comparées à celles du CNR. Ainsi, des souches MDR dans la DO peuvent ne pas être confirmées par le CNR alors que d'autres souches peuvent s'avérer MDR au CNR sans qu'elles aient été identifiées comme telles par la DO

L'interprétation des ITL est délicate. Ces déclarations comprennent des enfants de moins de deux ans ayant reçu un traitement prophylactique mais parfois sans ITL avérée. Les tendances sont aussi à interpréter avec prudence à cause d'une possible sous-déclaration.

Les différentes modalités d'issue de traitement ont été définies par l'OMS et la section européenne de l'union internationale contre la tuberculose et les maladies pulmonaires [9]. Plusieurs de ces modalités ont été reprises dans le système de surveillance en France (traitement achevé, survenue d'un décès, traitement arrêté,

transfert). On peut considérer néanmoins que la survenue d'un décès quand il n'est pas lié à la tuberculose peut ne pas être considérée comme un échec ou issue défavorable au traitement. De même, un transfert, bien que ne correspondant pas forcément à l'interruption du schéma thérapeutique, est l'une des modalités de traitement inachevé. Dès lors, et compte tenu de faibles effectifs pour certains facteurs, les risques relatifs présentés dans le tableau 7 sont à prendre avec circonspection.

Malgré ces restrictions, les résultats sont cohérents avec les facteurs de diffusion de la tuberculose qui comprennent les déterminants de proximité (maladies intercurrentes, promiscuité et conditions de logement défavorables) et les déterminants plus en amont (situations économique et sociale inéquitables, mondialisation, migrations et urbanisation) [10].

Plusieurs études ont analysé les facteurs associés à un traitement non achevé. Une d'entre elles était basée sur les données de surveillance de la tuberculose de 2002 à 2011 dans l'union européenne et l'espace économique européen [11]. Elle notait le sexe masculin, la naissance dans un pays étranger et l'existence d'une souche multi-résistante aux traitements comme facteurs associés à une issue défavorable. Une autre étude portant sur les cas de tuberculose notifiés en France en 2009 [12], retrouvait les mêmes facteurs auxquels s'ajoutait l'existence d'un traitement antituberculeux antérieur.

En Pays de la Loire, l'absence de domicile ou l'emprisonnement étaient associés à un risque plus élevé de traitement inachevé. Ces caractéristiques, auxquelles s'ajoutait l'usage de drogues intraveineuses, ont été relevées dans d'autres articles [13]. Elles s'inscrivent dans un contexte social plus large de manque de ressources et de moyens matériels. La pauvreté est un des axes de la politique de lutte contre la tuberculose qui promeut notamment l'accès aux soins des franges marginalisées de la société [14]. La région Pays de la Loire a mis en place un programme régional d'accès à la prévention et aux soins dans le cadre de la lutte contre les exclusions et les inégalités sociales qui permet d'améliorer le suivi des patients et d'éviter les ruptures du parcours de soins [15]. Quoi qu'il en soit, la recherche active de cas et la mise en route rapide d'un traitement efficace demeurent primordiales pour stopper la transmission de la maladie au sein de communautés locales [16, 17].

V. Références

- [1] Ollivier R et Hubert B. Surveillance de la tuberculose dans les Pays de la Loire entre 2001 et 2011. Nantes ; 2013. 8 p.
- [2] Guthmann J-P, Aït Belghiti F et Lévy-Bruhl D. Epidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Bull Epidemiol Hebd. 2017;2017(7):11.
- [3] Guthmann J-P, Antoine D et Lévy-Bruhl D. Les issues de traitement des tuberculoses sensibles déclarées en France, 2008-2014. Bull Epidemiol Hebd. 2018(6-7):10.
- [4] Chin DP et Hanson CL. Finding the Missing Tuberculosis Patients. J Infect Dis. 2017;216(suppl_7):S675-S678.
- [5] WHO | Implementing the end TB strategy: the essentials [En ligne]. : 2015. [modifié le ; cité le 05/02/2018]. Disponible: <http://www.who.int/tb/publications/2015/en/>
- [6] Agence Régionale de Santé Pays de la Loire. Projet Régional de Santé Pays de la Loire 2018-2022 : les déterminants de la santé en Pays de la Loire, contexte démographique, social et environnemental. Nantes : Agence Régionale de la Santé des Pays de la Loire; 2017. 183 p.
- [7] Insee des Pays de la Loire. Situation récente des immigrés dans la région. Nantes : Insee; 2015. 2 p.
- [8] Yaouancq F, *et al.* L'hébergement des sans-domicile en 2012. Des modes d'hébergement différents selon les situations familiales. Paris : Insee; 2013. 4 p.
- [9] Veen J, *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.
- [10] Lonnroth K, *et al.* Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. Soc Sci Med. 2009;68(12):2240-6.
- [11] Karo B, *et al.* Tuberculosis treatment outcome in the European Union and European Economic Area: an analysis of surveillance data from 2002-2011. Euro Surveill. 2015;20(49).
- [12] Antoine D et Che D. Treatment outcome monitoring of pulmonary tuberculosis cases notified in France in 2009. Euro Surveill. 2013;18(12).
- [13] Story A, *et al.* Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. Thorax. 2007;62(8):667-71.
- [14] Ortblad KF, *et al.* Stopping tuberculosis: a biosocial model for sustainable development. Lancet. 2015;386(10010):2354-62.
- [15] Agence Régionale de Santé Pays de la Loire. Programme régional d'accès à la prévention et aux soins. Projet régional de santé 1ère génération : 2012-2016. Nantes: Agence Régionale de Santé Pays de la Loire; 2012. Disponible: <https://www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr/le-projet-regional-de-sante-1ere-generation-2012-2016>.
- [16] Yuen CM, *et al.* Turning off the tap: stopping tuberculosis transmission through active case-finding and prompt effective treatment. Lancet. 2015;386(10010):2334-43.
- [17] Roth D, *et al.* Identification of spatial and cohort clustering of tuberculosis using surveillance data from British Columbia, Canada, 1990-2013. Soc Sci Med. 2016;168:214-222.

VI. Remerciements

- Aux médecins déclarants
- Aux centres de lutte antituberculeux des centres fédératifs de prévention et dépistage des départements de Loire-Atlantique, Mayenne, Maine-et-Loire, Sarthe et Vendée. Notamment : Dr Claire Robert, Mme Maryline Bernier; Mme Boeffard Valérie (CLAT-44), Dr Julie Coutherut (CFPD-44), Mme Carole Megimbir, Mme Mélina Lefaux (CLAT-49), Mme Marie Brizard, Mme Chantal Marienne (CLAT-53), Dr Marie Jouve-not, Dr Serge Girard, Mme Julie Lefin, Mme Marie-Pascale Fouqueray (CLAT-72), Mme Christian Brechet, Mme Isabela Lorente (CFPD-85), Mme Monique Chabot, Mme Blandine Roturier (CLAT-85).
- A l'Agence Régionale de la Santé des Pays de la Loire, plus particulièrement aux médecins, infirmières et secrétaires de la cellule de veille d'alertes et de gestion sanitaire notamment au Dr. Aude-Emmanuelle Develay, Mme Maryline Gascard, Mme Katia de Cachaleu, et Mme Gwendoline de Guényveau de la direction prévention et protection de la santé.
- A Jean-Paul Guthmann (Département des maladies infectieuses, SpFrance).

Cire des Pays de la Loire
Tél : 02.49.10.43.62 - Fax : 02.49.10.43.92
✉ cire-pdl@santepubliquefrance.fr

Retrouvez ce numéro sur <http://www.santepubliquefrance.fr>

Directeur de la publication : François Bourdillon, Directeur général de Santé publique France
Rédacteur en Chef : Dr Bruno Hubert, responsable de la Cire des Pays de la Loire

Maquettiste : Sophie Hervé, Cire des Pays de la Loire

Comité de rédaction : Noémie Fortin, Ronan Ollivier, Delphine Barataud, Pascaline Loury et Bruno Hubert, Cire des Pays de la Loire

Diffusion : Cire des Pays de la Loire - 17 boulevard Gaston Doumergue - CS 56233 - 44262 Nantes cedex 2
<http://www.santepubliquefrance.fr> - <http://ars.paysdelaloire.sante.fr>

La publication d'un article dans le BVS n'empêche pas sa publication par ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.