



HAL
open science

Epidémiologie de la tuberculose et sensibilité aux antituberculeux à La Réunion de 2014 à 2018

Loukman Moreea

► **To cite this version:**

Loukman Moreea. Epidémiologie de la tuberculose et sensibilité aux antituberculeux à La Réunion de 2014 à 2018. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03599215

HAL Id: dumas-03599215

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03599215>

Submitted on 7 Mar 2022

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

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

UNIVERSITE DE LA REUNION

UFR SANTE

Année : 2021

N°2021LARE087M

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Epidémiologie de la tuberculose et sensibilité aux antituberculeux à
La Réunion de 2014 à 2018**

Présentée et soutenue publiquement le 29/10/2021 à 17h00

à La Réunion

Par Loukman MOREEA

Jury

Président :

Monsieur le Professeur GUILLEMINAULT Laurent

Assesseurs :

Monsieur le Dr MILTGEN Guillaume

Monsieur le Dr BELMONTE Olivier

Directeur de thèse :

Madame le Docteur ALLOU Nathalie

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	8
A. Physiopathologie	8
1. Agent infectieux	8
2. Transmissibilité	9
B. Tableau clinique	10
C. Diagnostic paraclinique	11
D. Prise en charge thérapeutique de la TM non résistante	13
1. Mesures d'isolement.....	13
2. Traitement médicamenteux	13
E. Résistance aux antituberculeux	14
1. Physiopathologie de la résistance aux antituberculeux	14
2. Différents profils de résistance	15
3. Détection d'une résistance.....	16
4. Prise en charge thérapeutique des formes résistantes	19
5. Pronostic et impact de la résistance.....	20
F. Épidémiologie de la tuberculose	20
1. Epidémiologie mondiale.....	20
2. Epidémiologie Française	22
3. Epidémiologie réunionnaise	24
4. Données de résistance	25
II. MATERIELS ET METHODES	28
A. Type d'étude	28
B. Recueil de données	28
C. Analyses statistiques	30
D. Ethique et protection des données	31
III. RESULTATS	32
A. Caractéristiques générales et démographiques de l'ensemble de la population	32
1. Nombre de cas et répartition par année	32
2. Age et sexe	32

3.	Données démographiques.....	34
B.	Caractéristiques cliniques.....	37
1.	Méthodes diagnostiques	37
2.	Localisations.....	39
3.	Traitement reçu dans les formes sensibles	39
C.	Données de résistances	41
1.	Description des types de résistances.....	41
2.	Prise en charge thérapeutique de la résistance aux antituberculeux	42
D.	Analyse des caractéristiques en fonction de la résistance aux antituberculeux.....	47
1.	Caractéristiques générales	47
2.	Données cliniques et indicateurs sociaux de prise en charge	54
3.	Issues de traitement	55
IV.	DISCUSSION.....	57
V.	CONCLUSION	64

SOMMAIRE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1: <i>M. tuberculosis</i> par la coloration de Ziehl-Neelsen.	8
Figure 2: Mode de transmission du <i>M.tuberculosis</i>	9
Figure 3: Procédure du test MTB/RIF de détection rapide de résistance par biologie moléculaire.	12
Figure 4: Acquisition de résistance aux antituberculeux.	15
Figure 5: Carte des pays regroupant au moins 100 000 nouveaux cas de tuberculose en 2019.	21
Figure 6: Evolution du taux d'incidence mondial de tuberculose pour 100 000 habitants entre 2000 et 2020.	22
Figure 7: Nombre de cas déclarés de tuberculose et taux de déclaration en France depuis l'an 2000.	23
Figure 8: Evolution du taux d'incidence annuel de tuberculose entre La Réunion et la France métropolitaine entre 2000 et 2007.	24
Figure 9: Représentation du pourcentage de nouvelles infections à tuberculose MR-RR dans le monde entre 2005 et 2020.	25
Figure 10: Evolution du nombre de cas de tuberculose MR et représentation de la région de naissance de 2006 à 2018 en France.	26
Figure 11 : Nombre de cas de tuberculose par année et taux d'incidence pour 100 000 habitants à la Réunion entre 2014 à 2018.	32
Figure 12: Répartition du nombre de cas de tuberculose de 2014 à 2018 à La Réunion par tranche d'âge (n=265)	34
Figure 13: Répartition du lieu de naissance chez les patients atteints de tuberculose entre 2014 et 2018 à La Réunion (n=249)	35
Figure 14: Estimation des taux d'incidences annuels de tuberculose à La Réunion entre 2014 et 2018 selon le lieu de naissance.	36
Figure 15: Répartition du lieu de résidence chez les patients atteints de tuberculose entre 2014 et 2018 à La Réunion (n=264)	36

Figure 16: Représentation des séjours à l'étranger de plus de 6 mois des patients atteints de tuberculose à La Réunion entre 2014 et 2018 (n=187)	37
Figure 17: Description des traitements reçus chez les patients sensibles aux antituberculeux (n=185)	40
Figure 18: Description du nombre de patients sensibles et résistants aux antituberculeux par année à La Réunion, entre 2014 et 2018.....	47
Figure 19: Evolution du taux d'incidence global, des cas sensibles et des résistants aux antituberculeux par année, à La Réunion entre 2014 et 2018.	48
Figure 20: Répartition du lieu de naissance chez les patients atteints de tuberculose sensible entre 2014 et 2018 à La Réunion (n=172).....	51
Figure 21: Lieu de naissance chez les patients atteints de tuberculose résistante entre 2014 et 2018 à La Réunion (n=29)	51
Figure 22 : Lieu de résidence chez les patients atteints de tuberculose sensible entre 2014 et 2018 à La Réunion (n=183)	52
Figure 23: Lieu de résidence chez les patients atteints de tuberculose résistante entre 2014 et 2018 à La Réunion (n=31)	52
Figure 24: Séjours à l'étranger de plus de 6 mois des patients atteints de tuberculose sensible à La Réunion entre 2014 et 2018 (n=147)	53
Figure 25: Représentation des séjours à l'étranger de plus de 6 mois des patients atteints de tuberculose résistante à La Réunion entre 2014 et 2018 (n=19).....	53
Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population.....	33
Tableau 2: Estimation du taux d'incidence en fonction du lieu de naissance pour les cas de tuberculose entre 2014 et 2018 à La Réunion.....	35
Tableau 3: Positivité des méthodes diagnostiques	38
Tableau 4: Caractéristiques cliniques de la population.	39
Tableau 5: Résistances aux principaux antituberculeux.....	41
Tableau 6 : Description des profils de résistance individuels et prise en charge thérapeutique des patients présentant une résistance aux antituberculeux	44

Tableau 7: Données démographiques en fonction de la résistance aux antituberculeux : âge et sexe	49
Tableau 8: Caractéristiques démographiques en fonction de la résistance aux antituberculeux : données géographiques.....	50
Tableau 9 : Proportion de résistances chez les patients présentant un lien avec un autre territoire de la zone Océan Indien	53
Tableau 10: Données cliniques et indicateurs sociaux en fonction de la résistance aux antituberculeux ...	54
Tableau 11: Description de l'issue de traitement en fonction de la résistance aux antituberculeux	56

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

ARS : Agence régionale de santé

BAAR : bacille-acido-alcool-résistant

BCG : vaccin bilié de Calmette et Guérin (antituberculeux)

CHU : centre hospitalier universitaire

FFP2 : masque « filtering facepiece 2 »

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

IRC : insuffisance rénale chronique

ITL : infection tuberculeuse latente

LBA : lavage broncho-alvéolaire

M. tuberculosis : *Mycobacterium tuberculosis*

MBTC : Mycobacterium tuberculosis complexe

N.S : non significatif

OFII : Office français de l'immigration et de l'intégration

OMS: organisation mondiale de la santé

ORL :oto-rhino-laryngologique

PASS : Permanence d'accès aux soins de santé

PCR : polymerase chain reaction

TM : tuberculose maladie

Tuberculose MR ou MDR : tuberculose multirésistante (« multi drug-resistant »)

Tuberculose XDR : tuberculose ultrarésistante (« extensively drug-resistant »)

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

I. INTRODUCTION

A. Physiopathologie

1. Agent infectieux

L'agent responsable de la tuberculose est une mycobactérie du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*), composé de 9 sous-espèces : la plus fréquente (95% des cas) est *Mycobacterium tuberculosis* découverte en 1882 par Robert Koch, mais aussi *M.bovis*, *M.africanum*, *M.microti*, *M.mungi*, *M.caprae*, *M.orygis*, *M.canettii* et *M.pinnipedii* (1–3).

Elle appartient à la famille des *Mycobacteriaceae* et au genre *Mycobacterium*.

Ce bacille est un aérobie strict à croissance lente, pathogène pour l'homme ; le réservoir est humain, mais sa forte résistance permet sa survie plusieurs semaines dans une expectoration ou dans la terre.

Le complexe *Mycobacterium Tuberculosis* (MBTC) prend peu les colorations de routine. Il peut être mis en évidence à l'examen direct, comme les autres mycobactéries, par coloration à l'auramine ou de Ziehl Neelsen, révélant des Bacilles-Acido-Alcool-Résistants (BAAR) (*figure 1*).

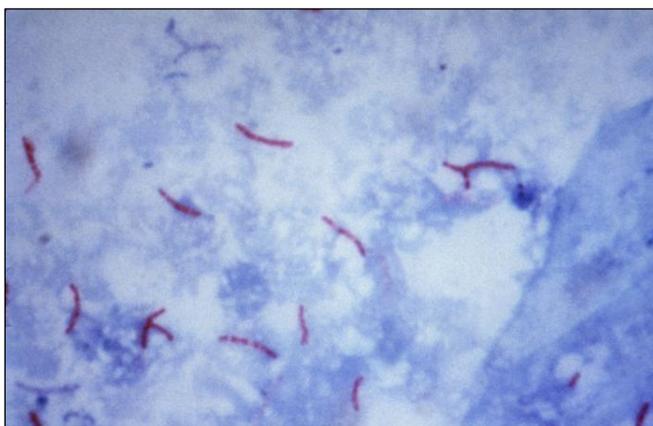


Figure 1: *M. tuberculosis* par la coloration de Ziehl-Neelsen.

Source: public health images library, Centers for Disease Control and Prevention (4).

2. Transmissibilité

La transmission est interhumaine, essentiellement aérienne par inhalation de gouttelettes dites de Flügge (*figure 2*). Les particules aérosolisées de l'ordre du micromètre peuvent, suite à une exposition prolongée et répétitive, se déposer dans les voies respiratoires d'un patient (5). Plusieurs facteurs chez le patient source favorisent cette aérosolisation : l'importance de l'inoculum, l'existence de cavernes, la toux, les manœuvres d'expiration forcées etc.

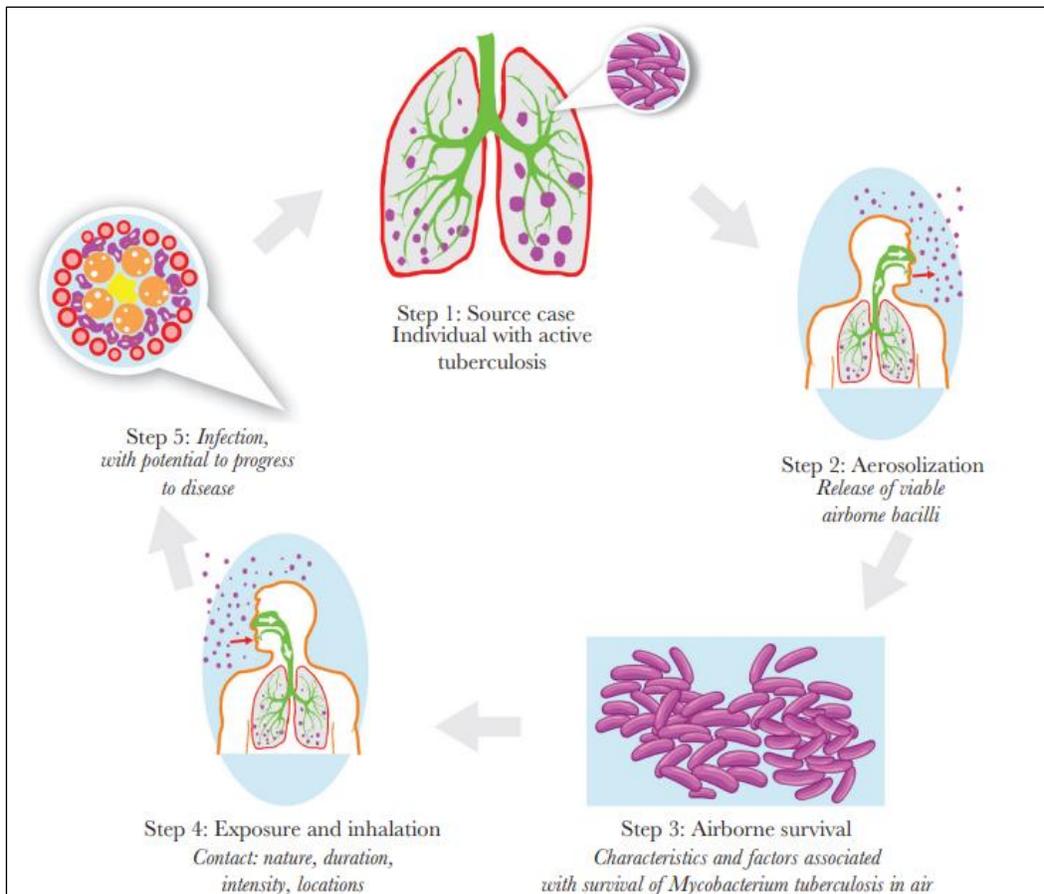


Figure 2: Mode de transmission du *M.tuberculosis*.

Source : *the journal of infectious diseases*(5)

Suite à l'inoculation de la mycobactérie, l'activation des macrophages pulmonaires va conduire à la formation d'un granulome avec des cellules épithélioïdes et giganto-cellulaires centré par du caséum, pathognomonique d'une infection à MBTC.

Seul un tiers des individus exposés à un inoculum développera une primo-infection. Le bacille peut rester quiescent dans l'organisme et ainsi constituer une infection tuberculeuse latente. Chez d'autres sujets, le bacille est responsable d'une infection clinique immédiate ou d'une réactivation plus tardive : c'est la tuberculose maladie. Cette réactivation se produit chez 5 à 15% des patients, en fonction de facteurs de risques individuels (âges extrêmes, immunodépression, diabète...) et de facteurs de risque en rapport avec les caractéristiques de la contamination (contage récent, importance de l'inoculum...).

L'atteinte respiratoire est la plus fréquente au cours de la tuberculose maladie. L'infection peut évoluer par dissémination bronchogène avec atteinte parenchymateuse, dont l'atteinte caractéristique due à l'évolution du granulome est la caverne.

Il peut aussi exister une dissémination hémotogène avec miliaire pulmonaire et atteinte multisystémique notamment ganglionnaire, séreuse, neuro-méningée, ostéoarticulaire, génito-urinaire, digestive, abdominale, oto-rhino-laryngologique (ORL). La dissémination lymphatique est possible. Rarement, la tuberculose peut se manifester par des formes extra-pulmonaires exclusives (1,2,5).

B. Tableau clinique

L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente, entraînant une toux avec expectorations purulentes, des hémoptysies, une dyspnée mais également des signes généraux infectieux (fièvre vespérale, asthénie, amaigrissement, sueurs nocturnes). Elle touche le plus souvent les apex (zones mieux ventilées) et se caractérise par l'évolution d'un granulome en caverne, forme la plus bacillifère. La miliaire tuberculeuse est plus rare mais est associée à un taux de mortalité plus élevé.

Les signes extra-respiratoires sont liés à l'organe atteint : adénite fistulisant à la peau, spondylodiscite, abcès, pleurésie exsudative lymphocytaire, péricardite, syndrome méningé ou rhombocéphalite, signes fonctionnels urinaires avec leucocyturie aseptique... Ces signes varient en fonction de la sévérité de l'atteinte et de leurs complications associées (2,6–8).

C. Diagnostic paraclinique

La confirmation de la tuberculose maladie (TM) passe par l'identification microbiologique du MBTC sur le prélèvement. Les prélèvements respiratoires proviennent du recueil répété d'expectorations, ou de tubages gastriques à jeun permettant de collecter d'éventuels bacilles ingurgités au cours du sommeil. En cas de négativité ou d'absence d'expectoration, la fibroscopie bronchique est indiquée pour la réalisation d'une aspiration bronchique et/ou d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA) permettant la réalisation de prélèvements profonds. Rarement, le diagnostic est porté après chirurgie pulmonaire ou médiastinoscopie (9).

Dans le bilan des formes extra-pulmonaires associées ou exclusives, les examens diagnostics sont orientés en fonction de l'atteinte : ponction pleurale, exérèse ganglionnaire, explorations digestives, ponction ou biopsie ostéo-articulaire, ponction lombaire, analyse d'hémocultures ou urinaires. Les méthodes et moyens diagnostiques diffèrent bien entendu selon l'accès aux soins et le système de santé du pays. L'OMS recommande par exemple deux recueils d'expectorations sur plusieurs heures, la même journée, dans les pays à bas niveau sanitaire (10,11).

Compte tenu de la paroi lipidique conférant une longue résistance sur milieu inerte et du caractère pathogène pour l'homme, les cultures doivent être analysés dans des laboratoires sécurisés de type NSB3 (12).

La présence de BAAR à l'examen microscopique constitue une forte présomption de tuberculose en pays de forte endémie, mais l'identification du type de mycobactérie reste indispensable.

La technique d'identification de référence repose sur les résultats après culture.

L'ensemble des prélèvements est ensemencé en culture longue, sur milieu liquide permettant une détection dans les 30 jours, ou sur milieu solide de type Loewenstein-Jensen, dont la négativité sera établie à 42 jours. En cas de positivité de la culture, la présence de MBTC peut être confirmée par détection antigénique « MPT64 » (13).

L'arrivée en 2010 des tests de détection rapide de tuberculose par technique de biologie moléculaire a révolutionné le diagnostic de tuberculose (14,15). Ils permettent la confirmation de l'identification de *M. tuberculosis* et la recherche de résistance sur le gène *rpoB*, impliqué dans la résistance à la rifampicine, en l'espace de deux heures. La technique est automatisée, reproductible,

et s'effectue en incorporant directement le prélèvement dans une cartouche (appelée Xpert MTB/RIF), qui sera analysée sur un automate de type GeneXpert (Cepheid, USA) (figure 3).

Elle réduit drastiquement le délai diagnostique avec une bonne sensibilité si présence de BAAR au direct.

En 2011, Boehme et al. ont montré que la biologie moléculaire détecte, dans des pays à forte prévalence, 77% des cas de tuberculose malgré l'absence de BAAR au direct (14).

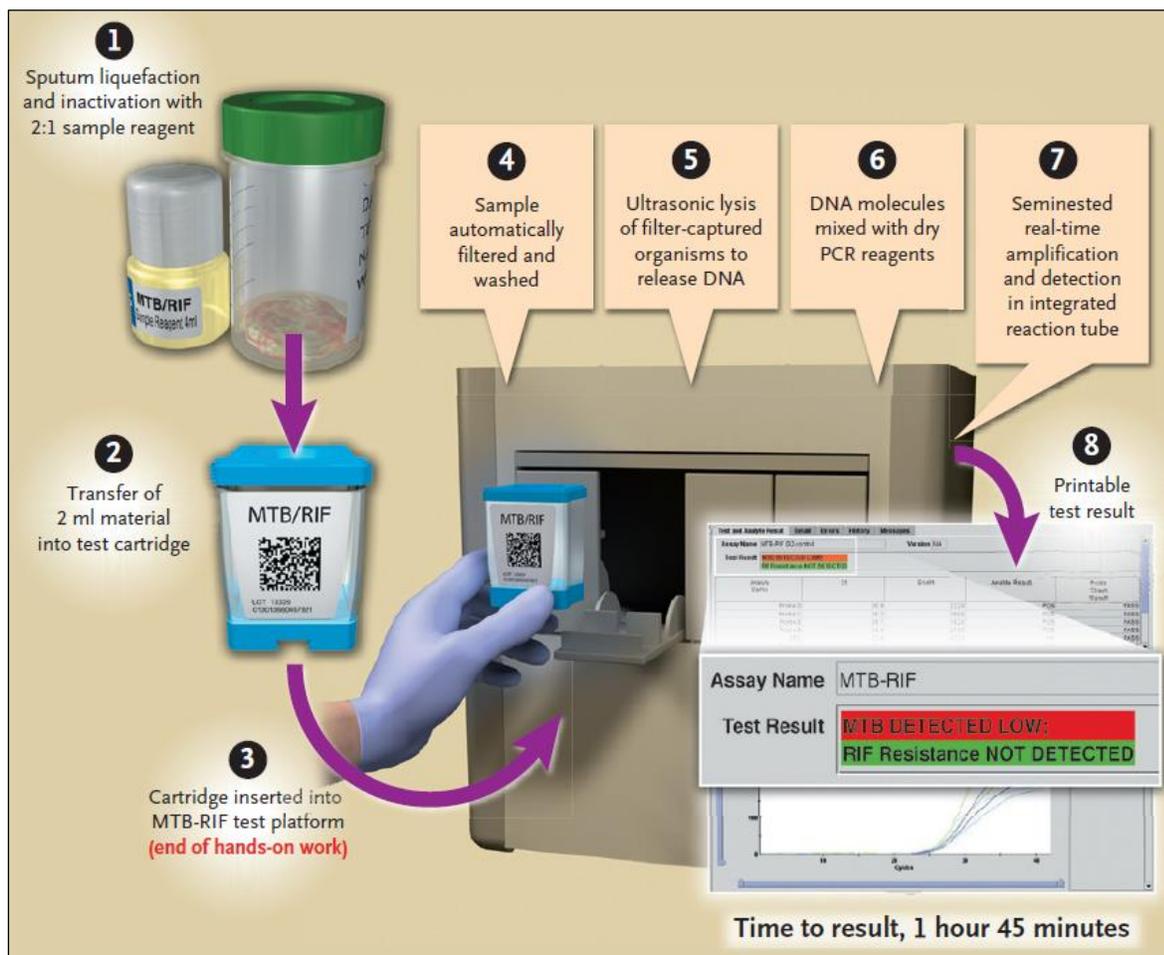


Figure 3: Procédure du test MTB/RIF de détection rapide de résistance par biologie moléculaire.

DNA : acide désoxyribonucléique (ADN) ; PCR: polymérase chain reaction ; MTB: *M.tuberculosis* complex ; RIF: rifampicine

Source: *New England journal of medicine* (15).

Cependant, les examens microbiologiques sont parfois non contributifs, notamment dans les formes extra-pulmonaires ou de l'immunodéprimé. Le diagnostic de tuberculose peut alors reposer sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, immunologiques (intradermoréaction à la tuberculine ou test interféron γ), radiologiques, histologiques et de réponse au traitement. Par ailleurs, la présence d'une réaction granulomateuse géantocellulaire avec nécrose caséuse est pathognomonique.

D. Prise en charge thérapeutique de la TM non résistante

1. Mesures d'isolement

Dès la suspicion de tuberculose, le patient doit être isolé, au mieux en hospitalisation, d'autant plus si résidence en collectivité, en population carcérale ou si présence d'enfants au domicile.

En hospitalisation, le patient sera isolé en chambre seule, ventilée et si possible en chambre à pression négative. Il devra porter un masque chirurgical en présence de toute autre personne pour diminuer la mise en suspension dans l'air de particules (en intérieur et en extérieur). Toute personne entrant en contact avec un patient suspect de tuberculose devra porter un masque de type FFP2.

2. Traitement médicamenteux

Une fois la tuberculose confirmée, le traitement doit être initié au plus vite pour diminuer la contagiosité.

Les recommandations actuelles sur le traitement de la TM sensible ont été élaboré par l'OMS en prenant en compte la nécessité d'action sur les bacilles intracellulaires contenus dans le granulome, mais également extracellulaire dans le caséum et les cavernes.

L'objectif est de limiter le risque de récurrence de formes sensibles ainsi que le risque d'apparition de résistances.

Le traitement standard validé à l'échelle internationale et révisé en 2017 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comprend une polychimiothérapie d'antibiotiques dits de « première ligne », comprenant :

- La rifampicine, antibiotique bactéricide avec une bonne diffusion intra et extracellulaire.
- L'isoniazide, bactéricide, à bonne diffusion tissulaire
- Le pyrazinamide, bactéricide, à bonne diffusion tissulaire
- L'éthambutol, bactériostatique.

Le schéma classique d'utilisation est le suivant :

- Une première phase de traitement de 2 mois associant la quadrithérapie des antituberculeux de première ligne cités plus-haut. L'arrêt de l'éthambutol est possible si la souche est sensible à l'isoniazide.
- Une seconde phase d'une bithérapie de quatre mois par rifampicine et isoniazide.

Le traitement doit se faire le matin à jeun pour une absorption optimale et doit se faire en prise unique pour obtenir les meilleures concentrations sériques. Notons que la prise unique journalière améliore également l'observance thérapeutique (16–18).

E. Résistance aux antituberculeux

1. Physiopathologie de la résistance aux antituberculeux

Comme tout agent infectieux, il existe des résistances naturelles ou acquises de *M. tuberculosis* à certains antibiotiques. En effet, dans un inoculum comme la caverne, composé de 10^8 bacilles en moyenne, on retrouve de rares bacilles résistants de manière naturelle à l'isoniazide ($1/10^5$ bacilles), à la rifampicine et aux fluoroquinolones ($1/10^7$ bacilles).

Naturellement, ces bacilles constituent une part négligeable des bacilles présents, ils ne sont pas détectés par les tests actuels, et leurs proportions demeurent stables et négligeables dans le temps.

La possibilité d'avoir un bacille avec une double résistance correspond au produit des probabilités individuelles de chaque résistance, et constitue un évènement rarissime (autour de $1/10^{12}$ bacilles).

Cependant, un traitement conduit en monothérapie élimine l'ensemble de la population sensible des bacilles, mais sélectionne les bacilles qui ont acquis une résistance à cet antibiotique (*figure 4*) (19).

L'utilisation des antibiotiques en monothérapie dans la tuberculose, comme cela a été le cas à partir de 1948 par la Streptomycine, sélectionne des colonies de bactéries résistantes à cet antibiotique. De ce fait, l'association d'antibiotiques permet théoriquement d'empêcher le développement de résistances à chacune d'entre elles.

Lorsque le schéma thérapeutique est inadapté aux résistances du patient, qu'il existe une observance imparfaite ou un traitement insuffisamment long pour éliminer les colonies bactériennes, peuvent survenir des résistances induites par les médicaments, dites résistances secondaires.

A l'inverse, la transmission de ces formes déjà résistantes à de nouvelles personnes non antérieurement traitées, constitue la résistance primaire pour ces dernières.

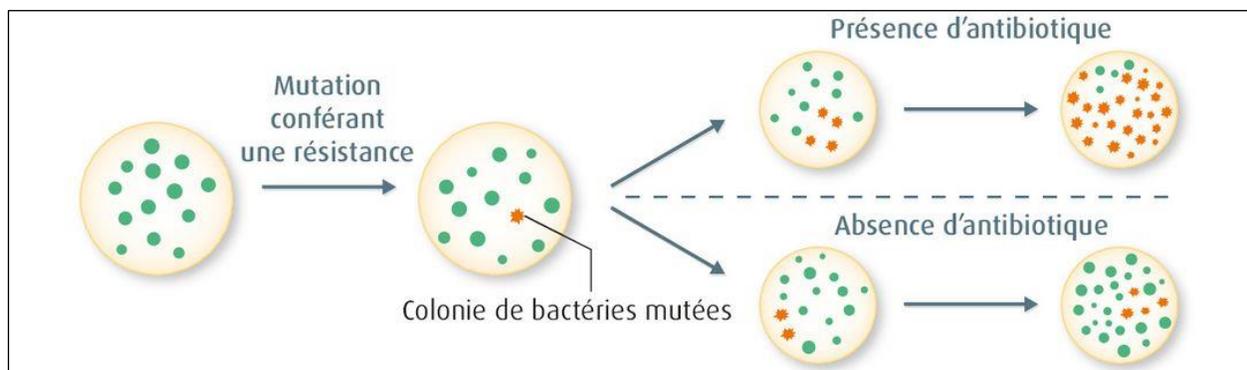


Figure 4: Acquisition de résistance aux antituberculeux.

Source : manuel numérique max (20).

2. Différents profils de résistance

L'OMS a regroupé différents profils de résistance aux antituberculeux, dans un but thérapeutique et épidémiologique (21).

Il est ainsi défini :

- La tuberculose résistante à l'isoniazide (Tb-Hr), qui est due à des souches de *M. tuberculosis* résistantes à l'isoniazide et sensibles à la rifampicine
- La tuberculose résistante à la rifampicine (Tb-RR), qui est due à des souches résistantes à la rifampicine, indépendamment de la résistance aux autres antituberculeux. Dans les lignes directrices de l'OMS et la littérature, les cas de tuberculose multirésistante (MR) et de tuberculose RR sont souvent regroupés sous la dénomination tuberculose MR-RR et sont éligibles à des traitements contre la tuberculose MR.
- La tuberculose multirésistante (MR) ou « multi drug-resistant » (MDR) est due à des souches de *M. tuberculosis* résistantes à au moins l'isoniazide et à la rifampicine

En 2021, l'OMS a révisé ses définitions de l'ultrarésistance (en anglais, XDR pour extensively drug resistant), pour l'adapter aux nouvelles possibilités thérapeutiques (22). Elle a ainsi défini :

- La tuberculose pré-ultrarésistante (dite « pré-XDR ») qui est due à une souche de *M. tuberculosis* multirésistante, avec une résistance à l'ensemble des fluoroquinolones associée
- La tuberculose ultrarésistante (XDR) qui est due à une souche de *M. tuberculosis* multirésistante, avec une résistance à l'ensemble des fluoroquinolones, et à au moins un antituberculeux du groupe A. Les antituberculeux du groupe A contiennent les fluoroquinolones (levofloxacine, moxifloxacine), la bédaquiline et le linezolide.

3. Détection d'une résistance

La recherche de résistances pré-thérapeutiques est primordiale : la détection des souches résistantes permet la baisse de la sélection et de la transmission de clones résistants. Elle améliore les chances

de succès du traitement, réduit la mortalité et donc participe de manière globale à la lutte contre la tuberculose.

Plusieurs méthodes de recherche de résistances existent. Elles sont utilisées en routine ou à la demande selon les résultats des examens de première intention.

a) *Méthode phénotypique*

La méthode phénotypique après mise en culture et réalisation d'un antibiogramme aux molécules de première ligne (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol) demeure la méthode de référence. La limite principale de la technique est sa longue durée : 20 jours de délai minimum avant mise en évidence des premières colonies de mycobactéries, une quarantaine de jours pour obtenir l'antibiogramme complet.

De plus, il est recommandé en France de confirmer la mise en évidence de résistance par un centre de référence (23).

L'initiation d'un traitement antibiotique ne pouvant attendre ce délai, il est généralement débuté de manière probabiliste par la quadrithérapie classique. Ce traitement combiné limite le risque de sélection dans le cas d'un unique clone résistant. Mais en cas de multirésistance, ce délai prolongé durant lequel le patient est traité de manière inadaptée expose à la sélection de clones résistants.

b) *Méthode génotypique*

Grâce aux progrès et à la meilleure accessibilité de la biologie moléculaire, l'amplification génique permet le diagnostic rapide des résistances les plus fréquentes.

La technique est mise en avant en 2010 et se généralise initialement pour la recherche de résistance à la rifampicine par mutation du gène *rpoB*, codant pour l'enzyme du même nom.

En effet, d'après El-Hajj et coll., 95% des résistances à la rifampicine sont détectées s'il existe une mutation dans le gène *rpoB* de la mycobactérie (24).

Boehme et coll. ont montré en 2010 que la recherche de résistance à la rifampicine dans le gène *rpoB* par « polymerase chain reaction » (PCR) avait une sensibilité 97,6% et une valeur prédictive négative de 98,1% (15).

En 2011, Boehme et coll. montrent que la biologie moléculaire réduit le délai de mise en évidence d'une résistance de 106 jours à 20 jours (14).

La biologie moléculaire permet aussi la recherche de résistances les plus fréquentes à l'isoniazide (25,26) :

- sur le codon du gène *katG*, codant une catalase peroxydase impliquée dans la transformation de la prodrogue de l'isoniazide. La mutation S315T est associée à un haut niveau de résistance à l'isoniazide (70% des résistances à l'isoniazide).
- dans une région régulatrice de *inhA*, gène codant une énoyl-ACP réductase impliquée dans la synthèse de la paroi microbienne (27).

En France, il est donc recommandé désormais de tester en première intention la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide.

La biologie moléculaire est également utile à la recherche de mutations de résistance aux antituberculeux de seconde ligne : (26,28,29)

- aux fluoroquinolones, sur la « *quinolone resistance determining region (QRDR)* » de *gyrA*, codant une sous-unité de l'ADN gyrase.
- aux aminosides de seconde ligne, principalement sur le gène *rrs*.

Ces techniques permettent un traitement adapté plus précoce, limitant ainsi la sélection de clones mutants, ce qui garantit une meilleure probabilité de succès de traitement (30).

Les limites restent leur plus faible sensibilité en cas d'absence de BAAR au direct, et leur inefficacité à détecter les mutations les moins fréquentes (31).

c) *Séquençage d'ADN*

Le séquençage complet du génome de la mycobactérie a permis d'identifier la majorité des zones impliquées dans la résistance aux antituberculeux usuels avec une sensibilité non inférieure à la biologie moléculaire (32).

Zürcher et coll. montrent en 2021 qu'utiliser dans les pays à forte endémie et à co-infection VIH importante, le séquençage permettrait d'éviter les traitements inadaptés aux résistances (33). Dans cette étude, la mortalité est 4 fois plus élevée dans la population ayant bénéficié d'une recherche standard de mutations par rapport au séquençage d'ADN, bien que souvent seules les résistances à la rifampicine et à l'isoniazide ont été recherchées en pratique courante dans ces pays.

Cette technique est limitée par des contraintes économiques et structurelles et n'est pas réalisable en pratique, bien qu'elle puisse devenir moins onéreuse que la méthode phénotypique.

4. Prise en charge thérapeutique des formes résistantes

Plusieurs schémas révisés par l'OMS ont été établis pour la prise en charge des formes résistantes, en fonction des profils de résistances individuels (21,34–37).

Ils comprennent l'association de molécules sensibles de première- ligne, avec l'utilisation de molécules de seconde ligne sur une plus longue durée :

- les fluoroquinolones (moxifloxacine, levofloxacine)
- les aminosides en forme injectable (amikacine, capréomycine, kanamycine)

D'autres médicaments sont utilisés en seconde intention, et sont associés à un bon taux de succès, comme la clofazimine et le linézolide, le prêtomanide.

Enfin, de nouvelles thérapeutiques font leur apparition comme :

- la bédaquiline
- le délamanide

L'association de ces nouvelles molécules permet des schémas de traitements plus courts avec une efficacité et un profil de tolérance satisfaisants.

Il est montré qu'après le diagnostic, une prise en charge décentralisée (de proximité) par un personnel non spécialisé apporte une meilleure observance aux traitements.

5. Pronostic et impact de la résistance

La détection et la prise en charge précoce de la résistance aux antituberculeux est primordiale à l'échelle du patient, de son entourage, mais aussi de manière plus globale pour l'éradication de la tuberculose.

En 2019, selon l'OMS, 500 000 personnes ont développé une forme résistante de type MR-RR. Parmi elles, seuls 38% de ces patients auraient débuté un traitement, pour un taux de succès estimé à 57% (30).

F. Épidémiologie de la tuberculose

1. Epidémiologie mondiale

On estime qu'un quart de la population mondiale a une infection tuberculeuse latente, soit 1,7 milliard d'individus. L'OMS recense 10 millions de nouveaux cas de tuberculose-maladie et 1,2 millions de décès liés à la tuberculose en 2019, faisant d'elle la neuvième cause de mortalité globale et le premier agent infectieux mortel dans le monde (30).

Elle affecte de manière plus importante les hommes adultes, représentant 56% des cas, puis les femmes de plus de 15 ans (32% des cas) et enfin les enfants (< 15ans) soit 12% des cas.

La fréquence de la tuberculose dans le monde, maintenue par sa transmissibilité élevée, et favorisée dans des populations au niveau socio-économique bas ou touchant l'immunodéprimé, en fait un problème de santé publique à l'échelle internationale depuis de nombreuses années.

La répartition globale de la maladie est inégale (*figure 5*). En effet, en 2019, 44% des nouvelles contaminations ont eu lieu en Asie du Sud-Est, 25% sur le continent africain, et 18% dans le Pacifique Ouest.

Huit pays concentrent les deux tiers des nouvelles infections en 2019 : l'Inde, l'Indonésie, la Chine, les Philippines, le Pakistan, le Nigeria, le Bangladesh et l'Afrique du Sud.

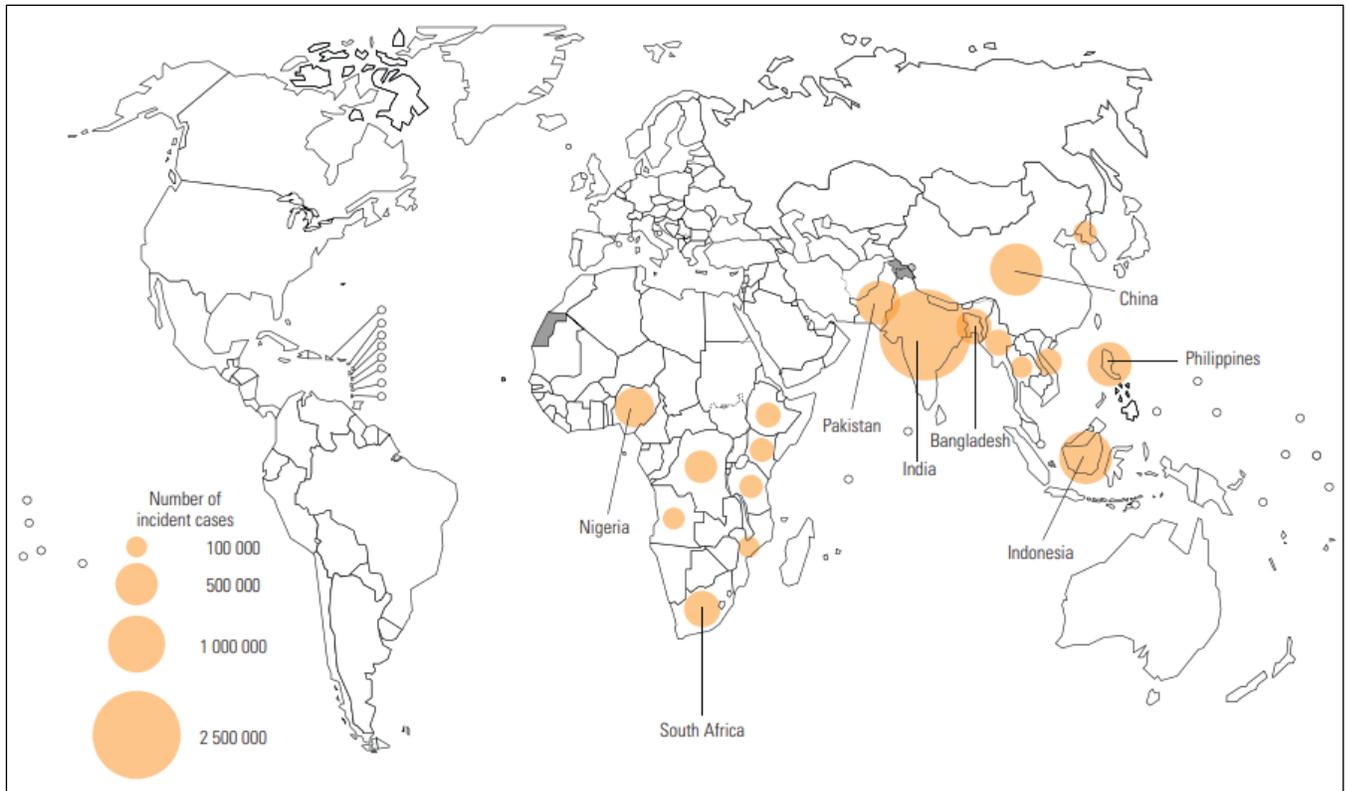


Figure 5: Carte des pays regroupant au moins 100 000 nouveaux cas de tuberculose en 2019.

Source: WHO tuberculosis global report 2020 (30).

La co-infection entre la tuberculose et le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est un facteur de mauvais pronostic, tuant 1000 personnes par jour dans le monde. Il est montré que le patient infecté par le VIH a un risque 18 fois supérieur de développer une tuberculose évolutive en cas d'infection. Il est également un facteur de risque de résistance aux antituberculeux, et l'association de thérapeutiques multiples pour chacune de ces infections est pourvoyeuse d'une toxicité médicamenteuse cumulée compliquant la prise en charge. Un traitement préventif doit être proposé au cas d'infection à VIH dans les pays à forte endémie de tuberculose (38).

L'organisation mondiale de la santé est au cœur de la lutte contre la tuberculose. Elle l'a placée au centre de ses objectifs de manière durable, avec l'élaboration en 2015 d'un plan d'éradication mondial d'ici 2035, avec des objectifs de réduction de prévalence quinquennal (*figure 6*). Ils sont axés autour du dépistage massif dans les pays à forte prévalence, de la résistance aux antituberculeux et de la prise en charge de la co-infection VIH. Mais ce plan d'éradication se

heurte à la pandémie de SARS-CoV-2 redéfinissant les priorités sanitaires aux plus urgentes à court terme : malgré la réduction du nombre de nouveaux cas autour de 9% entre 2015 et 2019 dans le monde, l'objectif de réduction de 20% en 2020 ne sera probablement pas atteint (30).

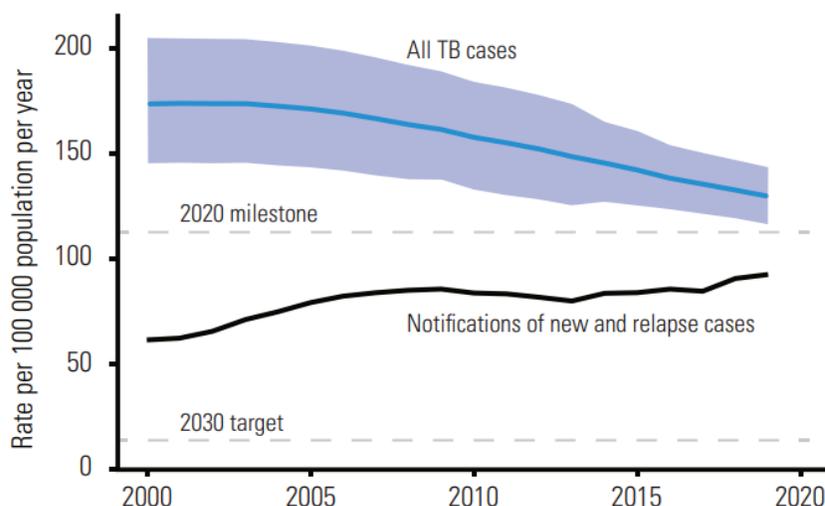


Figure 6: Evolution du taux d'incidence mondiale de tuberculose pour 100 000 habitants entre 2000 et 2020.

Les droites en pointillés représentent les objectifs de réduction des cas totaux de tuberculose pour 2020 et 2030. TB : tuberculose.

Source : WHO tuberculosis global report 2020 (30).

2. Epidémiologie française

En France, chaque cas de tuberculose doit faire l'objet d'une déclaration obligatoire à l'Agence Régionale de Santé (ARS). Des centres de lutte antituberculeuse (CLAT) régionaux ont été créés pour la prise en charge, le suivi des patients et l'enquête autour du cas. Depuis 2007, il est également obligatoire de déclarer l'issue du traitement à un an du diagnostic.

Depuis les années 2000, le taux d'incidence est à la baisse sur le territoire national, autorisant la fin de l'obligation vaccinale antituberculeuse par le vaccin bilité de Calmette et Guérin (BCG) à partir de 2007. Le vaccin reste recommandé dans certaines régions à forte prévalence ou dans une population ciblée à risque.

Sur la période 2014-2018, le taux d'incidence est autour de 7,5/100 000 habitants (figure 7). Il est surtout marqué par de fortes disparités régionales : la région Ile-de-France, la Guyane et Mayotte ayant un fort taux d'incidence. De même, on constate une incidence plus forte chez les personnes nées à l'étranger (38,5/100 000 habitants), chez les sans domicile fixe (222/100 000 habitants) et en population carcérale (58/100 000 habitants) (39).

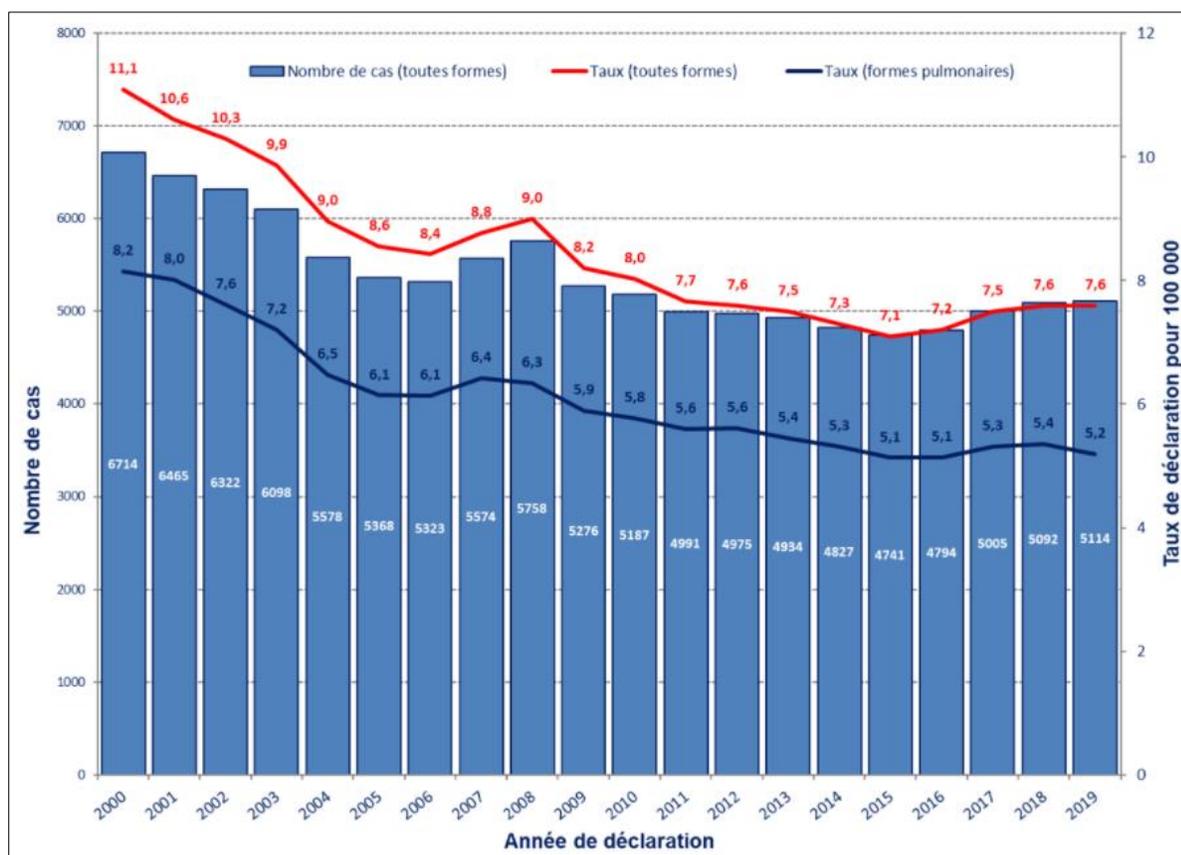


Figure 7: Nombre de cas déclarés de tuberculose et taux de déclaration en France depuis l'an 2000.

Source : Santé publique France. (39)

L'analyse des chiffres nationaux montre une augmentation des cas de tuberculose chez les personnes nées à l'étranger, représentant 65% des cas en 2017 (vs. 38% en 1995).

La co-infection par le VIH constitue une faible proportion des cas de tuberculose en France et demeure stable autour de 6%.

3. Epidémiologie réunionnaise

L'île de La Réunion est un département français depuis 1946. Située dans l'Océan Indien, à 9500 km de la France métropolitaine, elle est entourée d'îles à plus forte incidence de tuberculose : en 2014, le taux est de 233/100 000 habitants à Madagascar, 35/100 000 habitants aux Comores, 13/100 000 habitants pour l'île Maurice et enfin 17,9/100 000 habitants à Mayotte selon Santé Publique France (30,39).

La population insulaire réunionnaise est connue pour être hétéroclite, avec de nombreux séjours à l'étranger dans le pays de provenance, et des flux migratoires entre les îles de la région.

Concernant l'épidémiologie de la tuberculose à La Réunion, l'étude publiée en 2009 par Baroux et coll. faisait état d'un taux d'incidence annuel moyen, basé sur des données de déclarations obligatoires, de 8/100 000 habitants à La Réunion entre 2000 et 2007 (*figure 8*) (40).

Cela représente une incidence proche de la France métropolitaine. Dans cette étude, 82% des patients diagnostiqués à La Réunion étaient nés en France.

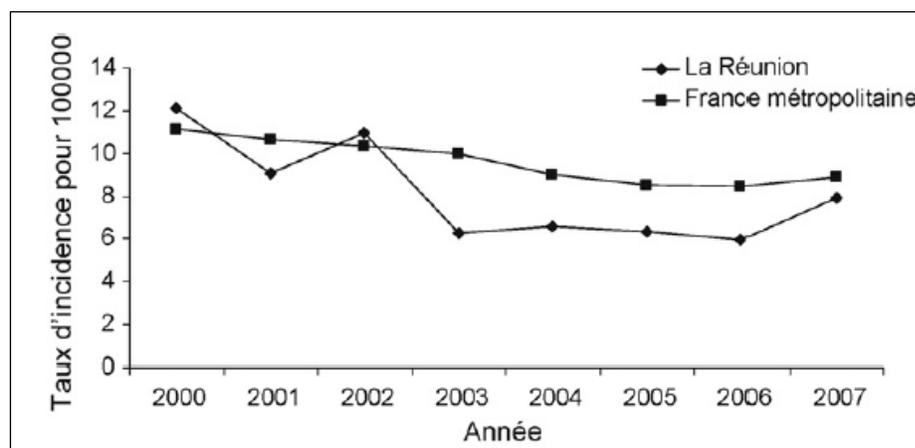


Figure 8: Evolution du taux d'incidence annuel de tuberculose entre La Réunion et la France métropolitaine entre 2000 et 2007.

Source: Baroux et D'Ortenzio,(40)

4. Données de résistance

L'émergence de résistances aux antituberculeux est un des enjeux majeurs de la prise en charge de la tuberculose au niveau mondial (41).

En 2019, 500 000 cas de tuberculose résistante au minimum à la Rifampicine (tuberculose MR-RR) qui ont été recensées. Plus de 50% de ces personnes vivent dans trois pays : la Chine, l'Inde et la Russie (*figure 9*).

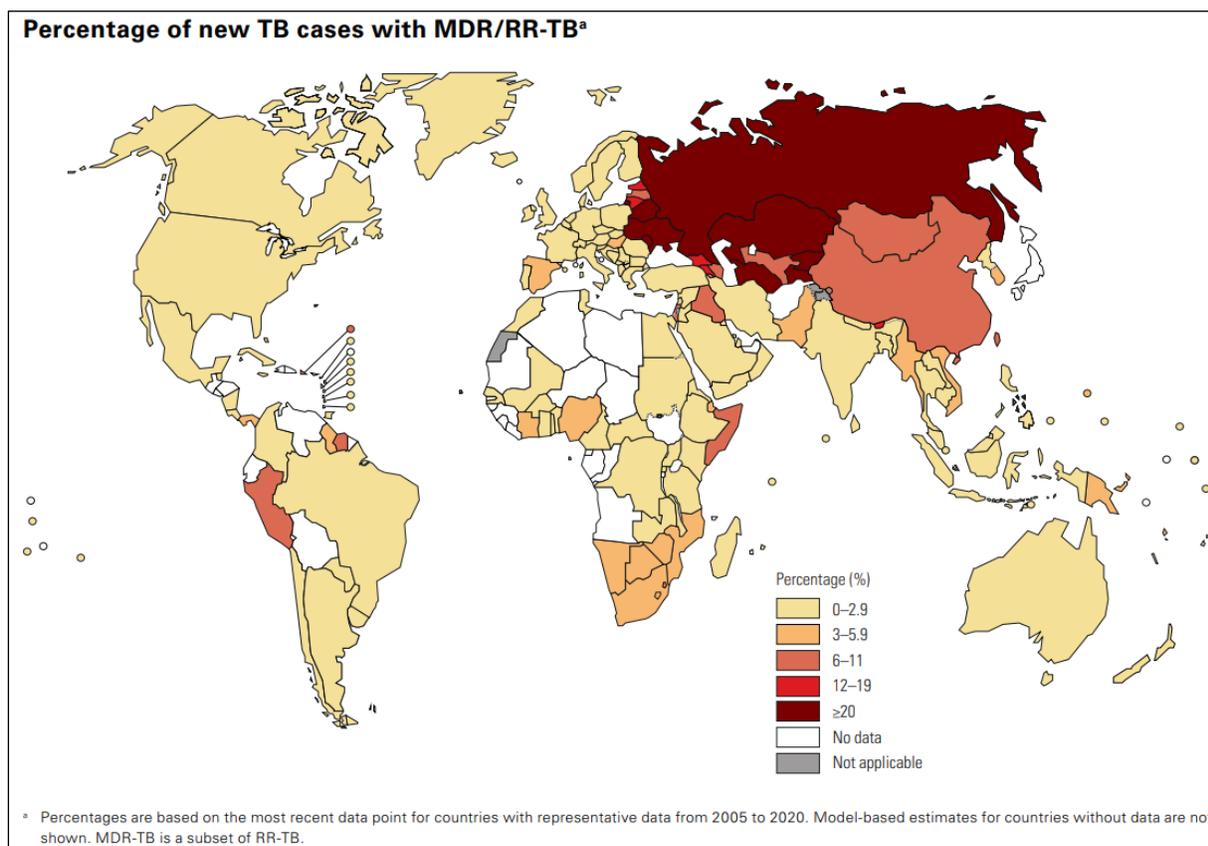


Figure 9: Représentation du pourcentage de nouvelles infections à tuberculose MR-RR dans le monde entre 2005 et 2020.

Tuberculose MR-RR: tuberculose résistante à la rifampicine et/ou l'isoniazide

Source: WHO global tuberculosis report 2010 (30).

En France, la surveillance de la résistance aux antituberculeux est effectuée par le Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA) (23).

Il recense une augmentation des cas de tuberculoses multirésistantes passant de 80 cas sur la période allant de 1992 à 2011, à près de 100 cas par an depuis 2011.

En 2018, on note 82 cas de tuberculose MR, chiffre stable après un pic à 100 cas/an entre 2012 et 2015 (*figure 10*). On recense également 11 cas tuberculose XDR la même année, après un pic à 23cas/an.

Globalement, ces chiffres ont doublé par rapport à 2011, et concernent les cas de résistances primaires et secondaires. Cette hausse peut s'expliquer, d'une part, par la systématisation et les progrès en termes de recherche de résistances, mais semble surtout être secondaire à la croissance des flux migratoires notamment d'Europe de l'Est, à plus forte prévalence de souches résistantes.

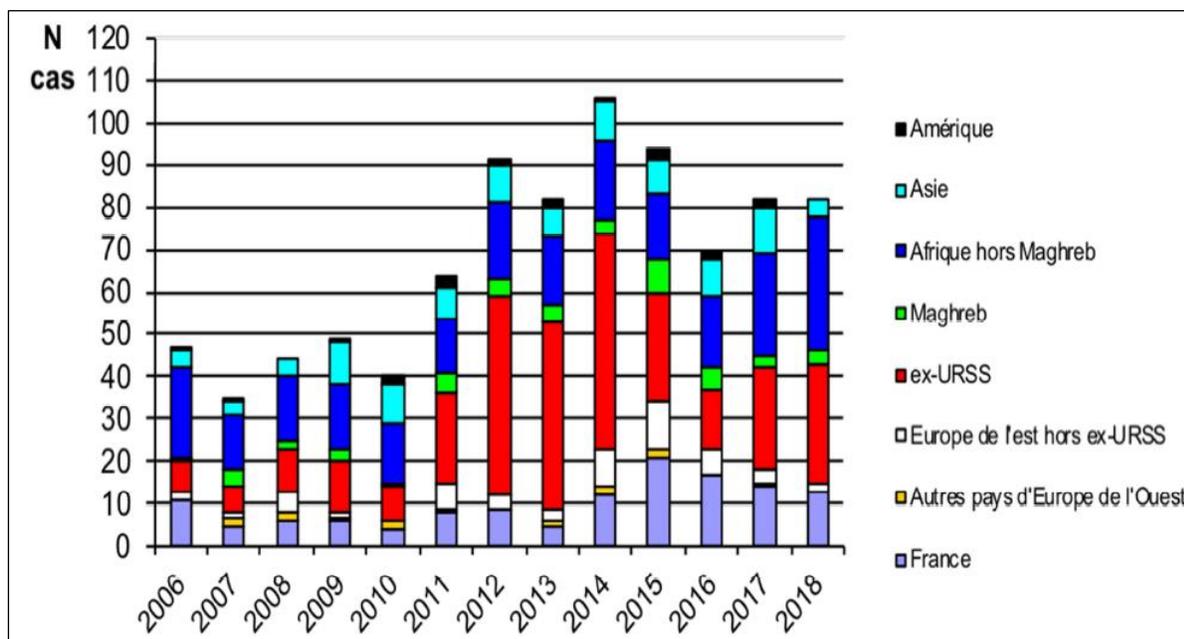


Figure 10: Evolution du nombre de cas de tuberculose MR et représentation de la région de naissance de 2006 à 2018 en France.

Source: rapport 2019 du CNR-MyRMA (23).

A La Réunion, en 2014, chaque prélèvement suspect de *M. tuberculosis* bénéficie systématiquement d'un examen direct au microscope, puis d'une mise en culture sur milieux liquide et solide.

De 2014 à 2016, ils bénéficient en plus d'un test immunologique chromatographique pour déceler MPT64 (fraction protéique sécrétée par le MBTC) pendant la culture liquide.

C'est en 2016 qu'arrive la biologie moléculaire, permettant la détection rapide par PCR du *M. tuberculosis*, et la recherche génotypique de résistances à la rifampicine et à l'isoniazide.

En cas de suspicion de résistances, les prélèvements sont adressés au CNR-MyRMA pour biologie moléculaire avec recherche de mutation sur les gènes *rpoB*, *katG*, *gyrA*, *rrs*, *embB* ainsi que le promoteur *inhA*. Depuis peu, le séquençage ADN des gènes d'intérêt est aussi utilisé dans la recherche des résistances au CNR-MyRMA.

Les données de résistance aux antituberculeux sont limitées à l'île de La Réunion. Sur la période de 2000 à 2007, Baroux et coll. ont recensé 8 cas (soit 2% de leur étude) de tuberculose MR en se basant sur des données issues exclusivement des déclarations obligatoires (40).

De même, il n'y a pas de données sur l'impact des flux migratoires en provenance des îles avoisinantes et l'incidence de la tuberculose à La Réunion.

L'objectif de ce travail est de décrire quelles sont les caractéristiques épidémiologiques, démographiques, cliniques, microbiologiques, et de prise en charge des patients atteints de tuberculose à La Réunion entre 2014 et 2018. Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective des cas de tuberculose sur cette période. Nous nous sommes intéressés à l'impact des flux de populations des îles voisines sur l'incidence de la tuberculose et avons analysé les caractéristiques de résistance aux antituberculeux.

II. MATERIELS ET METHODES

A. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective de l'ensemble des cas de tuberculose maladie diagnostiqués entre 2014 et 2018 sur le territoire réunionnais. Ont été inclus tous les patients avec déclaration de tuberculose-maladie faite auprès de l'ARS Réunion et/ou identification de *M. Tuberculosis* au laboratoire de Microbiologie du Centre hospitalier universitaire (CHU) de La Réunion.

B. Recueil de données

Le recueil des informations a été effectué de 01/01/2018 au 15/08/2021 à partir des données issues:

- De la déclaration obligatoire
- Des dossiers des CLAT de La Réunion Nord/Est, Ouest et Sud
- De l'analyse du dossier informatisé « Crossway » des patients hospitalisés au CHU de La Réunion (sites Nord et Sud)
- Des données de laboratoire de microbiologie du CHU de La Réunion
- Des données de résistance confirmées par le CNR-MyRMA

Les éléments suivants ont été recueilli :

- a) Caractéristiques démographiques : âge au diagnostic, sexe, lieu de naissance, lieu de résidence, lieu de séjour à l'étranger de plus de six mois, délai depuis l'arrivée en France.
- b) Caractéristiques sociales : présence ou non d'une infirmière au domicile, statut de personne sans domicile fixe, couverture santé par la sécurité sociale.
- c) Antécédents de tuberculose, vaccination et contage : antécédent d'infection par *M. tuberculosis* prouvé ou non, le profil de résistance si disponible, la durée de traitement antérieure, les antituberculeux utilisés, la présence d'un contage si tuberculose MR, et la vaccination par le BCG.

- d) Antécédents et comorbidités : co-infection VIH, diabète, alcoolisme chronique, insuffisance rénale chronique (IRC) dialysée, maladie hématologique, antécédent de transplantation d'organe solide, traitement en cours par immunosuppresseurs.
- e) Méthode diagnostique : positivité des prélèvements par expectorations, tubage gastrique, aspirations trachéales/LBA, ponction pleurale, cytoponction ou exérèse d'adénopathie, médiastinoscopie ou chirurgie, ponction lombaire, examen mycobactériologique des urines, des hémocultures, par explorations digestives (prélèvements fibroscopiques ou chirurgicaux), ou biopsie osseuse. Une même personne pouvait avoir une positivité de plusieurs examens diagnostiques.
- f) Caractéristiques microbiologiques :
- Présence de BAAR à l'examen direct au microscope
 - Résultats de culture et antibiogramme de La Réunion
 - Résultats de PCR *M. tuberculosis* à partir de 2016 à La Réunion
 - Recherche par biologie moléculaire de résistance à la rifampicine sur le gène *rpoB*, et à l'isoniazide sur le gène *katG* et le promoteur *inhA* à partir de 2016 à La Réunion
 - Résultats d'antibiogrammes et de biologie moléculaire du CNR-MyRMA si suspicion de résistance phénotypique ou génotypique à La Réunion
 - Analyse anatomopathologique évoquant un granulome épithélioïde et géantocellulaire avec présence de nécrose caséuse
 - Présence ou non d'une déclaration obligatoire à l'ARS

Le profil de résistance de chaque patient a été défini en fonction des définitions de l'OMS sur les résistances aux antituberculeux. Nous avons conservé la définition antérieure de l'ultrarésistance : tuberculose résistante à une fluoroquinolone et à au moins un des trois médicaments injectables de deuxième intention, que sont la capréomycine, la kanamycine et l'amikacine en plus de la multirésistance.

Chaque souche de *M. tuberculosis* à La Réunion a été testée en première intention pour la rifampicine, l'isoniazide, le pyrazinamide, l'éthambutol et la streptomycine. En cas de résistance à l'une de ces molécules, une confirmation phénotypique élargie avec antibiogramme des antituberculeux de seconde ligne a été réalisée au CNR-MyRMA.

- g) Caractéristiques cliniques : recueil de la localisation de la maladie, regroupée en catégorie : atteinte pulmonaire, ganglionnaire, pleurale, abdominale, neuroméningée, urinaire, ORL, ostéoarticulaire, péricardique et cutanée. Un même patient pouvait avoir plusieurs atteintes. Nous avons également recueilli lorsqu'ils étaient disponibles le délai entre le début des symptômes et le diagnostic, et la durée d'hospitalisation engendrée par la tuberculose.
- h) Caractéristiques de prise en charge : traitements reçus, durée de traitement
- i) Pronostic : nous avons recueilli l'issue du traitement à un an, regroupée en 6 classes :
 - 1 : traitement achevé à 12 mois
 - 2 : patient(e) décédé(e)
 - 3 : traitement stoppé
 - 4 : traitement en cours à 12 mois
 - 5 : transfert vers une autre structure de soins
 - 6 : perte de vue

C. Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés en nombres (pourcentages) pour les variables nominales et en médiane [25ème-75ème percentiles] pour les variables continues. L'effectif « n » est précisé pour chaque catégorie ou variables décrite.

Les variables continues ont été comparées en utilisant le t-test de Student non apparié, le test de Welch ou le test non paramétrique de Mann-Whitney.

Les variables catégorielles ont été comparées en utilisant le test du Chi², ou le test exact de Fisher en cas d'effectif insuffisant.

Les données de naissance à La Réunion utilisées sont celles de 2013 de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), et sont les plus récentes à disposition. Les taux d'incidence de chaque territoire sont comparés à celui de La Réunion en utilisant le test du Chi², puis par un calcul de l'Odds Ratio avec intervalle de confiance selon la méthode de Woolf.

Les tests statistiques ont été effectués en utilisant le logiciel « statis » ainsi le logiciel en ligne nommé « pvalue.io ».

D. Ethique et protection des données

Les données ont été anonymisées avant analyse statistiques. Elles ont été déclarées à la CNIL (Commission nationale de l'Informatique et des Libertés), dans le cadre d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine (MR-004). L'ensemble des patients ont été informés par courrier de la participation à une étude observationnelle rétrospective avec information des modalités de contact si refus de consentement. L'utilisation des données issues des déclarations obligatoires a été signalée auprès de Santé Publique France Réunion.

L'étude a été soumise au comité d'éthique pour la recherche observationnelle (CEPRO) de la Société de Pneumologie de Langue Française.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques générales et démographiques de l'ensemble de la population

1. Nombre de cas et répartition par année

Sur la période 2014-2018, 265 cas de tuberculose maladie ont été recensés à La Réunion. Cela représente un taux d'incidence de 6,23 / 100 000 habitants par année (*figure 11*).

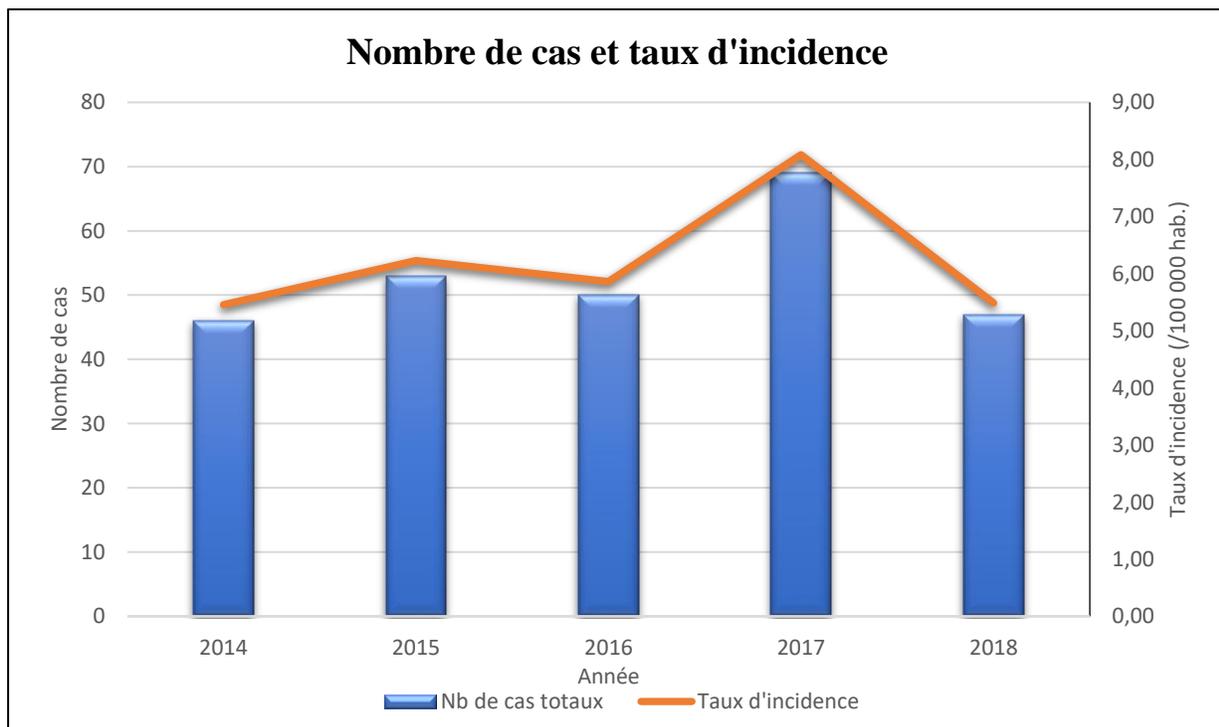


Figure 11 : Nombre de cas de tuberculose par année et taux d'incidence pour 100 000 habitants à La Réunion entre 2014 à 2018.

2. Age et sexe

L'âge médian au diagnostic de tuberculose à La Réunion est de 46ans (*tableau 1*). Le patient le plus jeune est âgé de 5 mois et le plus âgé de 92 ans (*figure 12*).

Il y a 153 hommes pour 112 femmes soit un sexe ratio M/F à 1,4.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population

Caractéristiques	
Age (années) (n=265)	46 [32-61]
Répartition par tranche d'âge	
0-15ans	21 (7,9)
16-35ans	58 (21,9)
36-55ans	93 (35,1)
56-75ans	74 (27,9)
>75ans	19 (7,2)
Sexe masculin (n=265)	153 (57,7)
Lieu de naissance (n=249)	
Réunion	132 (53,0)
Madagascar	80 (32,1)
Mayotte	11 (4,4)
Métropole	11 (4,4)
Comores	7 (2,8)
Autres	5 (2,0)
Maurice	1 (0,4)
Délai depuis l'arrivée en France (mois)	30 [8-114]
Lieu de résidence (n=264)	
Réunion	231 (87,5)
Madagascar	18 (6,8)
Mayotte	5 (1,9)
Comores	5 (1,9)
Autres	3 (1,1)
Métropole	2 (0,8)
Maurice	0 (0,0)
Données de séjour à l'étranger > 6 mois, (n=187)	
Pas de séjour à l'étranger	124 (66,3)
Séjour à l'étranger	63 (33,7)
Madagascar	47 (25,1)
Mayotte	6 (3,2)
Comores	4 (2,1)
Afrique	3 (1,6)
Asie	2 (1,1)
Autres	1 (0,5)
Lien avec territoire de la zone Océan Indien* (n=264)	
Madagascar	93 (35,2)
Mayotte	12 (4,5)
Comores	8 (3,0)
Maurice	1 (0,4)

Les résultats sont exprimés en nombres (pourcentages) pour les variables nominales et en médiane [25ème-75ème percentiles] pour les variables continues. L'effectif « n » est précisé pour chaque catégorie ou variable décrite.

* Le lien avec territoire de la zone Océan Indien est défini par la naissance, la résidence ou le séjour de plus de 6 mois dans le territoire.

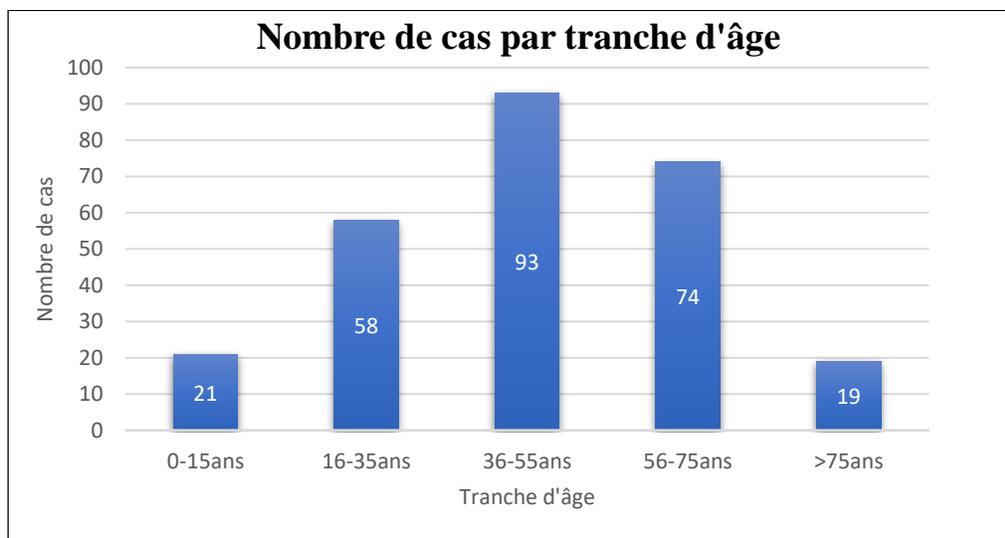


Figure 12: Répartition du nombre de cas de tuberculose de 2014 à 2018 à La Réunion par tranche d'âge (n=265)

3. Données démographiques

Le lieu de naissance est connu pour 249 patients (*figure 13*). 132 sont nés à la Réunion, soit 53% des cas de tuberculose. Le second lieu de naissance le plus représenté est Madagascar avec 32,1% des cas de La Réunion. Le délai médian entre l'arrivée en France et le diagnostic de tuberculose pour les personnes nées à l'étranger est de 30 mois.

L'ensemble de la population est né en France métropolitaine, à La Réunion ou sur une île avoisinante, sauf cinq patients, nés respectivement en Espagne, en Indonésie, aux Philippines, au Portugal, et en Ethiopie.

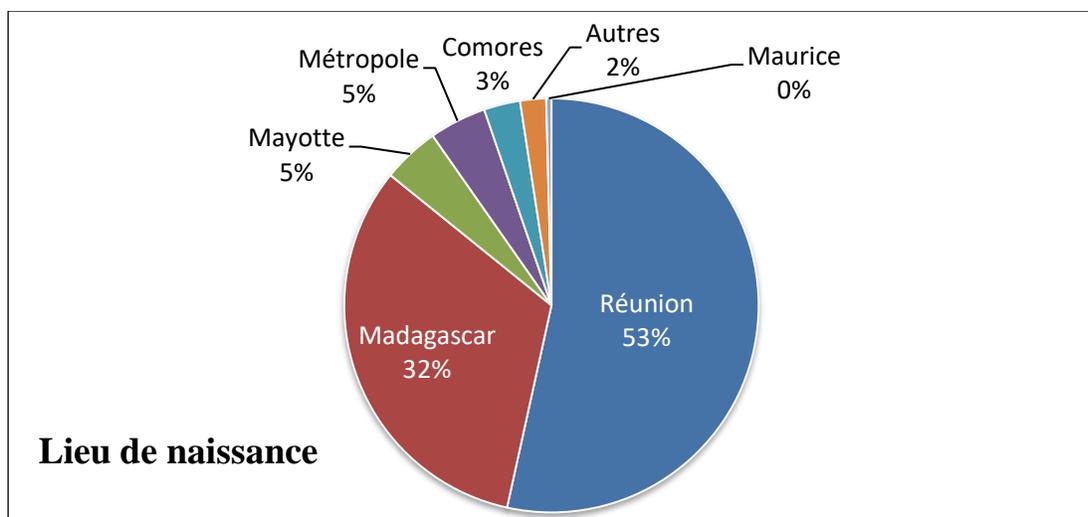


Figure 13: Répartition du lieu de naissance chez les patients atteints de tuberculose entre 2014 et 2018 à La Réunion (n=249)

En prenant les chiffres de répartition des lieux de naissance de la population vivant à La Réunion en 2013 de l'INSEE, le taux d'incidence annuel de la tuberculose à La Réunion en fonction du lieu de naissance a été estimé (tableau 2 et figure 14).

Tableau 2: Estimation du taux d'incidence en fonction du lieu de naissance pour les cas de tuberculose entre 2014 et 2018 à La Réunion

	Réunion	Madagascar	Mayotte	Comores	Maurice	Métropole
Nombre de cas par lieu de naissance sur la période 2014-2018	132	80	11	7	1	11
Nombre de personnes nées dans le territoire et vivant à la Réunion en 2013	698 824	17 179	6 262	2 801	5 097	92 798
Taux d'incidence annuel selon lieu de naissance (/100 000 hab.)	4	93	35	50	4	2
Chi ²		1154,0	52,1	47,3	0,2	0,4
OR par rapport au taux d'incidence de La Réunion		23,5	6,8	8,9	0,62	0,4
Intervalle de confiance		[18,0-30,9]	[3,7-12,6]	[4,2-18,9]	[0,1-4,4]	[0,2-0,7]

Hab. : habitants ; OR : Odds Ratio.

Les tests statistiques sont effectués en comparaison avec la naissance à La Réunion.

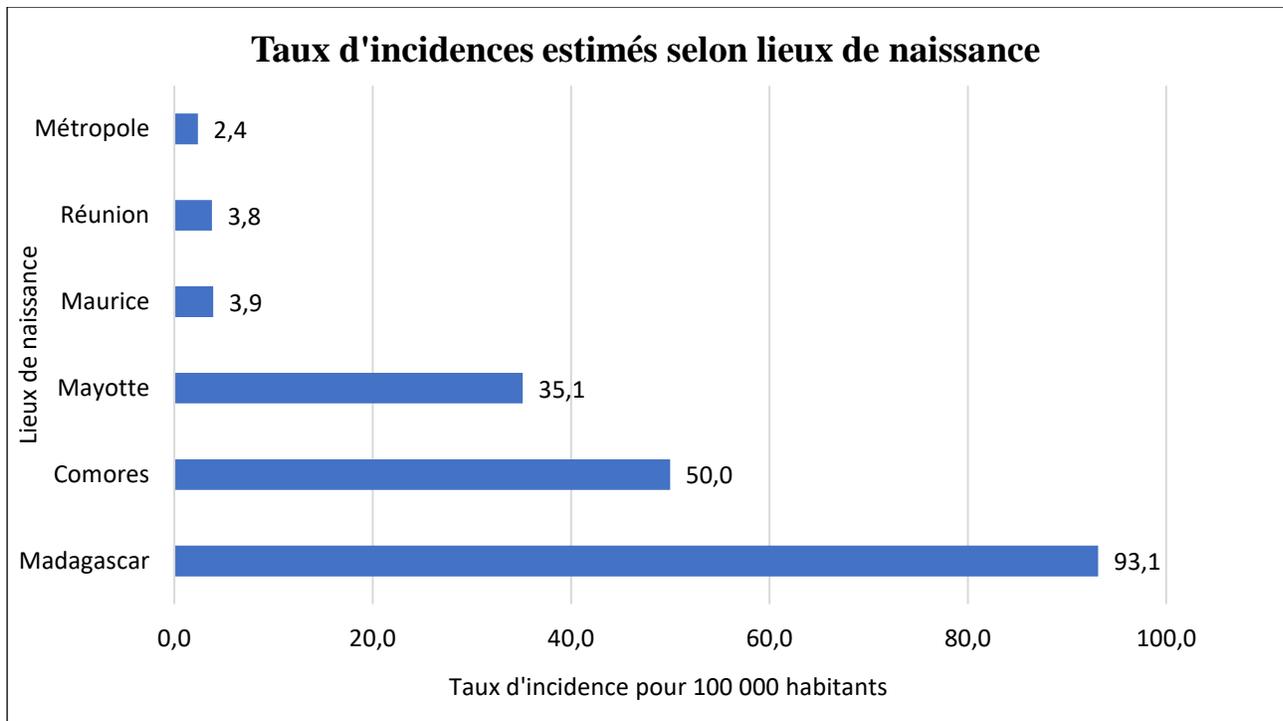


Figure 14: Estimation des taux d'incidence annuels de tuberculose à La Réunion entre 2014 et 2018 selon le lieu de naissance.

La plus grande partie de la population vit à La Réunion (87,5%). Le premier lieu de vie en dehors de La Réunion est Madagascar (18 patients soit 6,8%) (Figure 15).

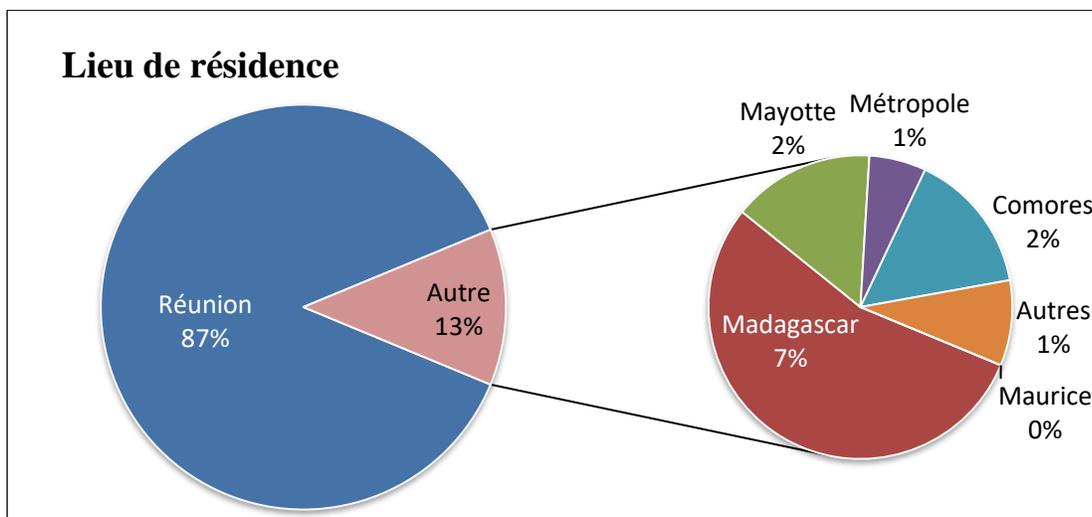


Figure 15: Répartition du lieu de résidence chez les patients atteints de tuberculose entre 2014 et 2018 à La Réunion (n=264)

Un tiers de la population (63 patients, soit 33,7%) a effectué un séjour hors de La Réunion de plus de 6 mois. Notons qu'un quart des cas de tuberculose à La Réunion a passé plus de 6 mois à Madagascar (47 patients, soit 25,1%) (Figure 16).

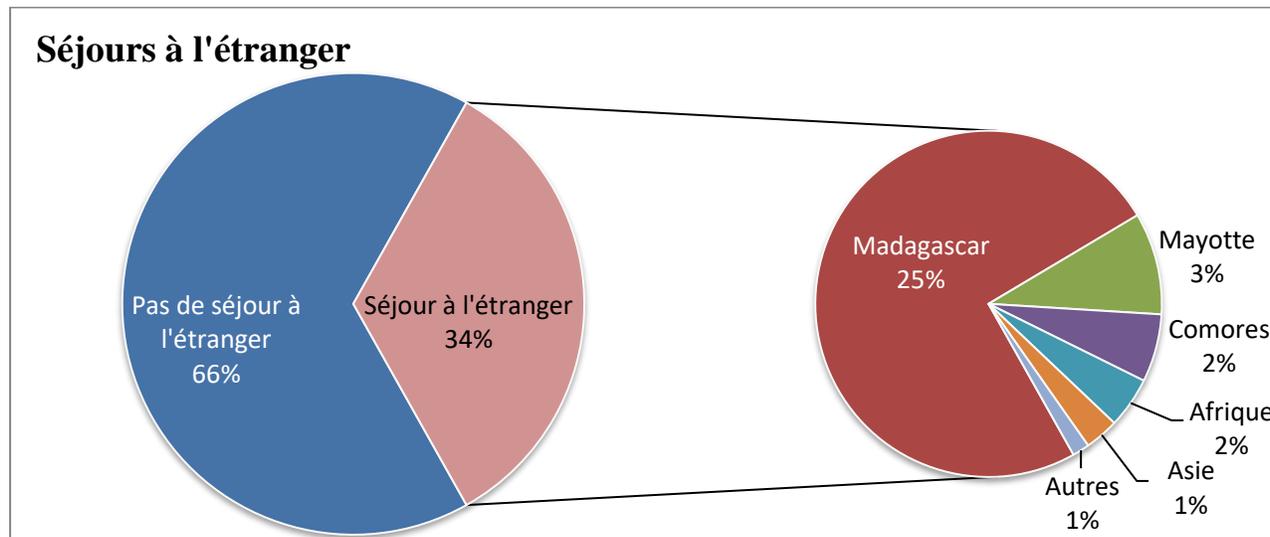


Figure 16: Représentation des séjours à l'étranger de plus de 6 mois des patients atteints de tuberculose à La Réunion entre 2014 et 2018 (n=187)

Enfin, si l'on définit le « lien avec un territoire de la zone Océan Indien » comme la naissance, la résidence ou un séjour dans un territoire autre que La Réunion, on constate que 35,2% (93/264 patients) ont un lien avec Madagascar, 4,5% avec Mayotte et 3% avec les Comores.

Au total, 114 patients (43%) sont nés ou ont résidé plus de 6 mois dans le reste de la zone Océan Indien.

B. Caractéristiques cliniques

1. Méthodes diagnostiques

Les prélèvements respiratoires sont ceux qui permettent le plus de diagnostics (tableau 3).

En effet, un tiers des patients de l'étude a au moins une expectoration positive (examen direct ou culture), un tiers un tubage positif et un quart un LBA positif.

Les formes bacillifères de tuberculose, correspondant à la présence de BAAR à l'examen direct, concernent 130 patients (53,1%).

Nous disposons de l'information d'une culture positive chez 220 patients (83%).

La tuberculose a été confirmée par technique de biologie moléculaire chez 116 des patients de l'étude. N'étant utilisée qu'à partir de 2016, 158 patients ont été testés soit 73,4% de positivité chez ces patients.

Par ailleurs, une analyse histologique retrouve une réaction épithélioïde et géo-cellulaire avec nécrose caséuse chez 20,8% des tuberculeux.

Les cas de tuberculose ont été déclarés à l'ARS dans 93,6% des cas (248 patients).

Nous avons eu connaissance des données de laboratoire, comprenant les laboratoires de mycobactériologie et d'anatomopathologie chez 228 patients (soit 86% des cas).

Tableau 3: Positivité des méthodes diagnostiques

Caractéristiques (n=265)	Valeur (%)
Positivité des prélèvements en fonction de leur origine (n=265)	
Expectoration	97 (36,6)
Tubage	96 (36,2)
Aspiration/LBA	67 (25,3)
Ponction pleurale	17 (6,4)
Exploration d'adénopathie	13 (4,9)
Médiastinoscopie/chirurgie pulmonaire	5 (1,9)
Biopsie osseuse / ponction articulaire	4 (1,5)
Urinaire	4 (1,5)
Hémoculture	3 (1,1)
Ponction lombaire	2 (0,8)
Exploration digestive	2 (0,8)
Présence de BAAR à l'examen direct	130 (49,1)
Culture	220 (83,0)
PCR <i>M. tuberculosis</i>	116 (43,8)
Anatomopathologie	55 (20,8)

LBA : lavage broncho-alvéolaire ; BAAR : bacille acido-alcalo-résistant ; PCR : polymérase chain reaction. L'ensemble des résultats positifs à un examen est noté une fois par patient. Les résultats présentés ne sont pas exclusifs entre eux : un patient peut avoir différents types d'examens.

2. Localisations

Dans notre population, 83,1% des patients ont développé au moins une atteinte pulmonaire (212/255 patients), et 16,9% des patients ont présenté une forme extra-pulmonaire exclusive (43/255patients) (*tableau 4*).

Tableau 4: Caractéristiques cliniques de la population.

Localisation (n=265)	
Pulmonaire	212 (80,0)
Ganglionnaire	44 (16,6)
Pleurale	33 (12,5)
Abdominale	10 (3,8)
Ostéo-articulaire	7 (2,6)
Péricarde	5 (1,9)
Urinaire	4 (1,5)
Cutanée	3 (1,1)
Neuro-méningée	3 (1,1)
ORL	2 (0,8)
Durée d'hospitalisation (jours)	18 [7-31]
Délai diagnostique (mois)	1 [1-2]
Durée de traitement (mois)	6 [6-6]

La localisation, regroupée en catégorie, correspond au nombre d'atteintes de la localisation dans la population. Elles ne sont pas exclusives (un patient peut présenter plusieurs localisations). ORL : oto-rhino-laryngologique

Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et la confirmation du diagnostic de tuberculose est de 1 mois. La durée de traitement médiane dans la population est de 6 mois. La durée médiane d'hospitalisation est de 18 jours.

3. Traitements reçus dans les formes sensibles

Chez les patients sensibles aux antituberculeux, la grande majorité des patients (158/185 soit 93%) ont bénéficié d'un schéma de traitement classique : une quadrithérapie associant les quatre antituberculeux de première ligne pendant 2 mois (ou arrêt de l'éthambutol si souche sensible à l'isoniazide) puis une bithérapie par rifampicine et isoniazide pendant 4 mois. Sept patients (3,8%)

n'ont reçu aucun traitement antituberculeux. Parmi eux, six patients sont décédés et un patient a été perdu de vue (figure 17).

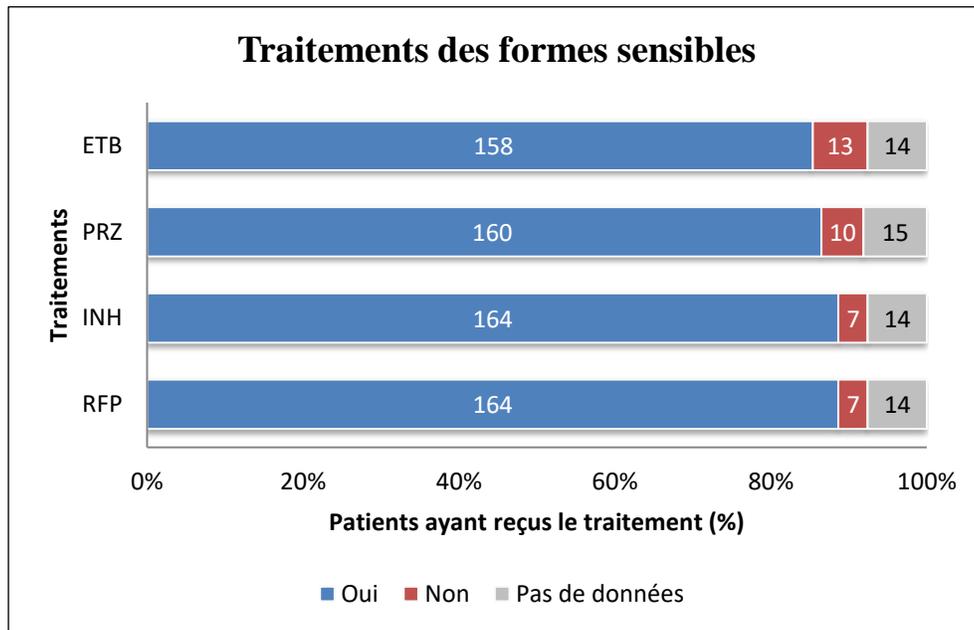


Figure 17: Description des traitements reçus chez les patients sensibles aux antituberculeux (n=185)

RFP : Rifampicine ; INZ : Isoniazide ; ETB : Ethambutol ; PRZ : Pyrazinamide. Les étiquettes de données correspondent au nombre de patients.

Notons qu'un patient a été traité par association de clofazimine, quinolones et aminosides devant le tableau initial grave ; un patient a été traité par linézolide et aminosides en plus de la quadrithérapie, pour suspicion de résistance ; un patient a été traité par quinolones en plus de la quadrithérapie devant l'extension de la maladie.

Chez les patients sensibles aux antituberculeux, 29 patients (15,6%) ont été traité plus de 6 mois. La durée médiane de traitement pour ces patients est de 9 mois. Parmi ces patients traités plus de 6 mois, nous avons connaissance de la localisation de l'atteinte pour 28 patients. 24 de ces patients avaient une atteinte pulmonaire. Deux patients avaient une atteinte ostéo-articulaire exclusive et ont été traité 9 mois. Un patient avait une atteinte pleurale seule, et un patient avait une atteinte digestive seule. Quatre patients ont été traité un an : deux patients immunodéprimés qui avaient une forme pulmonaire seule ; l'un avait une atteinte

pulmonaire et pleurale fistulisant à la peau ; l'autre patient avait une atteinte pulmonaire, ganglionnaire et neuro-méningée.

La plus longue durée de traitement cumulée a été de 21,5 mois, survenant chez un patient inobservant, aux multiples rechutes.

C. Données de résistances

1. Description des types de résistances

Sur l'ensemble de la population initiale, nous disposons des données de résistances phénotypiques pour 216 patients. Parmi eux, 31 présentent une résistance à au moins un antituberculeux, représentant 14,4% de la cohorte (*tableau 5*).

Tableau 5: résistances aux principaux antituberculeux

Données de résistance aux principaux antituberculeux (n=216)	Valeur (%)
Sensibles	185 (85,6)
Résistants	31 (14,4)
Rifampicine	4 (1,9)
Biologie moléculaire <i>rpoB</i> (n=113)	1 (0,9)
Phénotypique (n=213)	4 (1,9)
Concordance lorsque biologie moléculaire disponible	1 (100)
Isoniazide	12 (5,6)
Biologie moléculaire totale (n=91)	7 (7,7)
<i>dont katG</i>	4 (4,4)
<i>dont inhA</i>	3 (3,3)
Phénotypique (n=213)	12 (5,6)
Concordance lorsque biologie moléculaire disponible	7 (100)
Pyrazinamide	14 (6,5)
Ethambutol	1 (0,5)
Streptomycine	11 (5,1)
Monorésistance Isoniazide	4 (1,8)
Tuberculose MDR	3 (1,4)
Tuberculose XDR	0 (0,0)
Résistance primaire	29 (13,24)
Résistance secondaire*	2 (0,9)

*Les définitions retenues pour les résistances sont celles de l’OMS définies plus haut.
MDR : tuberculose multirésistante. XDR : tuberculose ultrarésistante. Un même patient peut présenter plusieurs résistances.
* résistance secondaire : dont 1 cas ayant comme antécédent une tuberculose traitée sans données microbiologiques.*

La résistance la plus fréquente dans notre population est au Pyrazinamide avec 6,5% de patients résistants (14/216 patients).

On décrit 5,6% de résistance à l’isoniazide ; parmi les 7 patients ayant bénéficié d’une recherche de résistance génotypique à l’isoniazide, elle s’est avérée positive chez chacun des patients, dont 4 patients avec une résistance de haut niveau sur le gène *katG*, et 3 patients dans la région codant l’*inhA*.

Dans l’étude, 4 patients (1,9%) ont une résistance phénotypique à la rifampicine. Parmi eux, un seul a été testé en biologie moléculaire, et la mutation *rpoB* a été identifiée.

3 cas de tuberculose MR ont été mis en évidence, soit 1,4% de la population étudiée. Il n’y a pas de tuberculose ultrarésistante décrite sur la période.

On recense 1 patient (0,5%) résistant à l’éthambutol et 11 patients (5,1%) résistants à la Streptomycine.

La résistance est primaire chez 29 patients (93,5% des résistants) et secondaire chez 2 patients (6,5% des résistants).

Parmi les patients résistants, 21 (68%) présentent une monorésistance : 11 au pyrazinamide (35,5% des résistances), 4 à la streptomycine (12,9% des résistances), 4 à l’isoniazide (12,9% des résistances), 1 à la rifampicine (3,2% des résistances) et 1 à l’éthambutol (3,2% des résistances).

2. Prise en charge thérapeutique de la résistance aux antituberculeux

Le tableau 6 détaille la prise en charge thérapeutique individuelle en fonction du profil de résistance.

Deux patients ont été diagnostiqués post-mortem et n’ont pas reçu de traitement.

Les résistances à la streptomycine ont été traité par le schéma thérapeutique des formes sensibles.

On note l'emploi des fluoroquinolones chez 8 patients (25,8%), des aminosides chez 3 patients (9,7%), de l'éthionamide et de la cyclosérine chez 2 patients (6,5%) et du linézolide chez 1 patient (3,2%).

Tableau 6 : Description des profils de résistance individuels et prise en charge thérapeutique des patients présentant une résistance aux antituberculeux

N	Sexe	Âge (ans)	ATCD Tuberculose	Résistance en BM isoniazide	Résistance en BM rifampicine	Résistance Phénotypique	Durée de traitement	Traitements reçus	Issue
1	F	42	Non	NR	NR	INH et STM	6	RFP+PRZ+ETB	1
2	H	45	Non	NR	NR	MDR : INH RFP et PRZ	16	ETB+MXF+ETN+CYC + AMK (3mois) LZL (3mois)	1
3	F	47	Oui, résistance et traitements inconnus	NR	NR	MDR : INH, RFP et PRZ	9	ETN+MXF+ETB+CYC (6mois) AMK (3mois) LZL (1mois)	1
4	H	56		NR	NR	PRZ	11	Classique	1
5	F	53	Non	NR	NR	PRZ	9	Classique	1
6	F	24	Non	NR	NR	ETB	6	RFP+INH+PRZ	1
7	F	42	Non	NR	NR	STM	9	Classique	1
8	H	56	Oui, 9 mois INH, RFP, PRZ et STM	NR	NR	PRZ	6	Classique	1
9	H	40	Non	NR	NR	STM	6	Classique	1
10	H	74	Non	NR	NR	PRZ	6	Classique	1
11	F	83	Non	NR	NR	PRZ, STM	0	Aucun	2
12	H	40	Non	<i>inhA</i>	NR	INH et STM	28 mois cumulés	RFP+INH+ETB+PRZ 3 mois puis RFP+INH 1mois (rupture suivi) Rechute :	6

N	Sexe	Âge (ans)	ATCD Tuberculose	Résistance en BM isoniazide	Résistance en BM rifampicine	Résistance Phénotypique	Durée de traitement	Traitements reçus RFP+INH+ETB+PRZ (2mois) puis RFP+ETB+PRZ (7mois). 2 ^{ème} rechute : RFP+ETB+PRZ (16 mois)	Issue
13	H	78	Non	NR	NR	RFP	0	Aucun	2
14	H	58	Non	NR	NR	PRZ	6	Classique	1
15	F	45	Non	Négative	Négative	PRZ	9	Classique	1
16	F	1	Non	<i>katG</i>	Négative	INH	6	RFP+PRZ+LVF	1
17	H	62	Oui, non traitée	<i>katG</i>	<i>rpoB</i>	MDR : INH et RFP	3	RFP+INH+ETB+PRZ (1mois) puis ETB+ PRZ+ INH+MXF+AMK (2 mois)	2
18	F	76	Non	NR	NR	PRZ		Classique	6
19	H	42	Non	<i>inhA</i>	Négative	INH, PRZ et STM	0	Aucun	6
20	F	16	Non	<i>inhA</i>	Négative	INH et STM	0	Aucun	6
21	F	64	Non	Négative	Négative	STM	9	Classique	1
22	F	23	Non	NR	Négative	PRZ	9	Classique	1
23	F	24	Non	<i>katG</i>	Négative	INH	9	RFP+INH+ETB+PRZ (2 mois) puis RFP+ETB+MXF+PRZ (7 mois)	1

N	Sexe	Âge (ans)	ATCD Tuberculose	Résistance en BM isoniazide	Résistance en BM rifampicine	Résistance Phénotypique	Durée de traitement	Traitements reçus	Issue
24	F	64	Non	<i>katG</i>	Négative	INH et STM	6	RFP+ INH +ETB+PRZ+MXF (2mois) puis MXF+RFP (4 mois)	1
25	F	11	Non	<i>katG</i>	Négative	INH		RFP+INH+PRZ	6
26	H	55	Oui	Négative	Négative	STM	3	Classique	3
27	F	55	Non	NR	Négative	PRZ	6	Classique	1
28	H	32	Non	Négative	Négative	PRZ		Inconnu	5
29	F	27	Non	Négative	Négative	STM	9	RFP+INH+ETB (grossesse)	1
30	F	45	Non	Négative	Négative	PRZ	9	Classique	1
31	F	80	Non	NR	NR	INH	12	RFP+ PRZ+ LVF+ INH (3 mois) puis RFP+ PRZ+ LVF	1

H : homme ; F : femme ; R : résistance ; S : Sensibilité ; BM : biologie moléculaire ; NR : non réalisée ; N : numéro de patient ; ATCD : antécédents

Classique : RFP INH ETB PRZ 2mois puis RFP INH 4mois

RFP: rifampicine ; INH: isoniazide ; ETB: éthambutol ; PRZ: pyrazinamide ; LVF: levofloxacin ; AMK: amikacine ; MXF: moxifloxacin ; ETN: éthionamide ; CYC: cyclosérine ; LZL: linézolide ; STM: streptomycine ;

Issues de traitement : 1 :traitement achevé à 12 mois ; 2 : décédé ; 3 : traitement arrêté ; 4 : traitement en cours à 12 mois ; 5 : transfert ; 6 : perdu de vue

D. Analyse des caractéristiques en fonction de la résistance aux antituberculeux

1. Caractéristiques générales

a) *Nombre de cas*

Entre 2014 et 2018, on note entre 31 et 40 cas annuels de tuberculoses sensibles, et entre 3 et 7 cas annuels de tuberculoses résistantes (*figure 18*). L'année 2017 fait exception avec 46 cas de tuberculose sensibles et 10 cas résistants.

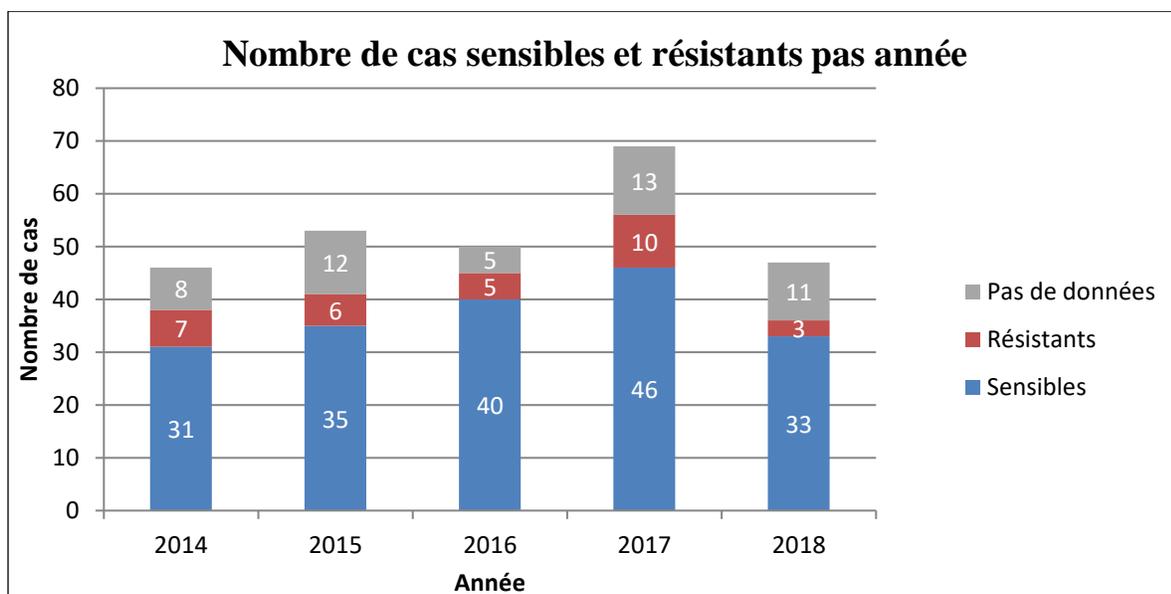


Figure 18: Description du nombre de patients sensibles et résistants aux antituberculeux par année à La Réunion, entre 2014 et 2018

L'évolution du taux d'incidence par année sur la période est stable, avec une augmentation ponctuelle que l'on retrouve à l'année 2017. On constate des variations proportionnelles des taux de sensibilité et de résistance sur la période à l'étude (*figure 19*).

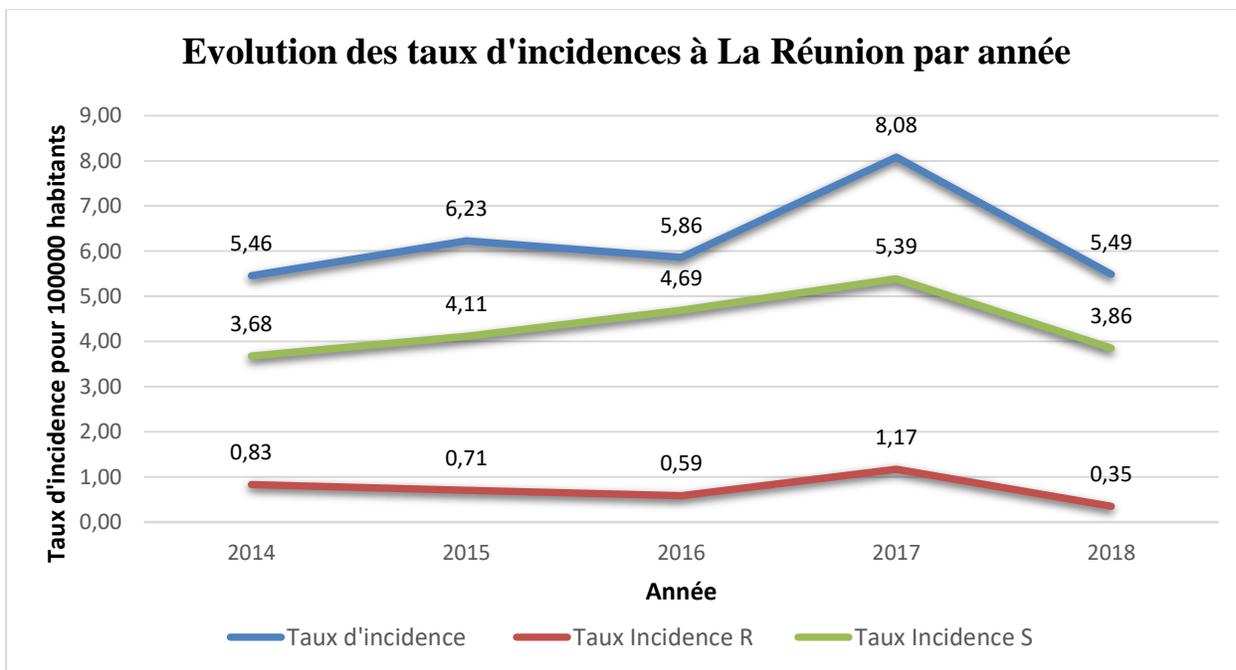


Figure 19: Evolution du taux d'incidence global, des sensibles et des résistants aux antituberculeux par année, à La Réunion entre 2014 et 2018.

Taux exprimés pour 100 000 habitants. R : résistant : S : sensible

b) Données démographiques

L'âge médian est de 47 ans et 45 ans respectivement dans la population sensible et résistante, sans différence significative (*tableau 7*). Il n'y a pas de différence retrouvée sur l'âge dans chacune des tranches d'âge.

Les femmes sont surreprésentées dans la population résistante. En effet, il y a significativement plus d'hommes dans la population sensible (63,2% soit 117/216 patients) et plus de femmes dans la population résistante (61,3% soit 19/31 patients).

Tableau 7: Données démographiques en fonction de la résistance aux antituberculeux : âge et sexe

Caractéristiques	Sensibles (n=185)	Résistants (n=31)	p value	Test
Age	47 [35-61]	45 [36-60]	1	Welch two samples t-test
Répartition par tranche d'âge			NS	Coefficients de corrélation
0-15ans	10 (5,4)	2 (6,5)		
16-35ans	36 (19,5)	6 (19,4)		
36-55ans	72 (38,9)	12 (38,7)		
56-75ans	55 (29,7)	7 (22,6)		
>75ans	12 (6,5)	4 (12,9)		
Sexe masculin	117 (63,2)	12 (38,7)	0,01	Chi²
Nombre de cas par année				
2014	31 (16,8)	7 (22,6)		
2015	35 (16,9)	6 (19,4)		
2016	40 (21,6)	5 (16,1)		
2017	46 (24,9)	10 (32,3)		
2018	33 (17,8)	3 (9,7)		

NS : non significatif

Tableau 8: Caractéristiques démographiques en fonction de la résistance aux antituberculeux : données géographiques

Caractéristiques	Sensibles	Résistants	p value	Test
Lieu de Naissance (n=201)	172	29	0,12	Fisher
Réunion	85 (49,4)	19 (65,5)		
Madagascar	59 (34,3)	5 (17,2)		
Mayotte	10 (5,8)	0 (0,0)		
Métropole	11 (6,4)	2 (6,9)		
Comores	5 (2,9)	2 (6,9)		
Autres	2 (1,2)	1 (3,4)		
Maurice	0 (0,0)	0 (0,0)		
Lieu de résidence (n=215)	183	31	0,08	Fisher
Réunion	158 (86,3)	27 (87,1)		
Madagascar	15 (8,2)	2 (6,5)		
Mayotte	5 (2,7)	0 (0,0)		
Comores	5 (2,7)	0 (0,0)		
Autres	0 (0,0)	1 (3,2)		
Métropole	0 (0,0)	1 (3,2)		
Maurice	0 (0,0)	0 (0,0)		
Données de séjour à l'étranger (n=147)	128	19	0,65	Fisher
Séjour à l'étranger	41 (32,0)	5 (26,3)		
Madagascar	30 (23,4)	4 (21,1)		
Mayotte	5 (3,9)	0 (0,0)		
Comores	4 (3,1)	0 (0,0)		
Autres	2 (1,6)	1 (5,3)		
Pas de séjour à l'étranger	87 (68,0)	14 (73,7)		
Lien avec les territoires de la zone Océan Indien (n=215)				
Naissance, résidence ou séjour à Madagascar	68 (37,2)	7 (22,6)	0,12	Chi ²
Naissance, résidence ou séjour à Mayotte	10 (5,5)	0 (0,0)	0,36	Fisher
Naissance, résidence séjour aux Comores	6 (3,3)	2 (6,5)	0,32	Fisher
Délai entre l'arrivée à La Réunion et le diagnostic (mois) (n=52)	18 [8-12]	48 [10-114]	0,81	Mann-Whitney

Parmi les patients sensibles aux antituberculeux, 49,4% sont nés à La Réunion, alors qu'ils sont 65,5% parmi les résistants (tableau 8). Le lieu de naissance n'apparaît pas comme significativement différent (figures 20 et 21).

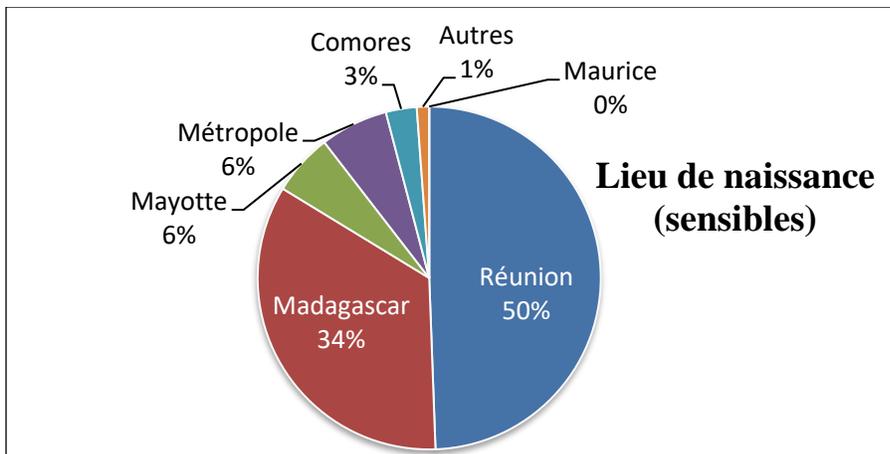


Figure 20: Répartition du lieu de naissance chez les patients atteints de tuberculose sensible entre 2014 et 2018 à La Réunion (n=172)

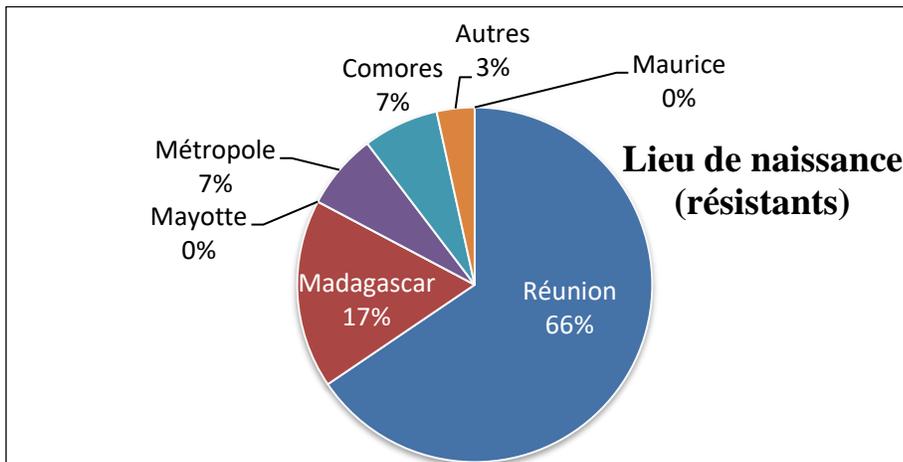


Figure 21: Lieu de naissance chez les patients atteints de tuberculose résistante entre 2014 et 2018 à La Réunion (n=29)

Le lieu de résidence est connu pour 215 patients : ils résident en grande majorité à La Réunion, soit 86,3% des sensibles (*figure 22*) et 87,1% des résistants aux antituberculeux (*figure 23*). Il n'y a pas de différence significative sur le lieu de résidence.

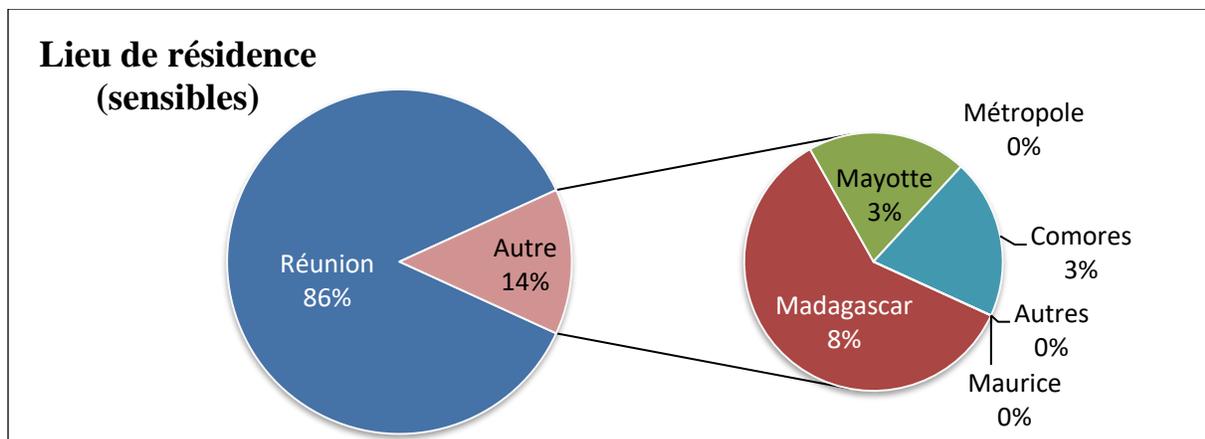


Figure 22 : Lieu de résidence chez les patients atteints de tuberculose sensible entre 2014 et 2018 à La Réunion (n=183)

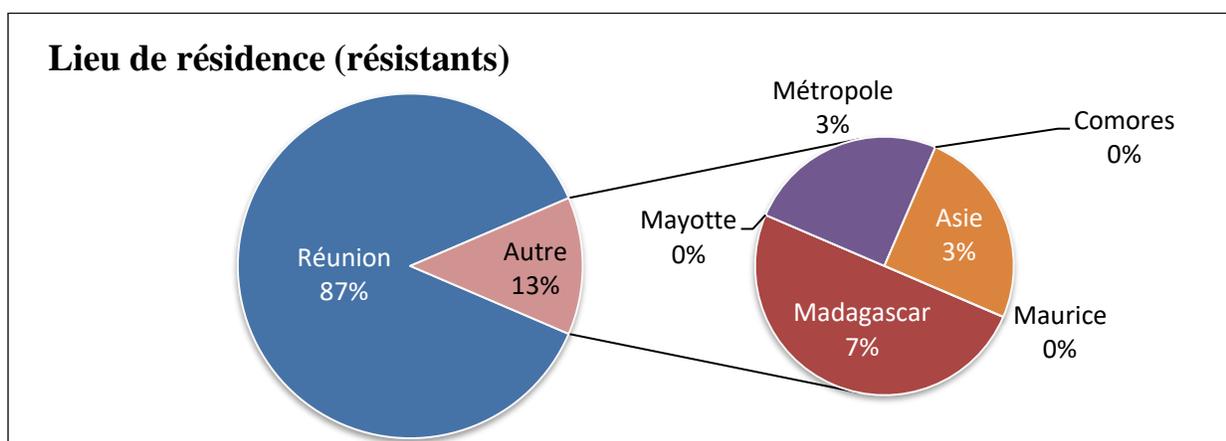


Figure 23: Lieu de résidence chez les patients atteints de tuberculose résistante entre 2014 et 2018 à La Réunion (n=31)

Concernant les séjours à l'étranger, 32% et 26,3% des patients respectivement sensibles et résistants aux antituberculeux ont passé 6 mois hors de La Réunion (*figures 24 et 25*). Ce critère n'apparaît pas comme significativement différent.

Si l'on s'intéresse aux liens avec les autres territoires de la zone Océan Indien, on constate que 75 patients (34,7%) ont un lien avec Madagascar, 10 (4,6%) avec Mayotte et 8 (3,7%) avec les Comores, sans qu'il n'y ait de différence statistiquement significative entre ce lien et la résistance aux antituberculeux.

La médiane entre l'arrivée en France et le diagnostic de tuberculose pour les patients en provenance de l'étranger est de 18 mois chez les sensibles et 48 mois chez les résistants sans qu'il y ait de différence significative entre ces valeurs.

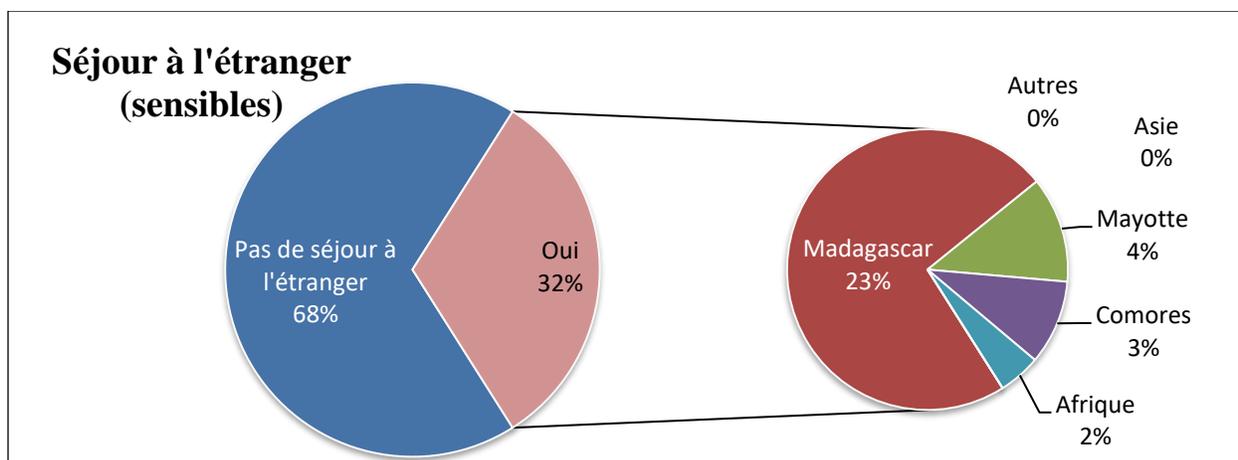


Figure 24: Séjours à l'étranger de plus de 6 mois des patients atteints de tuberculose sensible à La Réunion entre 2014 et 2018 (n=147)

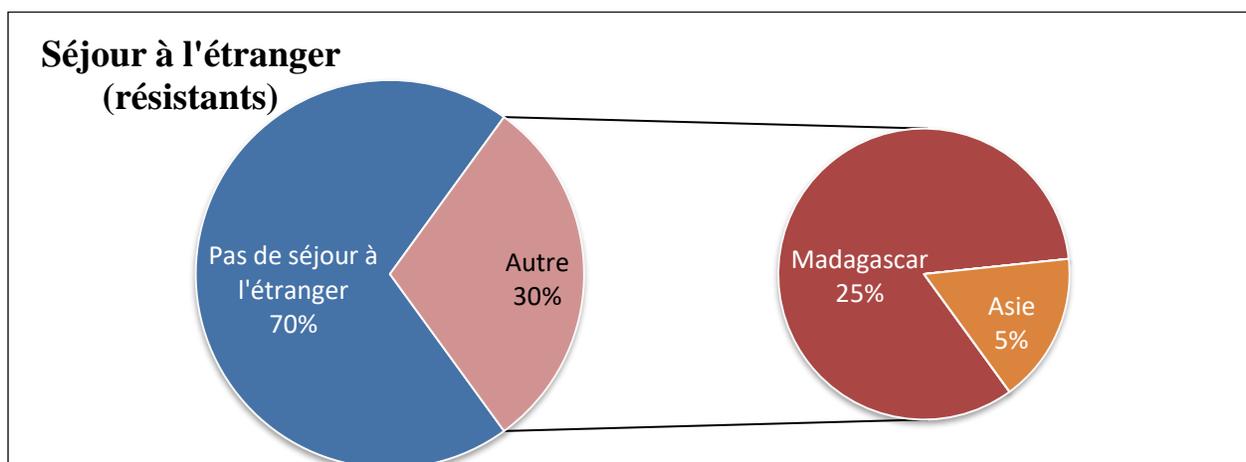


Figure 25: Représentation des séjours à l'étranger de plus de 6 mois des patients atteints de tuberculose résistante à La Réunion entre 2014 et 2018 (n=19)

Tableau 9 : Proportion de résistances en fonction du lien avec les autres îles de la zone Océan Indien

Lien avec un autre territoire (n=216)	Total	Résistant
Madagascar	68	7 (10,3)
Mayotte	10	0 (0,0)
Comores	6	2 (33,3)
Absence de lien*	132	22 (16,7)

*absence de lien : pas de naissance, de résidence ou de séjour de > 6 mois dans un autre territoire de la zone Océan Indien. Le pourcentage exprimé correspond à la proportion de patient résistant sur le nombre total de patient avec le même lien.

2. Données cliniques et indicateurs sociaux de prise en charge

Le tableau 10 résume les différentes comorbidités des patients atteints de tuberculose.

Le diabète est une comorbidité significativement associée à la résistance : elle touche 15% des cas sensibles (25/216 patients) et 30 % (9/31 patients) des cas résistants ($p < 0,05$).

Tableau 10: Données cliniques et indicateurs sociaux en fonction de la résistance aux antituberculeux

Caractéristiques	Total	Sensibles	Résistants	p value	Test
Comorbidités					
Dénutrition (n=188)	111 (59,0)	95 (59,4)	16 (57,1)	0,82	Chi ²
Diabète (n=197)	34 (17,3)	25 (15,0)	9 (30,0)	0,045	Chi²
OH chronique (n=212)	26 (12,3)	23 (12,7)	3 (9,7)	0,77	Fisher
Immunosuppresseurs (n=214)	9 (4,2)	8 (4,4)	1 (3,2)	1	Fisher
VIH (n=199)	5 (2,5)	5 (2,9)	0 (0,0)	1	Fisher
Transplanté d'organe (n=262)	5 (2,3)	5 (2,7)	0 (0,0)	1	Fisher
Insuffisance rénale dialysée (n=214)	5 (2,3)	3 (1,6)	2 (6,5)	0,15	Fisher
Maladie hématologique (n=214)	4(1,9)	4 (2,2)	0 (0,0)	1	Fisher
BCG (n=28)	17 (60,7)	14 (63,6)	3 (50,0)	1	Fisher
Durée d'hospitalisation (jours)	20 [8-34]	21 [8-34,5]	16 [7,5-31,5]	0,72	Mann-Whitney
Délai diagnostique (mois)	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-2]	0,65	Mann-Whitney
Durée de traitement (mois)	6 [6-6]	6 [6-6]	6 [6-9]	0,057	Mann-Whitney
Antécédents de tuberculose (n=216)	15 (6,9)	11 (5,9)	4 (12,9)	0,24	Fisher
Antécédents de tuberculose traitée (n=216)	10 (4,6)	7 (3,8)	3 (9,7)	0,16	Fisher
IDE à domicile (n=165)	63 (38,2)	49 (35,3)	14 (53,8)	0,073	Chi ²
SDF (n=199)	4 (2,0)	4 (2,4)	0	1	Fisher
Absence de sécurité sociale (n=201)	12 (6,0)	10 (7,1)	2 (7,7)	1	Fisher

OH : alcoolisme ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; BCG : vaccin bilité de Calmette et Guérin ;

IDE : infirmier diplômé d'état ; SDF : sans domicile fixe

On note que 11 patients (59%) ont une dénutrition associée, elle se retrouve dans les mêmes proportions chez les cas sensibles et résistants. La co-infection avec le VIH est présente chez 5 patients (2,5%), et tous présentent une forme sensible.

La durée médiane d'hospitalisation est de 20 jours. Le délai diagnostique et la durée de traitement sont équivalents dans les deux sous-groupes.

Quinze patients (6,9%) ont un antécédent de tuberculose, dont 10 (4,6%) ont été traités. Trois patients (9,7%) du groupe résistant ont pour antécédent une tuberculose traitée, contre 7 (3,8%) du groupe sensible, sans différence significative observée.

Concernant les critères sociaux, 14 patients (53,8%) du groupe résistant ont un infirmier à domicile contre 49 (35,3%) du groupe sensible. Au total, 4 patients (2%) sont SDF dans l'étude, et tous ont développé une forme sensible. Six pourcents des patients n'ont pas de sécurité sociale, dont 2 (7,7%) chez les patients résistants.

3. Issues de traitement

Dans notre population totale de 265 patients, 67,9% (180/265 patients) sont considérés guéris à un an. 55 patients (20,8%) sont perdus de vue ou l'issue n'est pas connue. Notons que 20 patients sont décédés, soit 7,6% de notre cohorte (*tableau 11*).

Chez les résistants, on note un taux de succès à un an de 67,7% (21/31 patients). Trois patients sont décédés (9,7%) et 5 patients (16,1%) sont perdus de vue.

Les proportions sont globalement similaires chez les patients présentant une souche sensible et une souche résistante ($p > 0,05$).

Tableau 11: Description de l'issue de traitement en fonction de la résistance aux antituberculeux

Issue de traitement	Total (n=265)	Sensibles (n=185)	Résistants (n=31)	p value	Test
1 Traitement achevé à 12 mois	180 (67,9)	125 (67,6)	21 (67,7)	0,43	Fischer
2 Décédé	20 (7,6)	16 (8,6)	3 (9,7)		
3 Traitement stoppé	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (3,2)		
4 Traitement en cours à 12 mois	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0,0)		
5 Transfert	8 (3,0)	6 (3,2)	1 (3,2)		
6 Perdu de vue	55 (20,8)	37 (20,0)	5 (16,1)		

L'issue de traitement de la tuberculose est l'état du traitement à 1 an de son initiation. Elle est catégorisée en 6 items.

IV. DISCUSSION

Il s'agit de la première étude détaillant les caractéristiques épidémiologiques, démographiques, microbiologiques, cliniques et de prise en charge des cas de tuberculose à La Réunion. Baroux et coll. ont décrit l'épidémiologie de la tuberculose à La Réunion de 2000 à 2007 basée sur les données de déclaration obligatoire mais sans accès aux dossiers médicaux et aux résultats microbiologiques (40). Notre étude a aussi l'avantage d'inclure les cas issus des déclarations obligatoires mais également ceux issus de la base de microbiologie, ce qui estime au mieux l'incidence de la maladie sur le territoire en réduisant les biais liés au défaut de déclaration (6,4% de patients non déclarés dans notre étude).

La Réunion reste une zone de faible endémie tuberculeuse avec un taux d'incidence calculé sur la période 2014-2018 de 6,23/100 000 habitants par année, soit inférieur de 30% par rapport aux 8/100 000 habitants de l'étude entre 2000 et 2007 à La Réunion (40). Il est inférieur à celui du territoire national en 2018 qui est de 7,6/100 000 habitants selon Santé publique France (39). C'est également le plus faible taux de la région Océan Indien. En effet, en 2018, le taux d'incidence à Mayotte est de 11,5/100 000 habitants, 13/100 000 habitants à l'île Maurice, 35 /100 000 habitants aux Comores, et 233/100 000 habitants à Madagascar (30,39).

En moyenne, on recense 49 cas par année sur la période d'étude, en dehors de 2017 où il est diagnostiqué 20 cas supplémentaires. Les raisons de cette hausse ponctuelle demeurent inconnues. Elle peut-être multifactorielle : premièrement l'apport de la PCR confirmant le diagnostic de six cas non retrouvés à culture cette année-là. Ensuite, elle peut être expliquée par l'existence de clusters notamment en collectivités, l'arrivée plus importante de migrants cette année là où l'année précédente, mais les proportions de naissance et de résidence à l'étranger de l'ensemble des patients restent comparables aux autres années.

Notre travail retrouve une plus forte prévalence de cas dans la sous-population réunionnaise native, résidente ou ayant séjourné dans le reste de la zone Océan Indien, et tout particulièrement à Madagascar : 35,2% des cas y sont nés, y ont vécu ou y ont passé plus de 6 mois. Sur la globalité de la zone Océan Indien, 42,8% des cas de tuberculose de La Réunion sont nés, résident ou ont séjourné plus de 6 mois à Madagascar, à Mayotte ou aux Comores.

L'estimation du taux d'incidence en fonction du lieu de naissance doit être interprétée avec précaution : premièrement, elle est basée sur des chiffres de naissance datant de 2013 (chiffres les plus récents de l'INSEE), bien que les proportions n'ont pas dû évoluer de manière importante entre 2013 et la période 2014-2018 ; deuxièmement, il s'agit d'estimations basées sur des chiffres de cas relativement faibles, comparées à des chiffres de population élevés, majorant le risque d'erreurs. Néanmoins, bien que peu précis, ces chiffres nous donnent une indication importante sur l'augmentation du risque de développer une tuberculose à La Réunion chez les patients en lien avec le reste des territoires de l'Océan Indien. Ceci est en cohérence avec les taux d'incidence plus élevés de la région de provenance ou de rapprochement.

Ces données confortent la politique nationale de dépistage systématique de la tuberculose pour les migrants et demandeurs d'asile provenant ou ayant séjourné dans un pays de haute endémicité défini par l'OMS à plus de 40 cas / 100 000 habitants (42,43). Comme sur le reste du territoire français, l'ARS de La Réunion coordonne le dépistage de la tuberculose dans la population migrante en collaboration avec l'Office Français de l'Immigration et de l'Intégration (OFII), le CLAT et l'Université de La Réunion mais également le centre de Permanence d'Accès aux Soins de Santé (PASS). Il comprend un examen clinique et une radiographie pulmonaire systématique. Un questionnaire de dépistage de la tuberculose nommé « TB screen » est proposé.

Ce dépistage permet de détecter 140 cas pour 100 000 personnes vues par l'OFII par an, représentant 7,9% des cas déclarés de tuberculose en France. On retrouve des données similaires à l'étranger notamment en Grande-Bretagne entre 2006 et 2012, où 519 955 migrants ont été dépistés avant puis régulièrement après leur arrivée sur le territoire. Ce sont 147/ 100 000 personnes-années qui ont été dépistées positives.

Le risque de développer une tuberculose pour les personnes initialement négatives était maximal entre la 1^{ère} et la 4^{ème} année, notamment si la radiographie initiale était anormale, et augmentait avec la prévalence du pays d'origine et les expositions antérieures. Les cas index dans la cohorte étaient peu nombreux (44).

Toutefois, bien que ces données soient en faveur d'un risque accru de développer une tuberculose dans la population migrante, elles ne sont pas en faveur d'un risque de souches résistantes dans notre population.

Il s'agit de la première étude s'intéressant aux résistances aux antituberculeux à La Réunion en recueillant à la fois les données génotypiques et phénotypiques de résistance. En effet, la première étude de 2007 comportait des biais importants : premièrement, les données de résistance n'étaient issues que des déclarations obligatoires faites au moment du diagnostic sans renseignement sur les données de résistances phénotypiques en culture. Deuxièmement, il n'y avait pas à cette époque de techniques de recherche de mutation de résistance par amplification génique au moment du diagnostic. De ce fait, le nombre de patients avec résistance était nettement sous-estimé.

Une des limites de notre étude est l'absence de données de résistances pour 49 patients. Ceci s'explique par plusieurs raisons : la première est la réalisation d'exams dans des laboratoires extérieurs au CHU. La notion de culture positive a pu être mentionnée dans le dossier médical, confirmant le diagnostic, mais sans mention de la sensibilité aux antituberculeux (220 cultures positives, 216 données d'antibiogramme phénotypique). Deuxièmement, certains patients ont eu un diagnostic de tuberculose à culture stérile, par analyse histologique ou génotypique.

La seconde limite est l'absence d'analyse génotypique de résistances les deux premières années d'étude, ne nous permettant pas de comparer intégralement la concordance des données phénotypiques et génotypiques.

Concernant les données de résistances des patients retrouvées dans notre étude, la fréquence de tuberculose MR est relativement faible : 3 cas sur 5 années, soit une incidence de 0,07 cas / 100 000 habitants-année, et représente 1,4% de notre population à l'étude sur 5 ans. Ce sont des données cohérentes avec la faible proportion (2%) de tuberculose MR entre 2000 et 2007 à La Réunion (40).

Le CNR-MyRMA fait état dans son rapport d'activité pour l'année 2018, de 78 cas de tuberculose MR, soit 1,9% des 4203 cas de tuberculose revus par son réseau de surveillance des tuberculoses MR. Au niveau mondial, l'OMS estime à 500 000 le nombre de cas de tuberculose MR-RR cumulées, soit entre 3 et 5% des nouveaux cas en 2018 (23,30).

Parmi les 3 cas réunionnais de tuberculose MR, un premier cas est une résistance secondaire chez une patiente antérieurement traitée à Madagascar ; le second cas est son conjoint, c'est une

résistance primaire. Le troisième cas aurait un antécédent de tuberculose non traitée, sans séjour à l'étranger.

On constate qu'environ 15% des cas de tuberculose à la Réunion ont une résistance à au moins un antituberculeux, ce qui est légèrement plus élevé que les 13,3% relevés en 2017 par le réseau de surveillance du CNR-MyRMA.

Parmi ces cas de résistance, 5,6% des patients présentent une résistance à au moins l'isoniazide, versus 6,4% au niveau national en 2017 ; la monorésistance à l'isoniazide représente 1,8% des patients versus 2,5% en national (23). Ceci pourrait avoir un impact sur la thérapeutique et une inquiétude quant au développement de formes MR si acquisition de résistance à la rifampicine. Cette proportion non négligeable de patients avec mono-résistance à l'isoniazide pose la question de la nécessité de développer les techniques de recherche de résistance aux antituberculeux dans notre laboratoire. En effet, ces patients sont amenés à être traité par moxifloxacine ou d'autres molécules pour lesquelles une recherche de résistance génotypique n'est pas actuellement disponible à La Réunion.

Il serait intéressant de disposer à La Réunion de méthodes de détection rapide élargie aux molécules de seconde ligne via le séquençage nouvelle génération (de type GeneLEad / Deeplex) permettant le screening en moins de 7 jours de résistances à 13 antituberculeux, dont les aminosides, les fluoroquinolones, la bédaquiline, la clofazimine et le linezolide (45,46). Ceci permettrait d'adapter le traitement plus précocement et ainsi favoriser l'efficacité du traitement et limiter les toxicités de certaines molécules non utiles.

Dans notre cohorte, les patients avec résistances n'ont pas un taux d'échec thérapeutique statistiquement supérieur à la population sensible, sous réserve d'un faible échantillon de patients résistants.

A propos des facteurs de risque associés à la résistance aux antituberculeux, plusieurs hypothèses ont été étudié.

La première était de déterminer s'il existait une association entre résistance et un lien avec les autres pays de la zone Océan Indien, notamment Madagascar, pays de plus forte endémie de la zone.

A Madagascar, le profil de résistance aux antituberculeux est difficile à établir, tant l'accès aux soins est limité par des raisons économiques et structurelles. En 2012, un programme national a été lancé pour dépister les tuberculoses MR via une pré-sélection sur deux critères : être cas contact symptomatique d'une tuberculose MR ou avoir un antécédent de traitement pour une tuberculose. Dans cette population à fort risque, 89 cas (4,5%) de tuberculose MR a été diagnostiqué entre 2012 et 2017, sans notification de cas de tuberculose XDR (47). Cependant, on estime que 34% des patients tuberculeux n'ont pas bénéficié de diagnostic et qu'en tout, seuls 1% des tuberculeux malgaches avaient une recherche par biologie moléculaire. L'OMS estime le nombre de tuberculose MR à Madagascar en 2018 à 1,6 /100 000 habitants (30).

Les données très complètes d'antibiogrammes phénotypiques et génotypiques de notre étude vont dans le sens d'un faible taux de résistance au sein de la population malgache. Pour ce qui est de la population originaire des Comores ou de Mayotte, il n'existe pas de données dans la littérature concernant le profil de résistance aux antituberculeux. Nous décrivons ici un faible taux de résistance chez les patients en lien avec Mayotte (0/10 patients soit 0%). Le risque semble plus élevé aux Comores (2/8 patients soit 25%) mais difficilement extrapolable du fait du faible effectif. Historiquement, les échanges ont toujours été importants entre les Comores et Mayotte mais il existe depuis la départementalisation de Mayotte en 2009 un flux migratoire également venu d'Afrique Australe et Centrale qui pourrait faire craindre l'arrivée de cas de tuberculose MR sur le territoire.

La seconde hypothèse à l'étude était de déterminer le mode d'acquisition de la résistance, notamment si le patient avait acquis un germe d'emblée résistant (résistance primaire) par contagé, ou si les antécédents de traitement antituberculeux potentiellement mal conduits avaient favorisé l'acquisition de résistances chez le patient (résistance secondaire). Malgré des données de déclaration obligatoires parfois incomplètes, l'analyse des données à notre disposition dans le dossier médical nous a permis d'identifier 29 cas de résistance primaire et 2 cas de résistance

secondaire. Le faible effectif nous empêchait de déterminer si les antécédents de tuberculose étaient associés à un plus haut risque de résistance.

Deux autres facteurs de risques semblent associés à la résistance dans notre étude. Ils sont à interpréter avec précaution puisqu'établis sur une population résistante de 31 patients comparés à 185 patients, avec un faible effectif ne permettant une analyse multivariée.

Le premier est le sexe féminin. En effet, bien que les femmes soient moins atteintes de tuberculose à La Réunion, elles représentent 61,3% des patients résistants (19/31 patients). Dans la littérature, le genre n'est pas toujours associé à la résistance aux antituberculeux et ces données varient selon les études et les populations étudiées. Au niveau national, 70% des cas de tuberculose MR en 2014 étaient des hommes, tout comme 62% des cas de tuberculoses MR de 2017 selon le CNR-MyRMA (23,48).

Le deuxième facteur potentiellement associé dans notre étude à la résistance est le diabète. En effet, 30% des cas résistants (9/31 patients) sont diabétiques versus 15% des cas sensibles. Il existe dans la littérature des articles montrant l'association entre le diabète et la résistance aux antituberculeux, notamment la tuberculose MR, mais dans des populations de patients géographiquement limités (49,50). Fischer-Hoch et coll. montrent que le diabète de type II est associé à la multirésistance chez 2878 patients tuberculeux du Texas et de Mexico (51).

Plusieurs hypothèses sont émises concernant la physiopathologie de la résistance : la première est le délai allongé de la négativation des prélèvements et donc de l'inoculum, pouvant rendre insuffisante la durée de traitement standard et conduire à la résistance secondaire ; la deuxième est la concentration sérique de rifampicine abaissée chez les patients diabétiques (52); la troisième est l'immunodépression relative et l'inflammation chronique des patients diabétiques augmentant la susceptibilité aux souches résistantes. On sait que le diabète a une prévalence supérieure à La Réunion par rapport au reste du territoire français, et il pourrait être intéressant de suivre particulièrement les patients diabétiques atteints de tuberculose pour prévenir le risque de résistances secondaires (53).

Il n'y a pas d'autres facteurs de risques de résistance mis en évidence possiblement du fait du manque de puissance statistique de l'étude.

Nous avons essayé de déterminer si certains facteurs sociaux à risque de mauvaise observance pouvaient être corrélés à la résistance aux antituberculeux. Nous n'avons retrouvé que 2% des patients sans domicile fixe et 6% des patients sans sécurité sociale, sans différence significative entre les groupes avec ou sans résistance. Sur le plan social, il y avait plus souvent un infirmier à domicile pour l'administration des thérapeutiques dans le groupe des patients avec résistance mais sans différence significative. Le taux de patients perdus de vue dans l'étude était de 20,8% contre 35,2% en moyenne sur le territoire national en 2017 (39). Une des missions des CLAT est d'assurer le suivi multidisciplinaire des patients tuberculeux afin de favoriser l'observance du traitement et limiter ainsi les risques de rechute, d'acquisition de résistance et de contagiosité.

V. CONCLUSION

Notre travail est la première étude épidémiologique exhaustive de la tuberculose à La Réunion. Elle confirme la faible endémicité de la maladie sur notre territoire mais souligne l'incidence plus élevée dans la population réunionnaise en lien avec les autres îles de la zone Océan Indien. Nous avons également établi la première description précise des résistances aux antituberculeux sur l'île. Les taux de monorésistance ou de multirésistance sont comparables à la métropole et sans risque surajouté chez les patients en lien avec les îles avoisinantes. Une attention sur ces résistances doit cependant être gradée dans les prochaines années en fonction de la modification de l'accès aux soins et des flux migratoires dans la zone. Le développement des techniques de détection de résistance au sein de notre laboratoire serait également bénéfique dans la prise en charge plus précoce de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Société Française de Microbiologie. Veziris N, Aubry A, Brossier F, Robert J, Jaffré J, Fraisse P. Mycobacterium tuberculosis. :12. [En ligne]. consulté le 01/08/2021. Disponible : https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_TB.pdf
2. Pilly E, Épaulard O Le Berre, Rozenn, Chirouze, Catherine, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly 2020: maladies infectieuses et tropicales : prépa. ECN, tous les items d'infectiologie. 2019.
3. Tuberculose : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/tuberculose>
4. Details - Public Health Image Library(PHIL) [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=5789>
5. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis.* 3 nov 2017;216(suppl_6):S629-35.
6. FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.12.html>
7. Extrapulmonary Tuberculosis (TB) - Infectious Diseases - MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/mycobacteria/extrapulmonary-tuberculosis-tb>
8. Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens J-P. La tuberculose extrapulmonaire. *Rev Mal Respir.* avr 2012;29(4):566-78.
9. Maitre T, Ok V, Morel F, Bonnet I, Sougakoff W, Robert J, et al. Sampling strategy for bacteriological diagnosis of intrathoracic tuberculosis. *Respir Med Res.* mai 2021;79:100825.
10. Datta S, Shah L, Gilman RH, Evans CA. Comparison of sputum collection methods for tuberculosis diagnosis: a systematic review and pairwise and network meta-analysis. *Lancet Glob Health.* août 2017;5(8):e760-71.
11. Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, Wilson D, Grint D, Alufandika-Moyo M, et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet.* juill 2018;392(10144):292-301.
12. CNRS : CNPS - cahier de prevention CNRS - risques biologiques [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.dgdr.cnrs.fr/sst/cnps/guides/risquebio.htm>
13. Cambau PE. Diagnostic bactériologique de la tuberculose. :48. In: DESC maladie infectieuse. Santé publique France. 2017. [internet]. Disponible sur:

<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-vendredi-13-oct./diagnostic-microbio-tuberculose-e-cambau.pdf>14. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *The Lancet*. avr 2011;377(9776):1495-505

14. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *The Lancet*. avr 2011;377(9776):1495-505.
15. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance. *N Engl J Med*. 9 sept 2010;363(11):1005-15.
16. Organisation mondiale de la Santé. Ligne directrice pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient, mise à jour 2017 [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2017 [cité 25 sept 2021]. 55 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258933>
17. Gayout M, Ballouhey J, Melloni B. Modalités de traitement de la tuberculose. *Actual Pharm*. sept 2017;56(568):30-7.
18. Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, Ben Romdhane F, Boughattas N-A, Chakroun M. Les effets indésirables des antituberculeux: épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Médecine Mal Infect*. mai 2007;37(5):253-61.
19. Veziris N, Robert J. Résistance aux antituberculeux et impasse thérapeutique. *médecine/sciences*. nov 2010;26(11):976-80.
20. Manuel numérique max Belin [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: https://manuelnumeriquemax.belin.education/svt-premiere/topics/svt1-ch16-276-a_1-origine-de-la-resistance-aux-antibiotiques
21. Organisation mondiale de la Santé. Lignes directrices unifiées de l’OMS sur la tuberculose : module 4 : traitement : traitement de la tuberculose pharmacorésistante [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2020 [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340191>
22. WHO announces updated definitions of extensively drug-resistant tuberculosis [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>
23. Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux. Rapport des activités de 2018 du CNR-MyRMA [internet]. 2019. Disponible : http://cnrmyctb.free.fr/IMG/pdf/rapport-CNR-MyRMA-2019b_web.pdf

24. El-Hajj HH, Marras SAE, Tyagi S, Kramer FR, Alland D. Detection of Rifampin Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in a Single Tube with Molecular Beacons. *J Clin Microbiol.* nov 2001;39(11):4131-7.
25. Musser JM, Kapur V, Williams DL, Kreiswirth BN, van Soolingen D, van Embden JDA. Characterization of the Catalase-Peroxidase Gene (*katG*) and *inhA* Locus in Isoniazid-Resistant and -Susceptible Strains of *Mycobacterium tuberculosis* by Automated DNA Sequencing: Restricted Array of Mutations Associated with Drug Resistance. *J Infect Dis.* janv 1996;173(1):196-202.
26. Molina-Moya B, Lacombe A, Prat C, Pimkina E, Diaz J, García-Sierra N, et al. Diagnostic accuracy study of multiplex PCR for detecting tuberculosis drug resistance. *J Infect.* août 2015;71(2):220-30.
27. Brossier F. Mécanismes d'action et de résistance de l'isoniazide, un antituberculeux de première ligne. *J Anti-Infect.* déc 2011;13(4):217-27.
28. Xie YL, Chakravorty S, Armstrong DT, Hall SL, Via LE, Song T, et al. Evaluation of a Rapid Molecular Drug-Susceptibility Test for Tuberculosis. *N Engl J Med.* 14 sept 2017;377(11):1043-54.
29. Tomasicchio M, Theron G, Pietersen E, Streicher E, Stanley-Josephs D, van Helden P, et al. The diagnostic accuracy of the MTBDRplus and MTBDRsl assays for drug-resistant TB detection when performed on sputum and culture isolates. *Sci Rep.* mai 2016;6(1):17850.
30. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069>
31. Morel F, Jaffré J, Sougakoff W, Aubry A, Véziris N. Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic de la tuberculose. *Rev Mal Respir.* mai 2020;37(5):412-6.
32. The CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project. Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing. *N Engl J Med.* 11 oct 2018;379(15):1403-15.
33. Zürcher K, Reichmuth ML, Ballif M, Loiseau C, Borrell S, Reinhard M, et al. Mortality from drug-resistant tuberculosis in high-burden countries comparing routine drug susceptibility testing with whole-genome sequencing: a multicentre cohort study. *Lancet Microbe.* juill 2021;2(7):e320-30.
34. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 5 mars 2020;382(10):893-902.
35. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet.* sept 2018;392(10150):821-34.
36. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 28 mars 2019;380(13):1201-13.

37. Nimmo C, Millard J, van Dorp L, Brien K, Moodley S, Wolf A, et al. Population-level emergence of bedaquiline and clofazimine resistance-associated variants among patients with drug-resistant tuberculosis in southern Africa: a phenotypic and phylogenetic analysis. *Lancet Microbe*. août 2020;1(4):e165-74.
38. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. 14 mars 2019;380(11):1001-11.
39. Santé publique France. Tuberculose: les données. [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose/donnees>
40. Baroux N, D'Ortenzio E. La tuberculose à la Réunion : caractéristiques épidémiologiques issues des déclarations obligatoires, 2000–2007. *Médecine Mal Infect*. janv 2010;40(1):12-7.
41. Zignol M, Dean AS, Falzon D, van Gemert W, Wright A, van Deun A, et al. Twenty Years of Global Surveillance of Antituberculosis-Drug Resistance. *N Engl J Med*. 15 sept 2016;375(11):1081-9.
42. OFII. Quehen A, Lambert S. Service médical de l'OFII [internet]. Consulté le 01/08/2021. Cité le 26/09/2021. Disponible sur: <https://splf.fr/wp-content/uploads/2019/12/04-VII-LOVATO-LAMBERT.pdf>
43. OFII. Le Luong T. Le dépistage de la tuberculose à l'OFII [internet]. Consulté le 01/08/2021. Cité le 26/09/2021. Disponible sur: <https://splf.fr/wp-content/uploads/2016/01/T-LE-LUONG-Depistage-tuberculose-OFII.pdf>
44. Aldridge RW, Zenner D, White PJ, Williamson EJ, Muzyamba MC, Dhavan P, et al. Tuberculosis in migrants moving from high-incidence to low-incidence countries: a population-based cohort study of 519 955 migrants screened before entry to England, Wales, and Northern Ireland. *The Lancet*. nov 2016;388(10059):2510-8.
45. Feuerriegel S, Kohl TA, Utpatel C, Andres S, Maurer FP, Heyckendorf J, et al. Rapid genomic first- and second-line drug resistance prediction from clinical *Mycobacterium tuberculosis* specimens using Deeplex-MycTB. *Eur Respir J*. janv 2021;57(1):2001796.
46. Bonnet I. First evaluation in routine use of combination of GeneLEAD VIII to extract and detect *Mycobacterium tuberculosis* DNA and Deeplex-MycTB to predict drug resistance and TB transmission in less than 7 days from clinical samples. CNR-MyRMA [Internet] consulté le 20/09/2021. Disponible sur http://cnrmyctb.free.fr/IMG/pdf/dias_IB_Deepex-Mycoclub_juin_2019.pdf
47. Knoblauch AM, Grandjean Lapierre S, Randriamanana D, Raheison MS, Rakotoson A, Raholijaona BS, et al. Multidrug-resistant tuberculosis surveillance and cascade of care in Madagascar: a five-year (2012–2017) retrospective study. *BMC Med*. déc 2020;18(1):173.

48. Guthmann J-P. Epidémiologie de la tuberculose en France en 2017. In: DESC maladie infectieuse. Santé publique France. 2017. [internet] :34. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-vendredi-13-oct./epidemiologie-tuberculose-jp-guthmann.pdf>49. Hsu A-H, Lee J-J, Chiang C-Y, Li Y-H, Chen L-K, Lin C-B. Diabetes is associated with drug-resistant tuberculosis in Eastern Taiwan. :4.
50. Mohd Shariff N, Shah SA, Kamaludin F. Previous treatment, sputum-smear nonconversion, and suburban living: The risk factors of multidrug-resistant tuberculosis among Malaysians. *Int J Mycobacteriology*. mars 2016;5(1):51-8.
51. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, Crespo G, Smith B, Rahbar MH, et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. *Scand J Infect Dis*. janv 2008;40(11-12):888-93.
52. Nijland HMJ, Ruslami R, Stalenhoef JE, Nelwan EJ, Alisjahbana B, Nelwan RHH, et al. Exposure to Rifampicin Is Strongly Reduced in Patients with Tuberculosis and Type 2 Diabetes. *Clin Infect Dis*. oct 2006;43(7):848-54.
53. Fuentes S, Mandereau-Bruno L, Regnault N, Bernillon P, Bonaldi C, Cosson E, et al. Is the type 2 diabetes epidemic plateauing in France? A nationwide population-based study. *Diabetes Metab*. nov 2020;46(6):472-9.

Epidémiologie de la tuberculose et sensibilité aux antituberculeux à La Réunion de 2014 à 2018

Résumé

Introduction- La tuberculose est le premier agent infectieux mortel au monde avec 1,2 million de décès annuels pour 10 millions de cas. L'épidémiologie de la tuberculose et de ses résistances est mal connue à La Réunion, au cœur de flux migratoires de territoires de l'Océan Indien de forte endémie.

Méthodes- Nous avons effectué une étude observationnelle rétrospective des cas de tuberculose maladie à La Réunion entre 2014 et 2018. Ont été analysés les caractéristiques épidémiologiques, démographiques, microbiologiques, cliniques et sociales.

Résultats- 265 cas de tuberculose-maladie ont été recensés sur la période, soit une incidence de 6,2/100 000 habitants. 114 patients (43%) sont nés ou ont résidé > 6 mois dans le reste de la zone Océan Indien. Le risque d'infection est augmenté si naissance à Madagascar (OR 23,5), aux Comores (OR 8,9) ou à Mayotte (OR 6,8). La prévalence de la co-infection VIH est faible (2,5%). On compte 31 cas (14,4%) de résistance aux antituberculeux dont 3 (1,4%) de tuberculose multirésistante et 0 cas de tuberculose ultrarésistante. Le sexe féminin (61,3% des résistants) et le diabète (30 % des résistants) sont associés à la résistance. Le taux de résistance n'était pas significativement différent en fonction de l'origine géographique.

Conclusion- Il s'agit de la première étude épidémiologique exhaustive de la tuberculose à La Réunion. L'incidence y est relativement faible mais accrue pour les personnes en lien avec les îles voisines, notamment Madagascar. La prévalence de multirésistance est faible, sans surrisque associé chez les patients issus de la zone Océan Indien.

Discipline : Pneumologie ; infectiologie

Mots-clés: tuberculose ; La Réunion ; épidémiologie ; résistance ; antituberculeux ; Océan Indien

Epidemiology of tuberculosis and susceptibility to antituberculosis drugs in Reunion Island from 2014 to 2018

Abstract

Introduction- Tuberculosis is the first fatal infectious agent in the world with 1.2 million annual deaths for 10 million cases. Little is known about the epidemiology of tuberculosis and its resistance in Reunion Island, which is at the heart of migratory flows from highly endemic Indian Ocean territories.

Methods - We carried out a retrospective observational study of cases of tuberculosis disease in Reunion Island between 2014 and 2018. The epidemiological, demographic, microbiological, clinical and social characteristics were analyzed.

Results - 265 cases of tuberculosis disease were recorded over the period, ie an incidence of 6.2 / 100,000 inhabitants. 114 patients (43%) were born or resided > 6 months in the rest of the Indian Ocean area. The risk of infection is increased if birth in Madagascar (OR 23.5), Comoros (OR 8.9) or Mayotte (OR 6.8). The prevalence of HIV co-infection is low (2.5%). There are 31 cases (14.4%) of resistance to antituberculosis including 3 (1.4%) of multidrug-resistant tuberculosis and 0 cases of extensively drug-resistant tuberculosis. The female sex (61.3% of resistant) and diabetes (30% of resistant) are associated with resistance. The resistance rate was not significantly different depending on the geographic origin.

Conclusion- This is the first exhaustive epidemiological study of tuberculosis in Reunion Island. The incidence there is relatively low but increased for people with links to neighboring islands, particularly Madagascar. The prevalence of multidrug resistance is low, with no associated increased risk for patients from the Indian Ocean area.

Discipline : pneumology ; infectious diseases

Keywords : tuberculosis ; Reunion Island ; epidemiology ; resistance ; antituberculosis ; Indian Ocean