THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité

Epidémiologie

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS : EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Présentée par

Mme Thuy Van BUI

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

Utilisation des systèmes de surveillance pour évaluer les aspects particuliers de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux en France

Soutenue le 2 octobre 2014

Devant le jury composé de :

Mr le Pr Jean-Paul STAHL	Rapporteur
Mr le Pr Pierre TATTEVIN	Rapporteur
Mr le Pr Thomas SIMILOWSKI	Examinateur
Mr le Pr.YazdanYAZDANPANAH	Examinateur
Mr le Pr Jérôme ROBERT	Directeur de thèse

RESUME

La tuberculose (TB) est encore aujourd'hui une cause majeure de morbidité et mortalité dans le monde. Sa maitrise a été rendue difficile par l'épidémie de VIH et la résistance au antituberculeux. La méningite tuberculose (MTB), est la forme la plus grave de TB et est un des indicateurs utilisés pour la politique vaccinale par le BCG. La multirésistance aux antituberculeux (MDR) qui pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques est surveillée depuis 1992 en France. En revanche, la mono-résistance à la Rifampicine (mono-RMP-R) qui représente une première étape vers la TB MDR est rarement étudiée et le devenir des malades est inconnu en France.

Notre travail a été axé sur l'épidémiologie de la MTB et l'impact des modifications de stratégie vaccinale par le BCG. Nous avons pour cela utilisé deux systèmes de surveillance de la tuberculose en France : un réseau national de laboratoires coordonné par le centre national de référence des mycobactéries (CNR), et le système de la déclaration obligatoire (DO), coordonné par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Nous avons également utilisé le réseau du CNR pour évaluer la monorésistance à la rifampicine dans la TB en France.

Nous avons tout d'abord évalué le taux d'incidence de la tuberculose du système nerveux central à culture positive (TB SNC C+) en France en 2007 (année de modification de la politique vaccinale) et son évolution entre 1990 et 2007. En 2007, la TB SNC C+ représentait moins de 1% de tous les cas tuberculose à culture positive et son incidence était de 0,5/million d'habitants. La sensibilité du réseau du CNR était de 79,4%. Pour évaluer l'évolution de la TB SNC C+ entre 1990 et 2007, nous avons utilisé une sensibilité « moyenne » dérivée de la sensibilité du CNR pour l'année 2000 (75,6%) et celle pour l'année 2007 pour corriger le nombre de cas signalés dans chacune des 4 études (1990, 1995, 2000, 2007). Nous avons observé une diminution de 62% du nombre corrigé de TB SNC C+ en 17 ans (90 à 35 cas) et du taux d'incidence corrigé (de 1,6 à 0,55 cas par million d'habitants) ($P < 0.001$).

Ensuite, nous avons mesuré l'impact des deux changements majeurs de la politique vaccinale par le BCG en 2006 (arrêt de la multipuncture) et 2007 (arrêt du BCG obligatoire), sur l'épidémiologie de la MTB chez les enfants <6 ans en France entre 2000 et 2011. Au total, 10 cas de MTB à culture positive et 17 cas de MTB possibles (culture négative ou inconnue) ont été identifiés, avec un taux d'incidence annuel variant de 0,16 à 0,66 cas/10 million habitants. En Ile de France où tous les enfants sont considérés « à risque » et donc devraient tous être vaccinés, ou dans les autres régions, où seuls les enfants à risque sont vaccinés depuis 2007, il n'existait aucune différence significative des taux d'incidence annuels pour chaque cohorte d'un an. Ces résultats renforcent la décision d'arrêter de la vaccination universelle par le BCG en 2007. Toutefois une surveillance étroite de la TB SNC dans les années à venir sera nécessaire pour évaluer l'impact long-terme de la nouvelle stratégie vaccinale.

Finalement, nous avons mis en place par le biais du réseau des laboratoires du CNR une cohorte rétrospective des cas de TB mono-RMP-R diagnostiqués en France entre 2005 et 2010. Au total, 39 cas de TB mono-RMP-R (soit 0.12% des cas de TB) ont été recensés. Parmi tous ces patients, 19 cas (49%) avaient un antécédent de traitement de leur tuberculose, et 9 (23%) étaient infectés par le VIH. Les données sur le traitement et le devenir étaient disponibles pour 30 des 39 patients et seulement 20 (67%) ont été considérés guéris. Les traitements reçus tant en terme de drogues que de durée étaient hétérogènes. Ces résultats suggèrent qu'il faut améliorer la prise en charge des malades atteints de TB mono-RMP-R en France.

En conclusion, l'utilisation des deux systèmes de surveillance de la TB a permis d'aborder l'épidémiologie de deux formes rares de TB en France : la méningite tuberculeuse et la TB monorésistance à la rifampicine. Pour la méningite, nous avons montré que la combinaison des deux systèmes est souhaitable en raison de la sous-déclaration des cas, même dans le cadre de cette maladie rare et entrainant une morbidité importante. Pour la TB mono-RMP-R, notre travail suggère une modification de la prise en charge, probablement proche de celle effectuée pour les cas MDR. Nous proposons que l'impact de cette modification soit fait dans le cadre d'un suivi national prospectif des cas.

SUMMARY

Tuberculosis (TB) remains a major cause of morbidity and mortality worldwide, partly because of drug resistance anf the HIV epidemics. Tuberculous meningitis (TBM) is the most severe form of the tuberculosis disease, and is one of the indicators used for the BCG vaccination policy. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), which poses diagnostic and therapeutic problems, has been monitored since 1992 in France. On the opposite, rifampicin mono-resistance (RMR) tuberculosis (TB) which represents a first step toward MDR-TB is rarely studied and the impact of rifampicin mono-resistance on patient's outcome is unknown in France.

Our work was focused on the epidemiology of MTB and the impact of changes in the BCG vaccination strategy. We used two systems implemented for the surveillance of TB in France: a nationwide laboratory network coordinated by the National Reference Centre (NRC) for Mycobacteria and Resistance of Mycobacteria to Anti-tuberculosis Drugs and the mandatory notification system of TB (MNS) coordinated by the National Institute for Public Health Surveillance (Institut de Veille Sanitaire, InVS). The NRC network was also used to evaluate Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France.

First, we assessed the incidence rate of culture-positive (C+) central nervous system tuberculosis (CNS TB) in France in 2007 (the year of the changing policy on BCG vaccination) and its time trend between 1990 and 2007. In 2007, CNS TB represented less than 1% of all culture-positive TB cases and its incidence was around 0.50 per million inhabitants. The 2007 sensitivity of the NRC was 79.4%. To assess the evolution of C+ CNS TB between 1990 and 2007, we used an average sensitivity derived from the 2000 sensitivity of the NRC (75.6%) and the sensitivity for the year 2007. The average sensitivity was used to correct the number of C+ CNS TB reported in four surveys (1990, 1995, 2000, 2007). There was a major decrease of 62% in the extrapolated number of C+ CNS TB in seventeen years (from 90 to 35 cases), and in the extrapolated incidence rate (from 1.6 to 0.55 cases per million inhabitants) ($P < 0.001$).

Then, we measured the impact of two major changes in BCG vaccination policy in 2006 (disappearance of the multipuncture device for BCG) and 2007 (end of compulsory BCG vaccination) on the epidemiology of TBM in children under 6 years in France between 2000 and 2011. Overall, 10 culture-positive and 17 possible (negative-culture or unknown microbiological result) cases of TBM were identified, with an annual incidence rate varying from 0.16 to 0.66 cases / 10 million inhabitants. In Ile-de-France, where all children are considered "at risk" and therefore should all be vaccinated, and in the other regions where only at-risk children are considered for vaccination since 2007, no statistically significant differences in the annual incidences rates for each one-year age-group cohort could be observed. These results reinforce the 2007 decision to stop universal BCG vaccination. However, a close monitoring of CNS TB in the coming years will be needed to assess the long-term impact of the new vaccination policy.

Finally, we built, through the NRC national network of laboratories, a retrospective cohort of RMR TB cases diagnosed between 2005 and 2010. A total of 39 cases with RMR TB were identified (0.12% of all TB culture positive cases). Among all patients, 19 (49%) had a previous history of TB treatment, and 9 (23%) were HIV-coinfected. Data about treatment and outcome were available for 30 of 39 patients and only 20 (67%) were considered as cured. Treatments received both in terms of drugs and duration were heterogeneous. These results suggest the need to improve the management of patients with RMR TB in France.

In conclusion, the use of two systems of TB surveillance helped to address the epidemiology of two rare forms of TB in France: tuberculous meningitis and rifampicin mono-resistant tuberculosis. For meningitis, we have shown that the combination of two systems is desirable because of underreporting of cases, even in the context of this rare disease and a significant morbidity. For RMP TB, our work suggests a modification of the RMR TB management, probably similarly to that performed for the management of MDR TB. We suggest to monitor the impact of these changes by using a prospective national follow-up cohort.

REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier tout particulièrement mon directeur de Thèse, le Pr Jérôme ROBERT qui m'a dirigé tout au long de la thèse. Je lui suis reconnaissante de m'avoir fait bénéficier pendant ma thèse de sa compétence scientifique, de sa rigueur intellectuelle, de son enthousiasme et de sa présence. Je le remercie également pour sa patience, son attention, sa gentillesse, ses précieux conseils et ses aides non seulement pour ma thèse et aussi dans ma vie privée.
Je remercie le Pr Vincent JARLIER, Directeur du Centre National de Référence de Mycobactéries et responsable de l'équipe de recherche pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Je remercie également mes collèges du laboratoire pour une ambiance très sympathique et agréable.

Je voudrais remercier le Pr Alain-Jacques VALLERON, ancien directeur de l'école doctorale 393 Pierre Louis de Santé Publique de m'avoir accepté dans l'école doctorale. Je remercie également le Pr Dominique COSTAGLIOLA, nouvelle directrice de l'école doctorale.

Je remercie cordialement Monsieur le Professeur Jean-Paul STAHL, de l'université de Grenoble et Monsieur le Professeur Pierre TATTEVIN de l'université de Rennes d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je souhaite adresser également mes remerciements à Messieurs les Professeurs Thomas SIMILOWSKI et Yazdan YAZDANPANAH de m'avoir fait l'honneur d'examiner mon travail.
Je remercie Monsieur le Professeur Pascal ASTAGNEAU d'avoir accepté d'être le tuteur et m'avoir donné de bons conseils

Je souhaite remercier Mr Didier CHE, Mme Delphine ANTOINE, et Mr Daniel LEVY-BRUHL, de l'Institut de Veille Sanitaire pour leur collaboration enrichissante.

Je désire grandement remercier le Dr Vanina MEYSSONIER qui m'a donné beaucoup de conseils utiles dans mon travail et pour sa collaboration.

Je tiens à remercier tous les biologistes et tous les cliniciens qui ont contribué à collecter et à nous fournir des données biologiques et cliniques pour chaque cas de MTB, et de mono-RMP-R dans nos études.

Je souhaite remercier spécialement Quang pour son amour, son soutien et sa patience, son encouragement dans ma vie et mon travail. Merci également à Pierre pour tes bisous et à Romain pour tes sourires.

Un remerciement très particulier pour ma mère avec tous les bons souvenirs de notre famille quand nous étions à Hòa Bình.
Une profonde pensée pour mon papa décédé qui je l'espère aurait été très fier de moi !

TABLES DES MATIERES

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE....10
I. LA TUBERCULOSE....11
1. Agent étiologique de la tuberculose....11
2. Histoire naturelle de la tuberculose....11
3. Epidémiologie de la tuberculose....14
4. Prévention de la tuberculose....24
II. LA MENGINGITE TUBERCULEUSE....41
1. Définition et clinique de la méningite tuberculeuse....41
2. Epidémiologie de la méningite tuberculeuse....42
3. Diagnostic de la méningite tuberculeuse....48
4. Evolution et pronostic de la méningite tuberculeuse....50
5. Traitement de la méningite tuberculeuse....51
6. Particularités de la méningite tuberculeuse chez les enfants....54
III. MONO-RESISTANCE A LA RIFAMPICINE (mono-RMP-R)....58
IV. SURVEILLANCE DE LA TUBERCULOSE EN FRANCE....61
1. Déclaration obligatoire de la tuberculose....61
2. Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA)....62
V. ANALYSE DE CAPTURE-RECAPTURE....64
1. Historique....64
2. Méthode....66
3. Application aux maladies infectieuses....72
TRAVAUX ORIGINAUX....77
I. PUBLICATION 1....78
1. Decrease in the incidence of culture-positive meningitis and cerebral tuberculomas in France from 1990 to 2007.....78
2. Résumé de la Publication 1....79
II. PUBLICATION 2....90
1. Impact of the BCG vaccination policy on tuberculous meningitis in children under 6 years in metropolitan France between 2000 and 2011....90
2. Résumé de la Publication 2....91

III. PUBLICATION 3 112
1. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005-2010 retrospective cohort analysis. 112
2. Résumé de la Publication 3 113
DISCUSSION 123
PERSPECTIVES 129
CONCLUSION 132
BIBLIOGRAPHIE 134
ANNEXES 144

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose selon les principales caractéristiques, France entière en 2010

Tableau 2: Nombre de cas de tuberculose déclarés dans le cadre de déclaration obligatoire (DO) et nombre de cas de tuberculose à culture positive, dont multirésistants notifiés au CNR entre 1993 à 2011

Tableau 3 : Efficacité du BCG dans le monde

Tableau 4: Couverture vaccinale BCG à l'âge de 24 mois, France, 1995-2008

Tableau 5 : Couverture vaccinale par le BCG chez les enfants à risque suivis par des médecins libéraux abonnés au réseau Infovac-France, enquête InVS-ACTIV, France métropolitaine, février 2008

Tableau 6 : Couverture vaccinale par le BCG chez les enfants à risque suivis dans les PMI de France, enquête InVS, France métropolitaine, juin 2009

Tableau 7: Méningite tuberculeuse : nombre total de cas, nombre de cas et taux chez les enfants de moins de cinq ans dans l'Union européenne, Europe de l'Ouest et les Balkans - 2003-2007

Tableau 8: Evolution du nombre de cas de tuberculose (TB) et du nombre de cas de méningite tuberculeuse (MTB) déclarés à l'InVS, 1990-2010 (source: InVS)

Tableau 9: Nombre et incidence des cas de méningite tuberculeuse (MTB) à culture positive recensés par le CNR-MyRMA selon l'année de surveillance

Tableau 10: Résumé des caractéristiques des cas de méningite tuberculeuse à culture positive selon l'année de surveillance

Tableau 11: Différentes modalités d'administration de la corticothérapie adjuvante avec amélioration substantielle de la survie de la MTB dans différents essais contrôlés

Tableau 12: Estimation du taux de production de LCR, du volume total de LCR et recommandations de volume de LCR à prélever en toute de sécurité à la ponction lombaire pour différents groupes d'âge

Tableau 13: Tableau de contingence pour un capture-recapture à deux sources

Tableau 14: Applications de la méthode de capture-recapture aux maladies infectieuses avant 1997

Tableau 15: Etudes de capture-recapture appliquées aux maladies infectieuses humaines publiées entre 2007 et 2011

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Histoire naturelle simplifiée de la tuberculose

Figure 2 : Incidence estimée de la tuberculose par pays en 2011

Figure 3 : Proportion des nouveaux cas de tuberculose en 2011 selon les 6 régions de l'OMS

Figure 4 : Tendances mondiales des taux estimés de tuberculose

Figure 5: Morbidité et mortalité* liées à la tuberculose, France métropolitaine, 1972-2010

Figure 6 : Cas déclarés de tuberculose maladie (nombre de cas et taux), France entière, 1993-2010

Figure 7: Cas déclarés de tuberculose maladie par région (nombre de cas et taux), France entière, 2010

Figure 8: Taux de déclaration de tuberculose maladie par région, France entière, 2010

Figure 9: Taux de déclaration de tuberculose maladie par région de naissance, France entière, 2010

Figure 10 : Nombre de cas de tuberculose déclarés dans le cadre de déclaration obligatoire (DO) et nombre de cas de tuberculose à culture positive enregistrés au CNR entre 1993 et 2011

Figure 11: Ventes de vaccin BCG par les officines en France, janvier 2005-décembre 2011

Figure 12: Organisation de la surveillance épidémiologique de la tuberculose en France

Figure 13: Répartition des cas d'une maladie recensés par 2 sources de données A et B

ABREVIATIONS

AME :	Aide Médicale de l'État
ARS :	Agence Régionale de Santé
BAAR :	Bacilles Acido-Alcoolo-Résistants
BCG :	Bacille de Calmette et Guérin
BK :	Bacille de Koch
C+ :	Culture positive
CLAT :	Centres de Lutte Antituberculeuse
CMU :	Couverture Maladie Universelle
CMUc :	Couverture Maladie Universelle complémentaire
CNR-MyRMA :	Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux
CSHPF :	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
DDASS :	Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
DO :	Déclaration Obligatoire
DOM :	Départements d'Outre-mer
ECR :	Essai Contrôlé Randomisé
EM :	Examen Microscopique
EMB :	Ethambutol
GCS :	Glasgow Coma Scale
IDR :	Intradermoréaction à la Tuberculine
INH :	Isoniazide
InVS :	Institut de Veille Sanitaire
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
ITL :	Infection Tuberculeuse Latente

IUATLD :	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
LCR :	Liquide Céphalo Rachidien
MDR(-TB) :	Multidrug-resistant tuberculosis (Tuberculose à Bacilles Multirésistants)
mono-INH-R :	mono-résistance à l'Isoniazide
mono-RMP-R :	mono-résistance à la Rifampicine
MRC :	Medical Research Council
MTB :	Méningite Tuberculeuse
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PDV :	Perte de Vue
PIT :	Primo-Infection Tuberculeuse
PMI :	Protection Maternelle et Infantile
PZA :	Pyrazinamide
RMP :	Rifampicine
SM :	Streptomycine
SPLF :	Société de Pneumologie de Langue Française
TAAN :	Test d'Amplification des Acides Nucléiques
TB :	Tuberculose
TB SNC :	Tuberculose du Système Nerveux Central
TDM :	Tomodensitométrie
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine

PREMIERE PARTIE :

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. LA TUBERCULOSE

1. Agent étiologique de la tuberculose

Les agents responsables de la tuberculose chez l'homme sont les mycobactéries du complexe tuberculosis regroupant principalement les espèces *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (BK), *M. bovis et M. africanum.* L'homme est l'unique réservoir de *M. tuberculosis.*

Ces mycobactéries sont des bacilles intracellulaires facultatifs dits acido-alcoolo-résistants (BAAR), aérobies strict, immobiles. Ils sont en forme de bâtonnets légèrement incurvés ou droits. *M. tuberculosis* est sensible à la chaleur. En revanche, il résiste au froid, aux acides bases et à la dessiccation. Sa croissance est très lente (avec un temps de doublement de 12 à 24h) (Harshey and Ramakrishnan 1977) et nécessite des milieux spéciaux. Une des caractéristiques majeures des mycobactéries est la richesse de leur paroi en lipides (60%) et, en particulier, en acides mycoliques. Ceci explique en grande partie la résistance aux acides et bases, aux antiseptiques et à de nombreux antibiotiques (Grosset, Truffot-Pernot, and Cambau 2000). Le génome de *M. tuberculosis* a été entièrement séquencé en 1998 et le chromosome contient de 4 411 529 paires de bases et 4 000 gènes. Son génome a un contenu très important (65%) de guanine et cytosine et une grande partie de ses capacités codantes est destinée à la production d'enzymes impliquées dans la synthèse et la dégradation des lipides (Cole et al. 1998). Le génome de *M. tuberculosis* est le deuxième génome bactérien par la taille à avoir été séquencé après celui de *Escherichia coli* (4 639 221 paires de bases) (Blattner et al. 1997).

2. Histoire naturelle de la tuberculose

2.1. Transmission

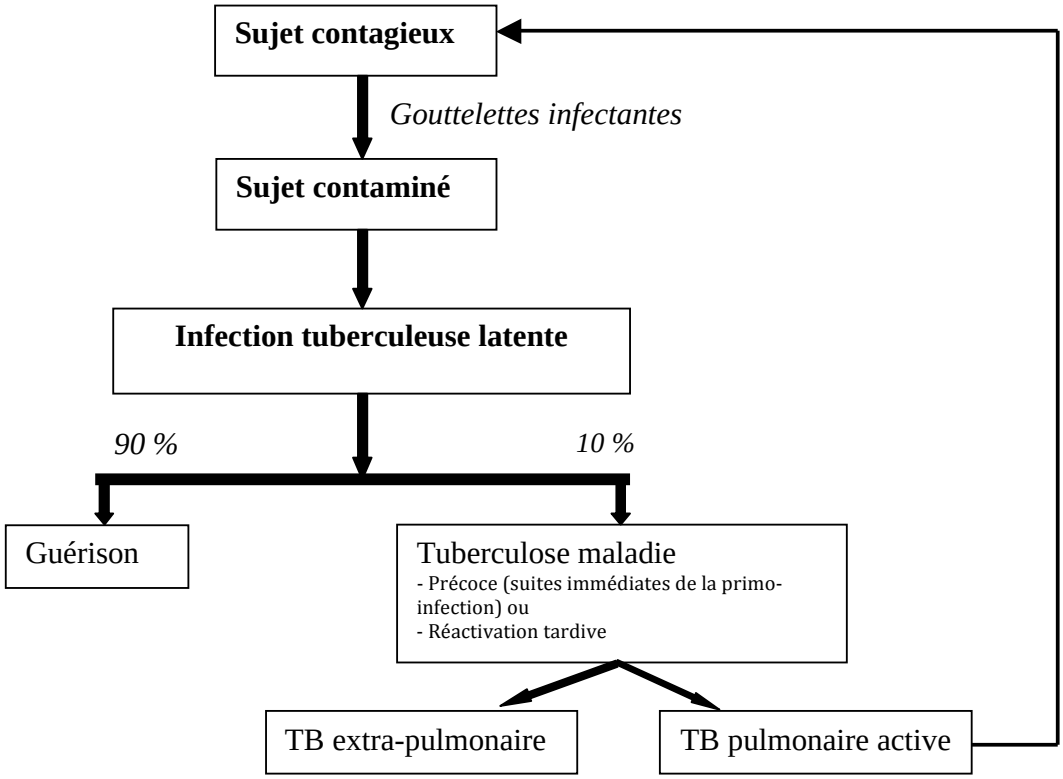
La tuberculose est transmise principalement par voie aérienne par l'intermédiaire des gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées (1 à 5 µm) expulsées lors de la toux, les éternuements, la parole. La pénétration de *M. tuberculosis* dans le poumon entraîne une infection du système respiratoire, mais peut aussi se propager à d'autres organes comme la plèvre, les ganglions, le péritoine, les reins, les os ou les méninges. Ces formes de tuberculose sont appelées extra-pulmonaires (Nardell and Piessens 2000).

2.2. Infection tuberculeuse latente (ITL)

La première phase de l'infection par *M. tuberculosis* est nommée primo-infection tuberculeuse (PIT). Après inhalation, quelques bacilles parviennent aux alvéoles distales (foyer primaire). Ils sont phagocytés par les macrophages alvéolaires au sein desquels ils peuvent se multiplier lentement, avec une division cellulaire se produisant tous les 25 à 32h. Les bacilles sont ensuite drainés par les macrophages vers le ganglion hilaire satellite du foyer primaire. Le foyer alvéolaire initial et les ganglions hilaires constituent le complexe primaire qui peut rester visible sur la radio thorax plusieurs années après la PIT. Mais, avant que l'immunité ne s'installe, un certain nombre de bacilles peut disséminer dans tout l'organisme par voie lymphatique puis sanguine (foyers secondaires). Les foyers secondaires qui contiennent un nombre limité de bacilles sont localisées en particulier dans les zones les mieux aérées du poumon et les zones les mieux vascularisées des organes cibles comme le cortex rénal, l'épiphyse des os longs ou les méninges (Manabe and Dannenberg 2006). Dans les semaines suivant cette infection initiale, la mise en place d'une réponse à médiation cellulaire permet le plus souvent de limiter la multiplication du BK et se traduit par la formation de granulomes. Ces lésions nodulaires sont constituées par l'accumulation de lymphocytes T et de macrophages qui créent un micro-environnement pour limiter la propagation de la mycobactérie (Frieden et al. 2003). Ces lésions forment des granulomes épithélio-giganto-cellulaires.

Dans 90% des cas, la maladie ne se développe pas. Chez les personnes ayant un système immunitaire adéquat, avec contrôle efficace de l'infection, le granulome se calcifie, les bacilles restent à l'état quiescent. On parle alors d'« infection tuberculeuse latente » (ITL). Dans la plupart des cas, la primo-infection est asymptomatique et passe inaperçue. Elle se traduit par la positivité de la réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine (Manabe and Dannenberg 2006).

Figure 1 : Histoire naturelle simplifiée de la tuberculose (TB)



2.3. Tuberculose maladie (TM)

En cas de baisse de l'immunité, les granulomes échouent à contenir les bacilles, se liquéfient et les bactéries sont libérées, disséminées par voie bronchique (et/ou voie lymphatique et hématogène) et se multiplient au niveau d'un foyer secondaire ou plus rarement du foyer primaire. Cette réactivation est à l'origine de toutes les tuberculoses extra-pulmonaires et d'une partie des tuberculoses pulmonaires (Manabe and Dannenberg 2006). C'est la tuberculose maladie qui survient chez environ 10% des personnes infectées par *M. tuberculosis* (Kaufmann 2002) et qui s'exprime par des signes cliniques, radiologiques ou une bactériologie positive (figure 1). Elle peut se développer soit dans les suites immédiates de la primo-infection, soit plusieurs années après. L'immunodépression est le facteur de risque principal pour l'évolution d'une PIT vers une tuberculose maladie. Sans traitement, l'évolution naturelle est grevée de 50% de mortalité, 25% de chronicité avec risque de transmission à l'entourage, et seulement dans 25% des cas vers la guérison (Enarson and Rouillon 1994).

3. Epidémiologie de la tuberculose

3.1. Epidémiologie mondiale

La TB reste l'une des maladies infectieuses les plus meurtrières au monde (classée en deuxième position, juste après l'infection par le VIH). En 2011, il était estimé que 12 millions de personnes étaient atteintes de TB maladie (ce qui équivaut à une moyenne de 170 cas pour 100 000 habitants), dont 8,7 millions étaient des nouveaux cas (soit une incidence moyenne mondiale de 125 cas pour 100 000 habitants) et 1,4 million en sont mortes. Près d'un tiers de la population mondiale est actuellement infectée par *M. tuberculosis* (WHO 2012).

La tuberculose est présente partout dans le monde. Toutefois la disparité de la situation épidémiologique est majeure entre les pays en voie de développement ou non industrialisés et les pays industrialisés (figure 2). En 2011, environ 82% des cas étaient concentrés dans 22 pays. Les cinq pays ayant le plus grand nombre de cas incidents en 2011 étaient l'Inde, la Chine, l'Afrique du Sud, l'Indonésie et le Pakistan. L'Inde et la Chine représentaient près de 40% des cas de TB dans le monde. Parmi les 8,7 millions de nouveaux cas, la majorité (59%)

était dans les régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental. L'Afrique représentait 26% des cas et avait les taux de morbidité et de mortalité par habitant les plus élevés (WHO 2012). Les taux d'incidence les plus élevés dans le monde (plus de 260 nouveaux cas pour 100 000 habitants) étaient en Afrique subsaharienne. Le Moyen-Orient (7,7%), l'Europe (4,3%) et les Amériques (3%) avaient les taux les plus faibles (figure 3) (WHO 2012).

L'incidence de la TB est restée relativement stable à l'échelle mondiale dans les années 1990. Elle a ensuite commencée à diminuer dans toutes les parties du monde. Entre 2010 et 2011, la baisse observée a été de 30% en Asie du Sud-est, de 8,5% en Europe, de 3,8% en Amérique, de 3,1% en Afrique, de 2,3% dans la région pacifique de l'OMS et de 0,5% au Moyen-Orient. Le taux annuel de prévalence et le taux de mortalité ont chuté respectivement de 36% et 41%, entre 1990 et 2010 (figure 4) (WHO 2012).

La fréquence de la co-infection par le VIH doit être soulignée avec près de 13 % des nouveaux cas de TB qui étaient séropositifs pour le VIH en 2011 (1,1 million personnes), dont 79% vivant en Afrique. En 2011, environ 430 000 personnes sont décédées d'une tuberculose associée au VIH. La TB est une cause majeure de décès chez les personnes vivant avec le VIH et est responsable d'un quart de tous les décès chez ces personnes (WHO 2012).

En 2011, il était estimé que 630 000 cas sont à bacilles multirésistants (MDR), c'est-à-dire résistants à l'isoniazide et la rifampicine parmi les 12 millions de cas prévalents de TB et que 3,7 % des nouveaux cas et 20 % des cas traités antérieurement étaient porteurs de bacilles MDR. Près de 60% des cas MDR mondiaux étaient concentrés en Inde, en Chine, dans la Fédération de Russie et en Afrique du Sud. Les plus fortes proportions des cas MDR étaient en Europe de l'Est et en Asie centrale. Il est estimé que près de 9% des cas MDR étaient des cas de tuberculose à bacilles ultra-résistants (WHO 2012), c'est-à-dire MDR et résistants en plus deux fluoroquinolones et à un antibiotique injectable de second ligne.

Figure 2 : Incidence estimée de la tuberculose par pays en 2011 *(Source : Global tuberculosis report 2012. WHO, 2012)*

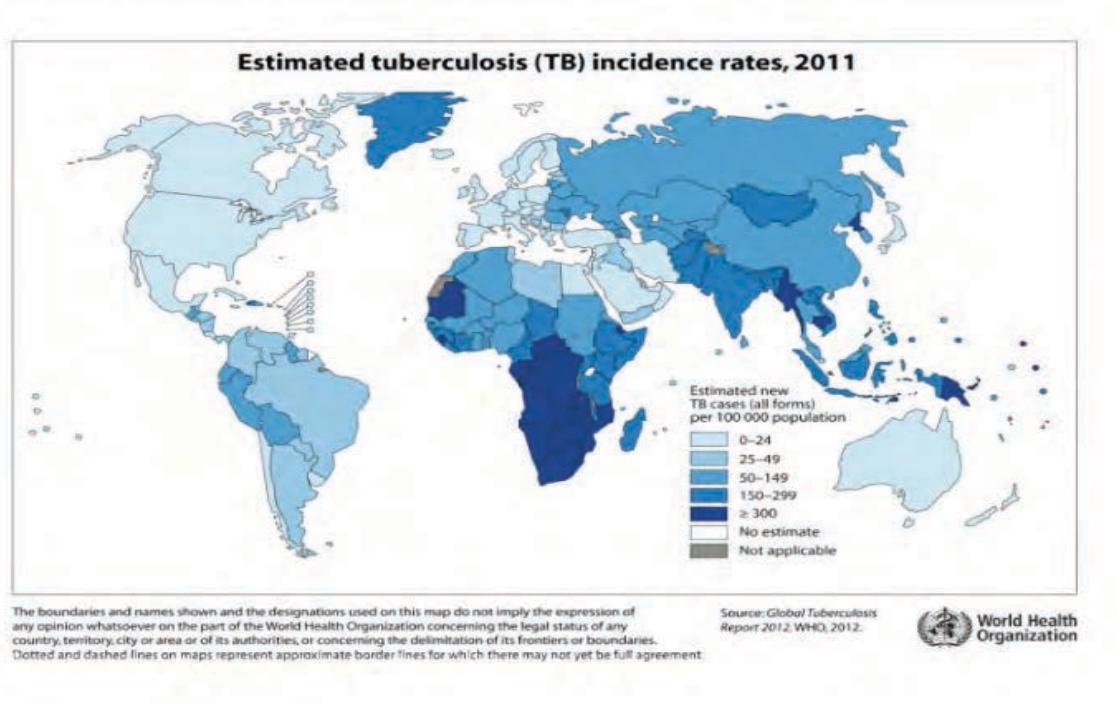


Figure 3 : Proportion des nouveaux cas de tuberculose en 2011 selon les 6 régions de l'OMS (WHO 2012)

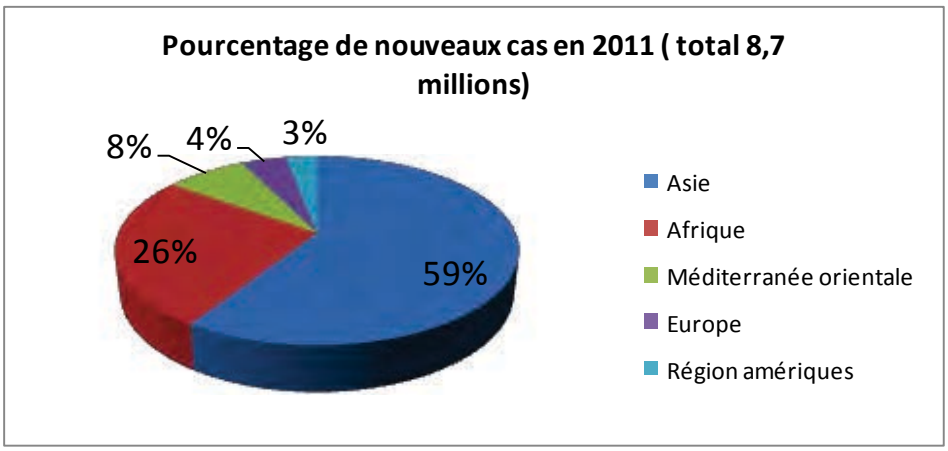
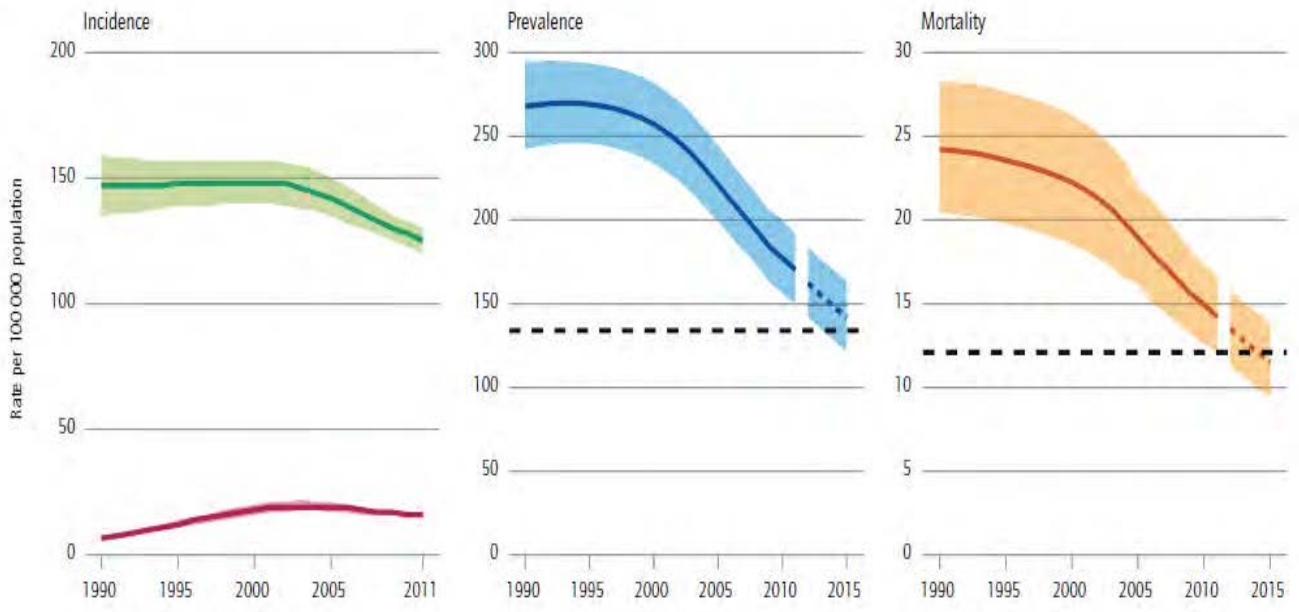


Figure 4 : Tendances mondiales des taux estimés de tuberculose (TB) *(Source : Global tuberculosis report 2012. WHO, 2012)*



A gauche : *tendances mondiales de l'incidence estimée de la TB chez tous les cas (gris clair) et chez les cas séropositifs pour le VIH (foncé)*

Au centre *: tendances mondiales des taux de prévalence (1990-2010) estimés et prévisionnels (2011-2015)*

A droite *: tendances mondiales des taux de mortalité (1990-2010) estimés et prévisionnel (2011-2015)*

Les lignes horizontales pointillées représentent les cibles du « Partenariat Halte à la tuberculose » (the Stop TB Partnership), soit une réduction de 50% des taux de prévalence et de mortalité d'ici 2015, par rapport à 1990. Les zones ombragées représentent les zones d'incertitude. La mortalité exclue les décès par tuberculose parmi les personnes VIH positives.

3.2. Epidémiologie française

En France, le nombre de cas de TB a diminué progressivement depuis les années 1970. De 1972 à 1988, le nombre de cas a diminué de 71% (31 167 à 9 191 cas). L'incidence est passée de 60 cas pour 100 000 habitants en 1972 à 16 cas pour 100 000 en 1988, avec une décroissance régulière de l'incidence d'environ 7% par an. La décroissance s'est ralentie à moins de 2,5% par an entre 1988 et 1991 (figure 5). Entre 1991 et 1993, le nombre de cas déclarés a augmenté de 11%. L'incidence a ensuite de nouveau diminué de 9% en moyenne par an jusqu'en 1997 (figure 5) (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003; Données de l'Institut de Veille Sanitaire).

Depuis 1997, l'incidence de la TB est faible, autour de 10 cas pour 100 000 habitants par an et quasi constamment en faible diminution (figure 5). Le nombre de cas avait fortement diminué entre 2008 et 2009 (-8,4%) puis plus faiblement entre 2009 et 2010 (-1,7%) (figure 6) (Données de l'Institut de Veille Sanitaire). En 2010, l'incidence était de 8,1 cas pour 100 000 habitants (soit 5 180 cas) (figure 6) (Antoine and Che 2012). Cependant, les disparités régionales sont importantes. En 2010, comme les années précédentes, les régions avec les plus forts taux d'incidence étaient l'Île-de-France (16,3/100 000 habitants) et la Guyane (15,9/100 000 habitants). Les taux d'incidence dans toutes les autres régions étaient inférieurs à 10 pour 100 000 habitants. La région Île-de-France représentait 37% des cas déclarés en France en 2010 (figure 7 et figure 8) (Données de l'Institut de Veille sanitaire). Les 2 départements ayant les incidences les plus élevées étaient Paris (22,1/100 000 habitants) et la Seine-Saint-Denis (31,4/100 000 habitants) (Antoine and Che 2012).

Figure 5: Morbidité et mortalité* liées à la tuberculose, France métropolitaine, 1972-2010 (Données de l'Institut de Veille Sanitaire) *(* Tuberculose en cause principale de décès)*

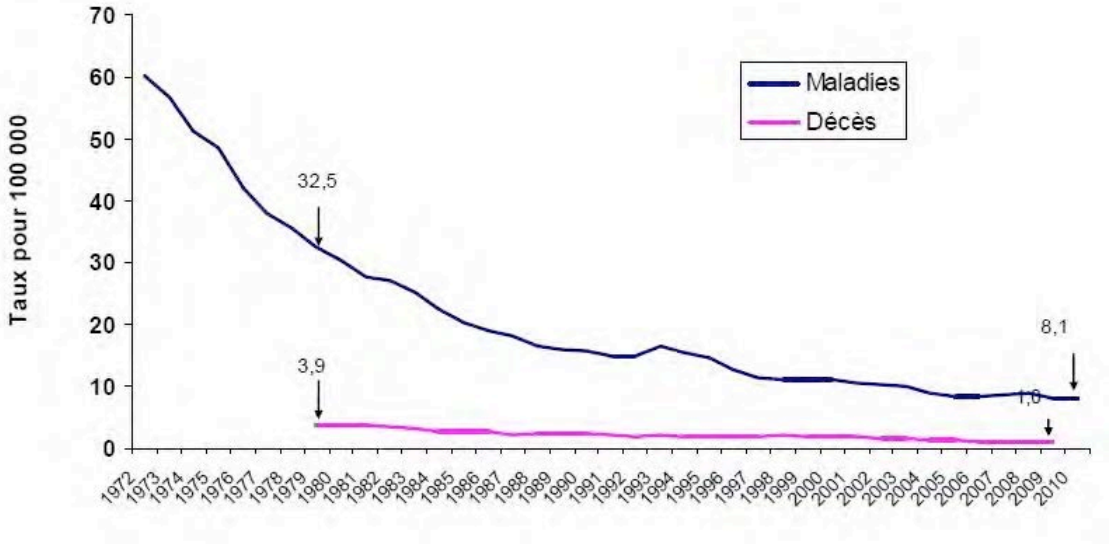


Figure 6 : Cas déclarés de tuberculose maladie (nombre de cas et taux), France entière, 1993-2010 (Données de l'Institut de Veille Sanitaire)



Figure 7: Cas déclarés de tuberculose maladie par région *(nombre de cas et taux), France entière, 2010 (Données de l'Institut de Veille Sanitaire) *(* Région de déclaration)*

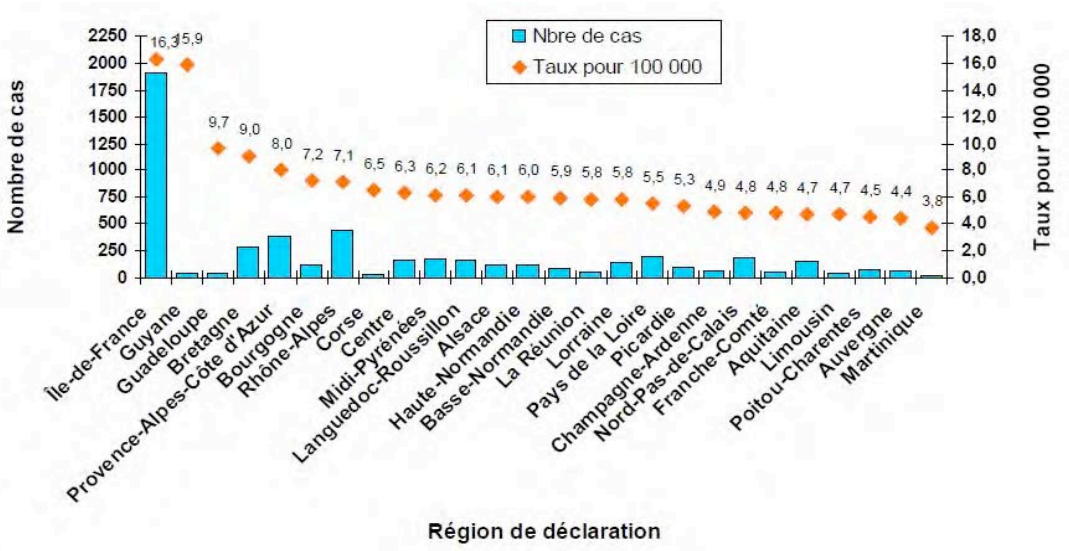
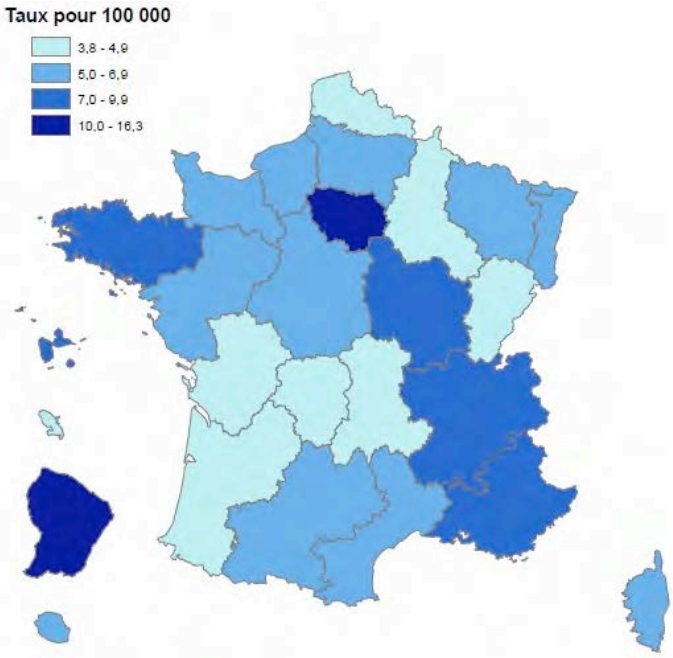


Figure 8: Taux de déclaration de tuberculose maladie par région *, France entière, 2010 (Données de l'Institut de Veille Sanitaire) *(* Région de déclaration)*



En 2010, l'âge médian des cas de TB était de 44 ans. L'incidence de la TB variait avec l'âge et atteint son maximum après 65 ans où elle était de 11,8% pour 100 000. Le groupe d'âge 25-44 ans représentait 35% des cas avec une incidence de 10,9% pour 100 000. Les taux d'incidence les plus faibles concernaient les enfants de 0-4 et 5-14 ans (3,0 et 1,5 pour 100 000 respectivement). Les hommes représentaient 60 % des cas (Tableau 1) (Antoine and Che 2012). Le risque de TB était plus élevé dans les populations venant des zones géographiques à forte prévalence de TB. Parmi les 4795 cas pour lesquels l'information était renseignée, l'incidence était très différente selon l'origine des populations atteintes. Les populations originaires d'un pays d'Afrique subsaharienne étaient les plus touchées avec un taux d'incidence de 112,6/100 000 contre 4,1 cas pour 100 000 pour la population née en France. L'incidence moyenne chez les personnes nées à l'étranger était de 36,1 pour 100 000 (Figure 9) (Données de l'Institut de Veille sanitaire) (Antoine and Che 2012). En plus, cette incidence diminuait avec l'ancienneté de l'arrivée en France, car elle était de 230/ 100 000 chez les personnes arrivées depuis moins de 2 ans et de 17/100 000 chez celles arrivées en France depuis 10 ans ou plus. Chez les personnes nées en Afrique et arrivées en France depuis moins de 2 ans au moment du diagnostic de la TB, l'incidence était de 408 pour 100 000. Les tuberculoses pulmonaires représentaient 73% des 5157 cas renseignés et étaient plus fréquentes chez les personnes nées en France. Parmi 3 511 cas pulmonaires avec un résultat renseigné de microscopie, 1 835 cas (soit 52%) avaient un examen microscopique direct positif, signe de plus forte contagiosité. La TB reste en France est un bon indicateur de précarisation sociale car on retrouvait un taux très élevé de TB à 155 pour 100 000 chez les personnes sans domicile fixe (Antoine and Che 2012).

Selon les données du Centre National de Référence (CNR) des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, qui surveille chaque année les cas de TB à culture positive en France depuis 1992, le nombre annuel de cas a également diminué d'un facteur identique à celui de la déclaration par DO (qui comprend les cas à culture positive et culture négative) (figure 10). La proportion de cas MDR parmi des cas de TB à culture positive a varié de 0,4 à 0,7% entre 1993 et 1998, autour de 0,9% en 1999-2001, et entre 1,1 et 1,4 % depuis 2002 et finalement 1,7% en 2011 (Tableau 2) (Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA) 2013). Les chiffres non consolidés de 2012 et 2013 montre une augmentation significative du nombre de cas MDR en France (>80 cas chacune de ces deux années).

Tableau 1 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose selon les principales caractéristiques, France entière en 2010 *(source: Bulletin épidémiologique hebdomadaire Tuberculose en France : la vigilance reste nécessaire, 12 juin 2012 / n° 24-25)*

		Nombre de cas	Taux pour 100 000
Total		**5 187**	**8,1**
Sexe	*Homme*	3 119	10,0
	Femme	2 050	6,2
Âge	*< 5 ans*	120	3,0
	5-14 ans	115	1,5
	15-24 ans	560	6,9
	25-44 ans	1 854	10,9
	45-64 ans	1290	7,8
	65 ans et plus	1248	11,8
Pays de naissance	*Nés en France*	2303	4,1
	Nés à l'étranger	2 492	36,1
Région de déclaration	*Ile de France*	1 912	16,3
*France métropolitaine	*Hors Ile de France**	3 137	6,2

Figure 9: Taux de déclaration de tuberculose maladie par région de naissance, France entière, 2010 (Données de l'Institut de Veille Sanitaire)

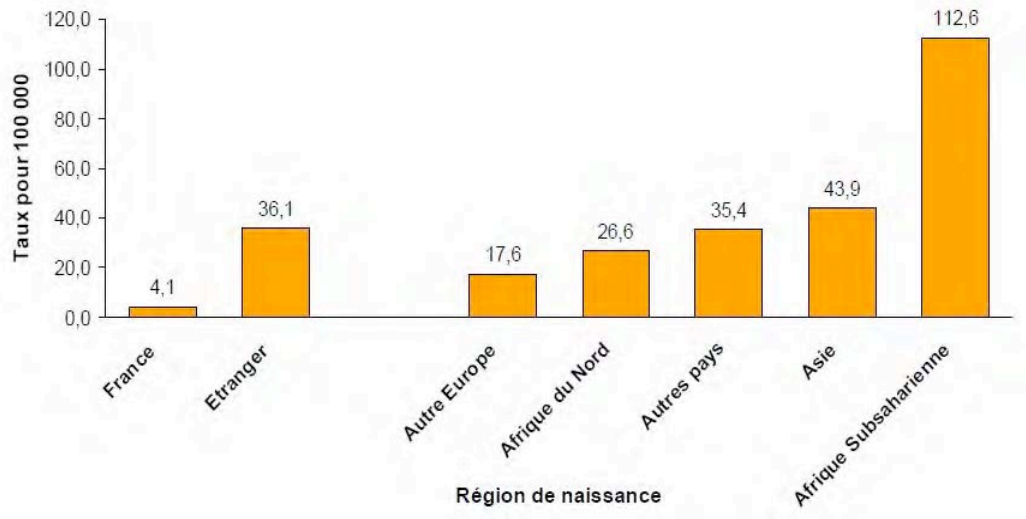
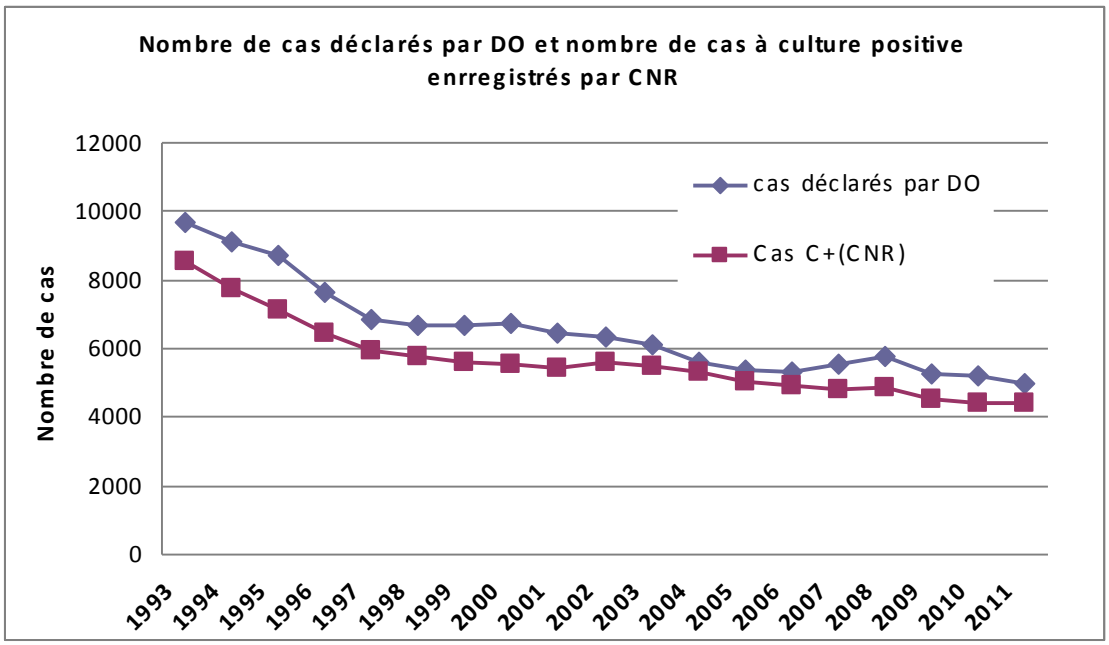


Tableau 2: nombre de cas de tuberculose déclarés dans le cadre de déclaration obligatoire (DO) et nombre de cas de tuberculose à culture positive, dont multirésistants notifiés au CNR entre 1993 à 2011 (Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA) 2013; Données de l'Institut de Veille Sanitaire)

Année	Cas totaux par DO	Cas à culture positive notifiés au CNR	Cas MDR notifiés au CNR	% MDR parmi les cas à culture positive
1993	9707	8539	40	0,5
1994	9093	7751	58	0,7
1995	8723	7119	40	0,6
1996	7656	6441	29	0,5
1997	6832	5917	26	0,4
1998	6651	5766	39	0,7
1999	6674	5597	48	0,9
2000	6714	5569	51	0,9
2001	6465	5445	48	0,9
2002	6322	5609	79	1,4
2003	6098	5480	77	1,4
2004	5578	5333	68	1,3
2005	5368	5043	65	1,3
2006	5323	4933	61	1,2
2007	5574	4802	44	0,9
2008	5758	4880	57	1,2
2009	5276	4503	48	1,1
2010	5187	4388	47	1,1
2011	4991	4427	75	1,7

Figure 10 : Nombre de cas de tuberculose déclarés dans le cadre de déclaration obligatoire (DO) et nombre de cas de tuberculose à culture positive enregistrés au CNR entre 1993 et 2011 (Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA) 2013; Données de l'Institut de Veille Sanitaire)



4. Prévention de la tuberculose

4.1. Prévention de la transmission de la TB

Les mesures d'isolement et d'hygiène qui ont été proposées bien avant la découverte des antituberculeux, restent d'actualité pour éviter la transmission de la TB.

Le risque de contagiosité est lié à plusieurs facteurs

a. Les caractéristiques du contaminateur

• *Caractéristiques bactériologiques*

La présence de BAAR (bacilles acido-alcoolo-résistants) à l'examen microscopique (EM) est un facteur déterminant de la transmission (95 % des frottis seront positifs quand il y a 10 000 BK/ml). L'EM positif d'au moins 2 frottis d'expectoration ou tubage gastrique est le signe d'une contagiosité maximale. Si l'EM est négatif (sur 2 à 3 échantillons successifs) et la culture est positive, le risque de transmission existe, mais beaucoup plus réduit qu'en cas d'EM positif. En cas d'EM et de culture de l'expectoration négatifs, la contagiosité peut être considérée comme négligeable (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003). Une analyse de 5 études a montré que le risque moyen de contamination pour un enfant exposé à des sujets ayant différents statuts bacillifères varie de 32 % (sujet BAAR+), 17,8 % (sujet culture+), 6,9 % (sujet culture-) (Dautzenberg 1995).

• *Caractéristiques radiologiques*

L'existence de lésions excavées est associée à un risque accru de transmission (inoculum important) (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003).

• *Caractéristiques cliniques*

Certaines formes cliniques comme une toux importante, les expirations forcées spontanées (chants, cris) ou provoquées par des manœuvres particulières (aérosols, kinésithérapie) sont classiquement associées à une plus grande transmission (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003).

• *Traitement*

La mise en route d'un traitement efficace et bien conduit fait diminuer la toux et diminue la contagiosité de façon rapide. Celle-ci devient négligeable après 1 à 3 semaines de traitement efficace en cas de TB à bacilles sensibles. La multi résistance allonge la période de

contagiosité en raison de la moindre efficacité des traitements (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003).

b. Personne exposée

Les jeunes enfants, les personnes âgées, et les malades immunodéprimés sont les plus vulnérables à l'infection tuberculeuse.

c. Proximité des sujets, fréquence des contacts, conditions d'environnement

Ces caractéristiques peuvent influencer la concentration des bacilles dans l'air (ex : lieu fermé partagé par le malade contagieux et son entourage) ou la durée d'exposition et entrainent donc un risque accru de contagion (Dautzenberg 1995).

Précautions et mesures d'isolement (Société française d'hygiène hospitalière 2013)

- En cas de TB pulmonaire ou laryngée, un isolement en chambre individuelle s'impose immédiatement à l'admission dès la suspicion de TB.

- Les précautions peuvent être interrompues si trois EM sont négatifs à l'admission.

- L'air de la pièce doit être renouvelé fréquemment afin de diminuer la concentration des bacilles. Les méthodes les plus courantes sont la ventilation par l'air extérieur (évacuation vers l'extérieur sans recirculation), avec renouvellement régulier de l'air (ouvrir les fenêtres), un système de traitement d'une pression négative dans la pièce, la désinfection de l'air par les ultraviolets (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003) ;

- Le patient qui reçoit un traitement antituberculeux doit être informé des mesures d'isolement. Les déplacements du patient hors de la chambre sont limités et imposent le port d'un masque de type chirurgical par le patient. Les visiteurs, en nombre réduit, doivent également porter un appareil de protection respiratoire (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003).

4.2. Vaccination par BCG

Le BCG ou Bacille de Calmette et Guérin, est un vaccin contre la tuberculose. Il est préparé à partir d'une souche atténuée de bacille tuberculeux bovin (*Mycobacterium bovis*) vivant qui a perdu sa virulence sur l'homme par atténuation au moyen de 230 passages sur pomme de terre biliée glycérinée. Les bacilles ont gardé une antigénicité suffisamment forte pour devenir un vaccin effectif pour la prévention de la tuberculose humaine.

4.2.1. Naissance de la vaccination antituberculeuse

Deux des vaccins antérieurs au BCG méritent d'être mentionnés, car ils ont pu inspirer Calmette, l'inventeur du BCG, bien qu'ils aient été inefficaces et même dangereux. L'un d'entre eux était le « Bovo vaccin » préparé en 1902 par Behring. Ce « bovo-vaccin », constitué de bacilles tuberculeux humains atténués 6 ans et demi puis desséchés sous vide, a été largement utilisé pour la « jennérisation » des bovins. Il avait une certaine action protectrice mais très brève. L'inconvénient majeur de ce vaccin était que l'atténuation du bacille tuberculeux était instable et qu'il y avait donc un risque de contamination de l'homme par les animaux vaccinés. Le 2ème tentative a été celle du vaccin Tauruman, préparé par Koch. Il a été réalisé par atténuation des bacilles tuberculeux humains et bovins après passages sur milieux glycérinés suivi d'une dessiccation. Les résultats obtenus n'étaient pas meilleurs qu'avec le précédent. Les deux ont donc été abandonnés (Georghiu 1996).

En 1895, Albert Calmette, médecin et biologiste français, a commencé ses travaux sur le vaccin antituberculeux à l'Institut Pasteur de Lille. Camille Guérin, un vétérinaire, l'a rejoint deux ans plus tard. Calmette et Guérin ont travaillé à partir de 1908 sur une souche de *M. bovis* isolée par Nocard à partir de lait d'une génisse atteinte d'une tuberculose mammaire. Ils ont cultivé cette souche de *M. bovis* sur des tranches de pommes de terre immergées dans de la bile de bœuf stérile. Après 13 ans et 230 passages, la souche est devenue avirulente. En revanche, trente jours après inoculation, la souche conférait une résistance à l'infection par des bacilles tuberculeux humains et bovins virulents. Cette résistance acquise a été éprouvée chez de nombreuses espèces animales en variant les doses et les voies d'administration. Cette souche avirulente de *M. bovis* appelée d'abord « bacille tuberculeux bilié » a été secondairement nommée « bacille de Calmette et Guérin », simplifié en BCG (Georghiu 1996).

Le 18 juillet 1921 a eu lieu la première vaccination humaine par le BCG à la crèche de la maternelle de l'hôpital de la Charité, à Paris. Le pédiatre Benjamin Weil-Hallé a vacciné un nouveau-né dont la mère était morte de tuberculose quelques heures après l'accouchement. Le bébé a reçu le BCG par la voie orale. Après utilisation et surveillance rigoureuse des 30 premiers bébés vaccinés nés dans des familles tuberculeuses, la vaccination par le BCG a été autorisée à plus grand échelle (Georghiu 1996).

4.2.2. Efficacité du BCG

Bien que le BCG ait été utilisé pendant plus de 90 ans, son efficacité est encore entourée de controverses. Il existe d'énormes variations dans les estimations de l'efficacité du BCG vis-à-vis de la tuberculose pulmonaire, allant de 0% à 80% en fonction des études (Pereira et al. 2007). L'efficacité du BCG contre les formes graves comme la miliaire tuberculeuse et la méningite tuberculeuse est plus élevée que contre la tuberculose pulmonaire (Rodrigues, Diwan, and Wheeler 1993). Elle est estimée de 75% à 87% pour la méningite tuberculeuse (Walker, Selby, and Wacogne 2006). Les divergences entre les études sont liées à divers facteurs: qualité de l'étude, variabilité biologique de la souche BCG due à la préparation du BCG (mutations, différences d'immunogénicité des souches cultivées dans des laboratoires différents), différences génétiques et nutritionnelles dans les populations, exposition aux mycobactéries environnementales, à la lumière du soleil, et d'autres facteurs liés à l'utilisation du vaccin (viabilité, dose utilisée, voie d'administration, respect de la chaîne du froid) (Barreto, Pereira, and Ferreira 2006; Fine 1995).

En France, Gernez Rieux et coll. ont réalisé un essai contrôlé chez 22 962 sujets entre 1948-1971. Ils ont trouvé une efficacité du BCG pendant ces 20 ans de 84% contre les formes extra-pulmonaires de tuberculose et de 55 % contre la tuberculose pulmonaire (Gernez-Rieux and Gervois 1973). Dans une méta-analyse un peu ancienne, Rodrigues et coll. ont conclu à une efficacité du BCG contre les méningites et miliaires de 86% (IC à 95 % 65-95%) dans les essais contrôlés randomisés et de 75 % (IC à 95% 61-84%) pour les études cas-témoins (Rodrigues, Diwan, and Wheeler 1993). Dans une autre méta-analyse chez les enfants et nourrissons aux Etats unis, Colditz et coll. ont indiqué un effet protecteur à 64 % contre les méningites, à 78 % contre les formes généralisées, 52 % contre toutes les formes (études cas-témoins) et à 74 % contre toutes les formes (essais contrôlés) (Colditz et al. 1995) L'efficacité était la plus faible dans un essai prospectif contrôlé au sud de l'Inde, de Madras. Cet essai n'a

mis en évidence aucun effet protecteur du BCG (Tuberculosis Prevention Trial, Madras 1979). Un essai randomisé au Brésil chez les enfants d'âge scolaire (7-14 ans) dont le statut tuberculinique était inconnu, a montré une efficacité de 25% (IC à 95% 3–43%). Une méta-analyse de 18 études cas-témoins a fourni des estimations de l'efficacité du BCG pour la méningite tuberculeuse de 73% et pour la tuberculose miliaire de 77% (Pereira et al. 2012).

La durée de la protection conférée par le vaccin BCG n'est pas connue avec certitude. Gernez Rieux et coll. ont trouvé un taux de protection post-vaccinale à 73% pour l'ensemble des 20 années d'observation et le taux de protection était meilleur chez les sujets vaccinés avant l'âge de 10 ans (79%) que chez ceux dont la vaccination a été effectuée plus tardivement (65%) (Gernez-Rieux and Gervois 1973). La méta-analyse de Colditz et coll. allait dans le sens d'une protection du BCG pendant au moins 10 ans (Colditz et al. 1995). L'exploitation rétrospective de Aroson et coll. a porté sur un essai contrôlé contre placebo du BCG (1 483 cas avec BCG et 1 309 avec placebo) chez des Indiens et autochtones d'Alaska, mené entre 1935 et 1938. Ils ont examiné rétrospectivement cette cohorte pour les années 1948-1998. L'étude a montré que l'efficacité du vaccin BCG avait persisté pendant 50 à 60 ans. L'incidence globale de la TB était de 66 cas pour 100 000 personnes années chez les vaccinés et 138 cas pour 100 000 chez le groupe placebo, avec une efficacité vaccinale estimée à 52% (IC à 95% 27-69%) (Aronson et al. 2004). Dans une étude posée sur 10 essais randomisés chez les sujets ayant un résultat négatif de l'intradermo-réaction à la tuberculine, Sterne JA et coll. ont calculé que l'efficacité moyenne à plus de 10 ans après la vaccination était de 14% (95% IC 9-32%). En conclusion, la protection du BCG diminue avec le temps après la vaccination et il n'est pas certain que le BCG offre une protection de plus de 10 ans après la vaccination (Sterne, Rodrigues, and Guedes 1998).

En France, L'étude réalisé entre 1965 et 1984 par Lotte et coll sur l'incidence des méningites tuberculeuses selon les antécédents de vaccination BCG chez les enfants de moins de 15 ans a apporté une estimation du taux de protection conférée par le BCG pour la méningite tuberculeuse à 91 % (Lotte et al. 1988). Schwoebel et al. ont estimé cette efficacité à 88% chez les enfants de moins 5 ans (Schwoebel, Hubert, and Grosset 1994).

Tableau 3: Efficacité du BCG dans le monde

Référence	Type d'étude, Pays	Description	Résultats
Gernez-Rieux C et Gervois M, 1973	Essai contrôlé, France	Réalisé de 1948 à 1971, l'étude a porté sur 15 618 sujets vaccinés à l'âge scolaire, comparés à 2 groupes de sujets non vaccinés. Au total 22 962 sujets en observation	Résultats à 20 ans : Protection de 54,5% pour la tuberculose pulmonaire Protection de 83,6% pour les autres formes de TB
The Tuberculosis Prevention Trial, Madras-31, 1979 (sous l'égide de l'OMS)	Essai prospectif contrôlé,à Chingleput, Inde du Sud	L'essai a inclus environ 360000 personnes de 209 villages et 10 ville près Madras. Il a concerné à la population générale, vaccinée ou non sans tenir compte de l'éventuelle possibilité de la réaction à la tuberculine	Résultat à 7,5 ans de suivi : aucune preuve de l'effet protecteur des vaccins BCG
Lotte A et coll., 1988	Etude d'incidence, France	L'étude a menée chez les enfants de moins de 15 ans dans le Bas-Rhin entre 1965 et 1984,	Protection conférée par le BCG pour la méningite tuberculeuse de l'ordre de 91%
Rodrigues LC et coll., 1993	Méta-analyse, Angleterre	10 essais contrôlés randomisés et 8 études cas-témoins	Protection du BCG contre les méningites et miliaires : - 86% (IC à 95 %=65-95) pour les essais contrôlés randomisés - 75% (IC à 95%= 61-84) pour les études cas-témoins
Colditz GA et coll., 1994	Méta-analyse, États-Unis	14 essais randomisés et 12 études cas-témoins inclus dans l'analyse	Protection du BCG : -51% pour les essais randomisés -50% pour les études cas-témoins -71% pour les études de décès à cause de TB -64% pour les études de méningite
Colditz GA et coll., 1995	Méta-analyse, États-Unis	Etudes chez les nourrissons et enfants. 5 essais randomisés et 11 études cas-témoins inclus dans l'analyse	Protection du BCG : -74% pour les essais randomisés -52% pour les études cas-témoins -65% pour les études de décès à cause de TB -64% pour les études de méningite 78% pour les études de formes disséminées
Sterne JA et coll., 1998	Méta-analyse, Angleterre	10 essais randomisés chez les sujets ayant le résultat négative du test Mantoux	-L'efficacité moyenne de plus de 10 ans après la vaccination: 14% (95% IC= 9% - 32%) -Efficacité du BCG peut se résorber avec le temps après la vaccination -Aucune preuve de l'effet protecteur du BCG après plus de 10 ans de vaccination
Aronson NE et coll., 2004	Cohorte rétrospectif, États-Unis	Suivi rétrospectif pour la période 1948-1998 chez les Indiens et autochtones d'Alaska qui ont participé à l'essai contrôlé contre placebo du BCG (1 483 avec BCG et 1 309 avec placebo) pendant la période 1935-1938	Efficacité vaccinale de 52% (IC à 95% =27-69). L'efficacité du BCG a persisté pendant 50 à 60 ans
Trunz BB et coll., 2006	Méta-analyse, Angleterre	18 études cas témoins pour évaluer l'efficacité de la vaccination du BCG contre la méningite tuberculose et la TB disséminée chez les enfants	l'efficacité du BCG pour la méningite tuberculeuse à 73% et pour la tuberculose miliaire à 77%
Pereira SM et coll., 2012	Essai randomisé, Brésil	Enfant à l'âge scolaire avec statut tuberculinique inconnu	Efficacité du BCG : 25% (3–43%)

Impact épidémiologique de l'arrêt de la vaccination dans quelques pays à incidence faible de TB

La vaccination par le BCG a été interrompue au niveau national ou régional ou a été limitée aux enfants «à risque» dans plusieurs pays européens depuis les années 1970s sur les bases de l'évaluation du rapport bénéfices/risques du vaccin BCG, de l'incidence décroissante de la tuberculose et de l'hétérogénéité de risque de maladie (Inserm 2004).

En Suède, en 1975, la vaccination universelle par BCG de tous les nouveau-nés a été remplacée par la vaccination sélective pour les groupes « à risque ». La couverture vaccinale par le BCG est passée de plus de 95% avant 1975 à moins de 2% en 1976 et 1980. Ce niveau était trop bas pour couvrir les groupes à risque et a entraîné une augmentation d'un facteur 15 de l'incidence de la tuberculose chez les enfants nés de parents d'origine étrangère : de 2,6 pour 100 000 en 1975 à 39,5 en 1980. Les autorités sanitaires ont donc recommandé la vaccination par BCG des enfants à risque au début des années 1980. La couverture vaccinale a ensuite augmenté progressivement à partir de 1982, pour atteindre 15% (correspondant à environ 88% du groupe « à risque » recommandé pour la vaccination). Cette politique a entrainé une diminution des cas TB y compris des cas de MTB chez les enfants de <5 ans. Ainsi zéro cas de MTB ont été observés chez les cohortes nées entre 1981 et 1989 (Romanus 2006; Romanus, Svensson, and Hallander 1992).

La vaccination par le BCG des nouveau-nés a été totalement interrompue en Allemagne de l'Ouest (RFA) en 1975-1977 alors qu'elle était maintenue en Allemagne de l'Est (RDA). Entre 1975 et 1978, 57 cas de MTB ont été diagnostiqués en RFA pour un effectif de 2,1 millions d'enfants non vaccinés, alors qu'en RDA, où la couverture des nouveau-nés était proche de 100 %, aucune méningite tuberculeuse n'a été notifiée pour un effectif de 0,8 million de nouveau-nés (Wasz-Hockert et al. 1988).

4.2.3. Politique vaccinale en France

Actuellement, en Europe, les politiques vaccinales par BCG sont variables. Il n'y a pas de vaccination par le BCG recommandée pour les enfants en Autriche, Allemagne, Pays-Bas alors que le BCG est recommandé pour les groupes d'enfant à risque en Finlande et Royaume-Uni, et que le BCG est administré à tous les nouveau-nés en Irlande et au Portugal (Kanitz et al. 2012).

En France, en 1950 la vaccination par le BCG a été rendue obligatoire. En 2004, la revaccination par le BCG et la réalisation des tests tuberculiniques de routine chez l'enfant ont été abandonnées. Seule la primo-vaccination demeurait obligatoire avant l'entrée en collectivité de l'enfant ou dans le cadre d'une profession exposant au risque chez l'adulte (Ministère des Affaires sociales et de la Santé 2014)

Récemment, Il y a eu deux modifications importantes de la politique vaccinale pour le BCG en France. En janvier 2006, le vaccin par multipuncture (Monovax®) a été retiré du marché et remplacé par le vaccin BCG SSI® (Statens Serum Institute, Copenhague) administrable par voie intradermique. Ce vaccin est considéré comme plus efficace mais plus difficile à manier et avec plus d'effets indésirables que le Monovax® (Dommergues et al. 2007).

Le 9 mars 2007 le Comité technique des vaccinations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France a émis un avis de suspension de l'obligation vaccinale par BCG pour tous les enfants, remplaçant cette obligation par une recommandation forte de vaccination précoce des enfants les plus à risque de tuberculose. Cette décision s'est basée principalement sur la fréquence des effets indésirables du vaccin et la baisse de l'incidence de la tuberculose en France qui satisfait les critères proposés par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (Ministère des Affaires sociales et de la Santé 2014).

Actuellement, le BCG est fortement recommandée chez les enfants à risque élevé de tuberculose, qui répondent au moins à l'un des critères suivants (Ministère des Affaires sociales et de la Santé 2014):

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilé dans l'un de ces pays ;
- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfant résidant en Île-de-France ou en Guyane ;
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille

tuberculeux notamment enfants vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME, …) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

4.2.4. Couverture vaccinale en France

La couverture vaccinale chez les petits enfants est suivie en France grâce aux : certificats de santé du 9ème et 24ème mois, aux enquêtes par sondage et aux ventes de BCG aux pharmacies

Couverture vaccinale BCG avant le changement de politique vaccinale

Le tableau 4 sur les données de couverture vaccinale par le BCG à l'âge de 24 mois en France montre clairement que le taux était stable autour de 83% jusqu'en 2006. La baisse de 2007 correspond à la disparition de la forme multipuncture du BCG en janvier 2006 (www.invs.sante.fr).

Pour mesurer la couverture vaccinale après 2007, les certificats de santé du 9e et du 24e mois n'étaient pas adaptés à la nouvelle situation au moment du changement de politique vaccinale. En effet, jusqu'à leur modification par arrêté ministériel en date du 11 mars 2009, ces certificats ne contenaient pas d'information sur l'appartenance des enfants à un groupe à risque de tuberculose et ne permettaient donc pas de mesurer la couverture vaccinale chez ces enfants à risque (www.invs.sante.fr).

La baisse importante en 2008 (44%*) correspond à la disparition de la forme multipuncture du BCG en janvier 2006, mais aussi au nombre important de données manquantes en 2008 (www.invs.sante.fr).

Couverture vaccinale BCG après la suspension de l'obligation vaccinale

Après le changement de politique vaccinale, les données des enquêtes montrent des taux de couverture vaccinale insuffisants chez les enfants pour lesquels la vaccination est fortement recommandée. Ce taux est plus bas chez les enfants suivis en milieu libéral comparé aux enfants suivis en PMI. Selon une enquête chez des médecins libéraux menée en février 2008, la couverture vaccinale par le BCG chez les enfants à risque de moins de 7 mois (nés après le

changement de politique vaccinale) était de 51% en Ile-de-France où le BCG est recommandé chez tous les enfants et de 40% en dehors de l'Ile-de-France (tableau 5) (Guthmann et al. 2009; Guthmann, Fonteneau, and Lévy-Bruhl 2010)

L'enquête chez les médecins généralistes du Réseau Sentinelles en 2009 a montré que sur les 261 enfants identifiés comme étant à risque de tuberculose, seulement 113 (44%) avaient été vaccinés et la couverture vaccinale de tous les enfants était seulement de 59% (IC à 95% 50–68%) en Ile-de-France et 32% (IC à 95% 24–40%) en dehors de l'Ile-de-France) (Rossignol et al. 2011).

La couverture vaccinale était globalement plus élevée dans les PMI (89,8%) en Ile de France qu'hors Ile-de-France (61,7%) (tableau 6)(Guthmann, Fonteneau, and Lévy-Bruhl 2010)

Une autre source de données peut être obtenue par la vente de BCG par les pharmacies. Lors de la disparition du vaccin par multipuncture (Monovax®) en janvier 2006, les ventes de BCG par les officines ont baissé brutalement. Après une augmentation au 1er semestre 2007, une nouvelle baisse a été observée après la suspension de l'obligation vaccinale à partir de juillet 2007. En Ile-de-France, une lente amélioration est observée depuis 2008 (Figure 11) (Guthmann et al. 2012).

Tableau 4: Couverture vaccinale BCG à l'âge de 24 mois, France, 1995-2008 (Source : Drees, Remontées des services de PMI – Certificat de santé du 24ème mois. Traitement InVS) (Fonteneau, Guthmann, and Lévy-Bruhl 2010; Fonteneau et al. 2010)

	Année de vaccination par le BCG													
Pourcentage d'enfants vacciné	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
	82,7	81,7	81,8	81,1	82,6	83,1	83,9	84,5	84,2	85,1	81,2	83,3	78,2	44*

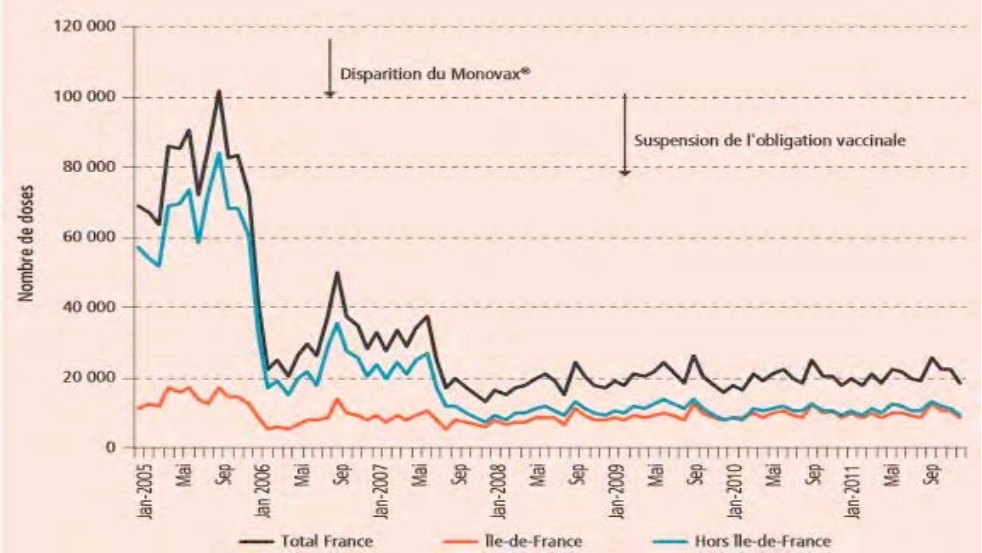
Tableau 5 : Couverture vaccinale par le BCG chez les enfants à risque suivis par des médecins libéraux abonnés au réseau Infovac-France, enquête InVS-ACTIV, France métropolitaine, février 2008 (Guthmann et al. 2009; Guthmann, Fonteneau, and Lévy-Bruhl 2010)

		Ile-de-France	Hors Ile-de-France	Total
Enfants suivis par des médecins en exercice libéral exclusif ou mixte	Total	73	61	68
	2-7 mois	68	48	58
	8-23 mois	77	77	77
Enfants suivis par des médecins en exercice libéral exclusif	Total	67	57	62
	2-7 mois	51	40	45
	8-23 mois	80	83	81
Enfants suivis par des médecins en exercice libéral mixte	Total	78	65	73
	2-7 mois	82	58	71
	8-23 mois	75	73	74

Tableau 6 : Couverture vaccinale par le BCG chez les enfants à risque suivis dans les PMI de France, enquête InVS, France métropolitaine, juin 2009 (Guthmann et al. 2010; Guthmann, Fonteneau, and Lévy-Bruhl 2010)**.**

Groupe d'âge	France (n=856)		Ile-de-France (n=481)		Hors Ile-de-France (n=375)	
	CV BCG	IC95%	CV BCG	IC95%	CV BCG	IC95%
2-12 mois	66,2%	59,1 – 72,7	86,7%	75,0 - 93,4	53,1%	44,6 - 61,5
>12 mois	83,0%	74,2 – 89,2	95,0%	86,3 - 98,3	75,5%	62,5 - 85,1
Total	72,6%	66,3 - 78,0	89,8%	81,4 - 94,7	61,7%	53,8 - 69,0

Figure 11: Ventes de vaccin BCG par les officines, France métropolitaine, Île-de-France et hors Île-de-France, janvier 2005-décembre 2011
(http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8240**)**



4.3. Prophylaxie antibiotique

La chimioprophylaxie antituberculeuse est proposée dans 2 situations : prévention de la contamination tuberculeuse (chimioprophylaxie primaire) et prévention du passage de primo-infection à celui de tuberculose maladie (chimioprophylaxie secondaire).

4.3.1. Chimio-prophylaxie primaire

Cette chimioprophylaxie a objectif pour prévenir l'infection TB latente. Elle consiste à l'administration d'isoniazide à la dose de 5mg/kg pour une durée de 3 mois aux enfants de moins de 15 ans et aux sujets fortement immunodéprimés vivant en contact étroit avec un sujet contaminant. Ce traitement est débuté après radiographie du thorax, examen clinique et vérification de l'absence de virage des réactions tuberculiniques. Un nouveau contrôle clinique, radiologique, et la répétition de l'IDR seront réalisés après 3 mois pour confirmer l'absence de tuberculose infection (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003).

4.3.2. Chimio-prophylaxie secondaire

La chimioprophylaxie secondaire concerne en pratique le traitement de la primo-infection tuberculeuse latente pour prévenir la progression de l'infection tuberculeuse vers la maladie.

Avant de commencer une chimioprophylaxie secondaire, il faut éliminer une tuberculose-maladie et évaluer les effets secondaires possibles, ainsi que les risques de mauvaise observance. La chimioprophylaxie antituberculeuse ne peut être prescrite qu'après avoir écarté une tuberculose maladie par la recherche de signes cliniques, de signes radiologiques et de BAAR. Compte tenu du faible nombre de bacilles tuberculeux présents au cours de la primo-infection asymptomatique, il est admis qu'un traitement en mono ou bithérapie, visant à stériliser ces lésions n'entraîne pas de risque de sélection de mutants résistants(Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003). Les antibiotiques utilisés ont soit un effet bactéricide précoce intense comme l'isoniazide, soit un effet stérilisant sur les bacilles en reproduction lente comme la rifampicine ou la pyrazinamide (Fraisse 2012). Le meilleur bénéfice des traitements des ITL est obtenu chez les sujets contact ayant une infection récente, les personnes jeunes sans risque de toxicité ou ayant des facteurs favorisant

la progression vers la tuberculose (Fraisse 2012). En terme médico-économique, une étude en Allemagne a utilisé un modèle de Markov pour estimer le rapport coût-efficacité de la chimioprophylaxie par INH chez des sujets âgés de 20 à 40 ans, contacts proches d'un malade contagieux. L'INH coûtait 202 euros par sujet traité et prévenait 79 % des cas de tuberculose. Il y avait une économie de plus de 9000 euro par cas évité. Cette étude a aussi montré que le nombre de cas nécessaire à traiter était de 23 à 25 cas pour prévenir un cas de tuberculose (Diel, Nienhaus, and Schaberg 2005).

En France, les indications du traitement prophylactique étaient mal codifiées et différentes selon le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) en 2003 et la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) en 2004. Les indications de la chimioprophylaxie selon le CSHPF en 2003 étaient ces suivantes (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003) :

- Enfants de moins de 15 ans atteints d'une tuberculose-infection latente n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement. La tuberculose-infection latente est identifiée par

    + Une positivation récente (estimée à moins de deux ans) ou non des tests tuberculiniques ;

    + Un virage récent des réactions tuberculiniques se définit par une IDR préalablement négative (< 5 mm), devenue positive (> 10 mm), ou une augmentation entre deux IDR de plus de 10 mm de diamètre, qu'il y ait ou non phlyctène ;

    + Une réaction fortement positive (plus de 15 mm), qu'elle soit récente ou non, même sans antécédent pouvant expliquer cette réaction ;

- Adultes de plus de 15 ans sans immunodépression, sans antécédent de traitement antituberculeux complet et ayant fait un virage récent ;

- Adultes immunodéprimés ou à risque de devenir immunodéprimés (du fait d'une corticothérapie, d'une greffe d'organe, d'une infection VIH…).

Il n'existe pas à ce jour de consensus sur le meilleur traitement à entreprendre. Les schémas de traitement proposés par le CSHPF sont (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003) :

a. Isoniazide en monothérapie

L'isoniazide en monothérapie est le traitement le mieux validé. Les études randomisées ont montré l'efficacité d'INH sur une réduction de l'incidence de la tuberculose de l'ordre de 70 à 90 % chez les sujets traités durant 12 mois (Fraisse 2012). Le principal problème posé par l'isoniazide est son hépato-toxicité.

Une méta-analyse regroupant 73.375 patients dans 11 études a comparé la prophylaxie par INH pendant 6 mois ou 12 mois à un placebo chez des personnes non infectées par le VIH. Les auteurs ont conclu que l'INH permettait de réduire le risque de tuberculose-maladie de 60 % dans les deux ans et qu'il n'avait pas de différence significative entre les durées de 6 et 12 mois (Smieja et al. 1996).

b. Association rifampicine-isoniazide

Cette bithérapie RMP, 10 mg/kg et INH, 4 à 5 mg/kg pendant 3 mois est moins bien validée que l'isoniazide en monothérapie. Elle est aussi recommandée par la SPLF en particulier chez les enfants (Société de pneumologie de langue française 2004). Les limites de cette association sont les interactions médicamenteuses de la rifampicine (anticoagulants, antirétroviraux et contraception orale notamment) et la nécessité de surveillance des effets indésirables de la rifampicine (Fraisse 2012).

Une méta-analyse comparant l'efficacité de la bithérapie INH-RMP pendant 3 mois à INH seul pendant 6-12 mois chez 1926 adultes n'a pas permis de détecter de différence en termes d'efficacité, d'effets indésirables ou de mortalité entre les deux chimioprophylaxies (Ena and Valls 2005).

c. Association Rifampicine-pyrazinamide

L'association consiste en RMP 10 mg /kg et PZA 20 mg/kg durant 2 mois. Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (ECR) et quasi-ECR qui comparaient RMP-PZA pendant 2-3 mois à INH pendant 6-12 mois a montré que RMP-PZA était équivalent à INH en terme d'efficacité dans le traitement de la tuberculose latente chez les sujets infectés ou non par le VIH. Cependant, ce traitement augmentait le risque d'effets indésirables graves par rapport à l'INH chez les personnes non-infectés par le VIH (Gao et al. 2006).

La toxicité hépatique de PZA est le facteur limitant principal. Les CDC aux États-Unis (Centers for Disease Control and Prevention) ont rapporté 19 hépatites toxiques/1 000 traitements, 3 hospitalisations/1 000 traitements et 0,9 décès/ 1 000 traitements chez des patients traités pour ITL par PZA (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and American Thoracic Society 2003).

d. Rifampicine

RMP à 10 mg/kg pendant 4 mois est préconisée aux États-Unis chez les patients infectés par *M. tuberculosis* resistant à INH. Cette chimioprophylaxie n'est envisageable qu'en cas de résistance ou d'intolérance à l'isoniazide et est probablement efficace. Il existe toutefois un risque non négligeable de sélection de mutants résistants à la rifampicine (Fraisse 2012). La RMP a été étudiée chez 157 lycéens exposés, et probablement infectés par des souches de *M. tuberculosis* résistantes à l'INH. Tous les 157 lycéens ont été traités par RMP pendant 24 semaines et suivis 2 ans. Aucun n'a développé de tuberculose-maladie et la RMP a eu un effet de protection minimum de 56%. Le traitement préventif par RMP est bien toléré et bien accepté, et il semble donc efficace dans la prévention de la tuberculose active (Villarino et al. 1997).

Les experts du Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France rapportent que les données de la littérature ne permettent pas de recommander de façon définitive l'un ou l'autre schéma et que le schéma RMP-PZA n'est pas recommandé en première intention et doit conduire à une surveillance hépatique étroite.

Selon CSHPF, pour les cas exceptionnels où l'on dispose, lors de l'initiation du traitement, de l'antibiogramme de la souche du contaminateur supposé, on pourra envisager d'autres schémas (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003) :

- en cas de résistance isolée à INH : RMP et PZA durant 2 mois ou RMP et éthambutol durant 3 mois.

- en cas de résistance associée à INH et RMP, l'appel à un spécialiste est indispensable. Le schéma thérapeutique sera discuté en fonction du rapport bénéfice/risque de chacun des choix possibles.

4.3.3. Chimioprophylaxie dans les situations particulières (Société de pneumologie de langue française 2004)

La SPLF a proposé des recommandations dans les cas particuliers, après avis d'un spécialiste afin de juger des bénéfices en terme de réduction du risque de progression vers la maladie par rapport au risque de toxicité du traitement (avis d'experts).

- en cas de grossesse, d'allaitement, ou d'insuffisance rénale terminale, les recommandations habituelles peuvent être appliquées ;
- chez un patient VIH, le traitement recommandé est l'INH 300 mg/j pendant 9 mois ;
- chez un patient ayant une immunodépression en dehors de l'infection VIH, il est recommandé d'utiliser les recommandations appliquées au patient VIH (avis d'experts) ;
- en cas de maladie hépatique grave, le traitement recommandé est la rifampicine 10 mg/kg, pour une durée de 3 mois (avis d'experts) ;
- dans le cas de résistance à l'isoniazide et en absence de données, il n'y a pas eu de recommandations ;
- Dans les cas de tuberculoses à bacilles multirésistants, il est recommandé d'obtenir l'antibiogramme complet de la souche du contaminateur avant de proposer un traitement préventif (avis d'experts).

II. LA MENGINGITE TUBERCULEUSE

1. Définition et clinique de la méningite tuberculeuse

La méningite tuberculeuse (MTB) est une infection des méninges et du liquide céphalo-rachidien (LCR) par les mycobactéries du complexe tuberculosis. Elle est la forme la plus grave de la tuberculose. La méningite tuberculeuse est souvent une méningite à liquide clair.

Le bacille de Koch diffuse par voie hématogène à partir d'un foyer de primo-infection et se localise au sein de foyers tuberculeux (foyers de Rich) dans le cerveau, la moelle épinière ou des méninges. L'emplacement de ces foyers et la capacité de les contrôler déterminent la forme d'atteinte du système nerveux central (SNC). La tuberculose du SNC se manifeste principalement sous forme de méningite tuberculeuse et moins souvent sous la forme d'encéphalite tuberculeuse, de tuberculomes intracraniens, ou d'abcès tuberculeux (Rock et al. 2008).

L'absence de vaccination par le BCG, une primo-infection tuberculeuse récente non traitée, une immunodépression (infection VIH, corticothérapie au long cours, diabète...) sont des terrains favorisant la MTB (Kasik 2006).

L'installation de la MTB est généralement insidieuse, responsable d'un retard diagnostique, avec une phase prodromique de 2 à 8 semaines précédant l'apparition des signes méningés (Garg 1999). La méningite tuberculeuse évolue classiquement en 3 étapes :

Apparition de symptômes non spécifiques : malaise, fébricule, apathie, asthénie, anorexie, amaigrissement, irritabilité, céphalées modérées, un changement de comportement, vomissement. Chez le nourrisson, il peut exister irritabilité, somnolence, mauvaise alimentation, douleurs abdominales. Puis le syndrome méningé se précise jusqu'à ce qu'apparaisse la raideur méningée (Garg 1999; Kasik 2006)

Dans un second temps le syndrome est franc et s'accompagne de crises épileptiques et de déficits focaux : paralysies des nerfs crâniens (20-30% des patients et le sixième nerf crânien est le plus souvent affecté). La perte de vision due à l'atteinte du nerf optique peut parfois être la maladie dominante (Garg 1999). Une hydrocéphalie peut ensuite apparaitre.

Les crises épileptiques sont des manifestations rares de MTB chez les adultes et leurs présences incitent le clinicien à évoquer des diagnostics comme une autre méningite bactérienne ou virale ou tuberculome cérébral. En revanche, les crises épileptiques sont plus fréquemment observées chez les enfants atteints de MTB, survenant dans 50% des cas pédiatriques (Marx and Chan 2011).

Dans une troisième phase le malade sombre peu à peu dans l'inconscience et il peut exister des signes témoignant en particulier d'une atteinte du tronc cérébral. L'évolution naturelle se fait de façon progressive vers l'aggravation, le coma et le décès (Kasik 2006). Chez les survivants de MTB, les séquelles neurologiques fréquentes incluent retard mental chez les enfants, perte auditive, hydrocéphalie, paralysie des nerfs crâniens, accident vasculaire cérébral, épilepsie (Marx and Chan 2011).

Plus rarement la présentation peut être celle d'une méningite aigue, de troubles intellectuels et comportementaux, de crises d'épilepsie isolées, de paralysies des nerfs crâniens également isolées, d'un infarctus cérébral (Kasik 2006).

La méningite peut se compliquer de tuberculomes, uniques ou multiples, pouvant apparaitre alors même que la méningite a été traitée avec succès (Kasik 2006).

Plusieurs études ont documenté la relation entre VIH et MTB. Fièvre, troubles cognitifs graves, signes focaux, convulsions, et autres localisations concomitantes de la tuberculose sont plus souvent observés chez les patients séropositifs atteints de MTB. Il a été montré que près de 80% des personnes séropositives pour le VIH avaient des localisations cliniques extra-méningées de la tuberculose, comparativement à 9% seulement chez ceux HIV négatifs (Pasticci et al. 2013).

La présentation de la MTB chez les personnes âgées peut être atypique. Les signes méningés peuvent être absents, les crises épileptiques plus fréquentes, et les résultats du LCR peuvent être atypiques (Thwaites et al. 2000).

2. Epidémiologie de la méningite tuberculeuse

2.1. Epidémiologie mondiale

L'incidence et la prévalence de la MTB dans la plupart des régions du monde ne sont pas parfaitement connues, mais elles sont bien entendu liées à la prévalence de la TB dans la

communauté. La MTB est une maladie rare dans les pays industrialisés mais elle reste un problème important de santé publique dans les pays en développement. En Afrique du Sud (Province du Cap), où l'incidence de la TB est très élevée (998 pour 100 000 habitants), les taux d'incidence de la MTB variaient de 315 par million d'habitants chez les <1 an à 7 par million d'habitants pour les 10 – 14 (van Well et al. 2009). Au Nigeria, la MTB représentait de 8% à 14% de tous les cas de tuberculose (Komolafe, Sunmonu, and Esan 2008). En Inde, la mortalité anuelle due à la MTB a été estimée à 15 par million d'habitants dans une étude publiée en 2000 (Chakraborty 2000).

La MTB est rare dans les pays industrialisés avec environ 100 à 150 cas survenant chaque année aux États-Unis, soit moins de 3% des 4100 cas annuels estimés de méningite bactérienne (Marx and Chan 2011). Au Danemark, le nombre est constant et faible autour de cinq à six nouveaux cas par an de 2000 à 2008 (Christensen et al. 2011). En Allemagne et au Canada, les données rétrospectives sur plusieurs années ont montré une proportion de 1% de MTB parmi l'ensemble des cas de TB diagnostiqués (Ducomble et al. 2013; Phypers, Harris, and Power 2006). Le taux d'incidence chez les enfants de moins 5 ans est < 1/10 millions pour grande majorité des pays (tableaux 7). Alors qu'en Europe, le taux d'incidence générale de la MTB est faible (<1 par million d'habitants) dans la plupart des pays, des taux plus élevées sont observés en Roumanie (9,4 par million d'habitants en 2003) et au Portugal (4,3 par million en 2005). Une étude sur la tuberculose extra-pulmonaire dans l'Union européenne et l'Espace économique européen de 2002 à 2011 a montré que la MTB était diagnostiquée dans près de 6% des cas pédiatriques comparativement à 3% parmi les autres groupes d'âge (Sandgren, Hollo, and van der Werf 2013). Le tableau 7 montre le nombre total de cas de MTB tout les âges confondus et le nombre des cas de MTB chez les enfants de moins de 5 ans selon les pays entre 2003 et 2007 en Europe.

Tableau 7: Méningite tuberculeuse : nombre total de cas, nombre de cas et taux chez les enfants de moins de cinq ans dans l'Union européenne, Europe de l'Ouest et les Balkans - 2003-2007 (European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe 2009)

(http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0904_SUR_Tuberculosis_Surveillance_in_Europe.pdf)

Geographical area	2003			2004			2005			2006			2007		
	All ages	Under 5 years		All ages	Under 5 years		All ages	Under 5 years		All ages	Under 5 years		All ages	Under 5 years	
	N	N	/ 10 million pop.[b]	N	N	/ 10 million pop.[b]	N	N	/ 10 million pop.[b]	N	N	/ 10 million pop.[b]	N	N	/ 10 million pop.[b]
EU															
Austria	4	0	0.0	4	0	0.0	2	0	0.0	15	2	2.4	6	1	1.2
Belgium	13	0	0.0	13	1	1.0	10	2	1.9	10	1	0.9	9	0	0.0
Bulgaria	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	6	1	1.3
Cyprus	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	0	0.0	0	0	0.0
Czech Republic	2	0	0.0	0	0	0.0	2	0	0.0	1	0	0.0	2	0	0.0
Denmark	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	5	0	0.0	1	0	0.0
Estonia	0	0	0.0	0	0	0.0	2	0	0.0	3	0	0.0	2	0	0.0
Germany	72	7	0.8	60	4	0.5	50	5	0.6	56	6	0.7	52	1	0.1
Greece	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	6	2	1.8
Hungary	0	0	0.0	1	0	0.0	1	0	0.0	3	0	0.0	2	0	0.0
Ireland	8	2	5.0	6	0	0.0	9	0	0.0	6	1	2.3	7	0	0.0
Italy	19	1	0.2	3	0	0.0	31	2	0.3	33	3	0.5	29	2	0.3
Latvia	0	0	0.0	4	0	0.0	4	0	0.0	3	0	0.0	4	1	4.4
Lithuania	2	2	5.8	5	0	0.0	4	0	0.0	4	1	2.9	1	1	3.0
Malta	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	0	0.0
Poland	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	12	0	0.0
Portugal	37	0	0.0	30	1	1.0	45	1	0.9	34	1	0.9	29	0	0.0
Romania	205	34	15.6	194	33	15.2	185	18	8.3	193	35	16.2	145	25	11.6
Slovakia	2	1	1.9	6	0	0.0	4	0	0.0	4	0	0.0	3	1	1.9
Slovenia	3	0	0.0	3	0	0.0	2	0	0.0	2	0	0.0	2	0	0.0
EEA															
Iceland	0	0	0.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Norway	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	0	0.0
West, non-EU															
Andorra	0	0	0.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	-	-	-
Switzerland	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	7	1	1.3	-	-	-
Balkans															
Albania	0	0	0.0	7	0	0.0	1	0	0.0	7	0	0.0	-	-	-
Bosnia and Herzegovina	1	0	0.0[c]	2	0	0.0[c]	1	0	0.0	3	0	0.0	-	-	-
Croatia	2	0	0.0	4	0	0.0	3	0	0.0	6	0	0.0	-	-	-
Montenegro	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	-	-	-
Serbia	0	0	0.0	0	0	0.0	4	0	0.0	1	0	0.0	-	-	-
The former Yugoslav Republic of Macedonia	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	4.9	4	0	0.0	-	-	-

[a] Including only data from countries reporting case-based information on localisation of extrapulmonary disease; cases with disseminated disease not included (see also Table 10).
[b] Rate calculated for cases in children under five years of age per 10 million general population in the country
[c] Excluding Republika Srpska

2.2. Epidémiologie française de la méningite tuberculeuse

Ce thème fait l'objet de deux de nos travaux originaux détaillés dans la deuxième partie du manuscrit.

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) collige les données sur la MTB. Ces données incluent les cas à culture négative et les cas à culture positive grâce au système de déclaration obligatoire (DO) de la TB. En plus de ces données, des enquêtes portant spécifiquement sur la MTB à culture positive ont été réalisées environ tous les 5 ans par le Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA) depuis 1990.

Le tableau 8 montre le nombre de cas de MTB déclarés à l'InVS de 1990 à 2010. Le tableau 9 donne le nombre et l'incidence des cas de MTB à culture positive recensés par le CNR selon l'année de surveillance. Les caractéristiques des cas à culture positive selon les années de surveillance sont exposées dans le tableau 10.

Parallèlement à la réduction du nombre de cas de TB déclarés annuellement en France, le nombre et l'incidence des cas de MTB à culture positive identifiés par le CNR ont diminué entre 1990 et 2000, respectivement de 70 cas à 31 cas et de 1,2 à 0,52 cas par million d'habitants. Le pourcentage de MTB à culture positive parmi l'ensemble des cas de TB à culture positive est faible, autour de 0,6% (tableau 9) (Schwoebel, Hubert, and Grosset 1994; Truffot-Pernot et al. 1998; Cailhol et al. 2005). Le pourcentage de MTB parmi les cas de TB déclarés à l'InVS dans le cadre de la DO variait de 1,4% à 2,0% entre 1995 et 2010 (tableau 8). Les taux d'incidence annuels observés en France sont sensiblement identiques à ceux de pays européens à faible incidence (European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe 2009).

Tableau 8: Evolution du nombre de cas de tuberculose (TB) et du nombre de cas de méningite tuberculeuse (MTB) déclarés à l'InVS, 1990-2010 (source: InVS)

Année	Nombre de cas TB	Nombre de cas MTB	% des cas méningite parmi les cas TB	Incidence (par million d'habitants)
1990	9202	59	0.64	1.02
1995	8723	126	1.40	2.12
2000	6714	112	1.70	1.85
2005	5374	98	1.82	1.56
2006	5336	98	1.84	1.55
2007	5588	85	1.52	1.34
2008	5758	92	1.56	1.44
2009	5276	94	1.78	1.46
2010	5187	107	2.06	1.66

Tableau 9: Nombre et incidence des cas de méningite tuberculeuse (MTB) à culture positive recensés par le CNR-MyRMA selon l'année de surveillance (source :CNR-MyRMA, (Schwoebel, Hubert, and Grosset 1994; Truffot-Pernot et al. 1998; Cailhol et al. 2005)**)**

Indicateur	Année de l'enquête		
	1990 (Schwoebel, Hubert, and Grosset 1994)	**1995** (Truffot-Pernot et al. 1998)	**2000** (Cailhol et al. 2005)
Nombre de cas de tuberculose à culture positive	-	7119	5569
Nombre de cas méningite tuberculeuse à culture positive identifié par CNR et % parmi les cas TB à culture positive	70 (-)	48(0.67%)	31 (0.56%)
Taux d'incidence (par million d'habitants) des cas méningite tuberculeuse à culture positive	**1.2** (IC à 95 % 0.95 - 1.52)	**0.8**1 (IC à 95 % 0.70 - 0.90)	**0.52** (IC à 95 % 0.39-0.64)

Tableau 10: Résumé des caractéristiques des cas de méningite tuberculeuse à culture positive selon l'année de surveillance (Schwoebel, Hubert, and Grosset 1994; Truffot-Pernot et al. 1998; Cailhol et al. 2005)

Caractéristiques		**1990** (Schwoebel, Hubert, and Grosset 1994) **Sans C-R**	**1995** (Truffot-Pernot et al. 1998) **Sans C-R**	**2000** (Cailhol et al. 2005) **Avec C-R**
	Total cas (%)	70 (100)	48 (100)	38 (100)
Sexe	*Masculin(%)*	45(64.3)	26(54.2)	20 (52.6)
	Féminin	25(35.7)	22(45.8)	18 (47.4)
Age	*médian*	-	54.0	47.0
	0-4 ans (%)	6 (8.6)	2 (4.2)	1 (2.6)
	5-14 ans (%)	2 (2.9)	1 (2.1)	1 (2.6)
	15-24 (%)	1 (1.4)	3 (6.3)	3 (7.9)
	25-34 (%)	9 (12.9)	5 (10.4)	6 (15.8)
	35-44 (%)	9 (12.9)	6 (12.5)	8(21.1)
	45-64 (%)	19 (27.1)	15 (31.3)	8(21.1)
	65+ (%)	24 (34.1)	16 (33.3)	11 (28.9)
Pays de naissance	*France (avec DOM)*	53 (76.8)	34(70.8)	19 (50.0)
VIH	*Europe (sauf France)*	1 (1.4)	2(4.2)	4(10.5)
	Afrique du Nord	9 (13.0)	6(12.5)	3(7.9)
	Autre Afrique	5 (7.2)	4(8.3)	4(10.5)
	Asie	1 (1.4)	1(2.1)	4(10.5)
	Inconnu		1(2.1)	4(10.5)
	Positif	7 (10)	8 (16.7)	4(10.5)
	Négatif	43 (61.4)	27 (56.3)	29(76.3)
	Inconnu	20 (28.6)	13 (27.1)	5 (13.2)
Localisations cliniques extra-cérébrales	*Non*	-	21(43.8)	17(44.7)
	Pulmonaire seule	-	12(25.0)	11(28.9)
	Extra pulmonaire seule	-	4(8.3)	2 (5.3)
	Pulmonaire + extra pulmonaire	-	4(8.3)	4(10.5)
	Dissémination	-	7(14.6)	3(7.9)
	Inconnu	-	-	1(2.6)
Devenir	*Guéri sans séquelles*	-	21(43.8)	15(39.5)
	Guéri avec séquelles	-	6(12.5)	8(21.1)
	Sous traitement		3(6.3)	
	Décédé	-	16(33.3)	10 (26.3)
	Perdu de vue		1(2.1)	4(10.5)
	Inconnu	-	1(2.1)	1(2.6)

3. Diagnostic de la méningite tuberculeuse

3.1. Analyse biochimique du LCR

Le LCR est généralement clair et hypertendu avec une pléiocytose franche (100 à 500 éléments/ml) à nette prédominance lymphocytaire (Marx and Chan 2011). Une hyperprotéinorachie dépassant souvent 1 g/l est observée. L'hypoglycorachie est constante, sauf parfois au tout début de l'évolution. Cependant, à la phase précoce (premières semaines après le début des symptômes), une réaction à polynucléaires neutrophiles peut être présente (Kasik 2006).

3.2. Difficultés du diagnostic bactériologique

Jusqu'à ce jour, le diagnostic de MTB reste un défi. Le diagnostic de certitude de MTB repose sur la mise en évidence du bacille de Koch dans le LCR, soit à l'examen microscopique soit après culture sur milieu spécifique. La sensibilité de ces méthodes est faible, en particulier en raison d'un petit nombre de bacilles dans le LCR. L'examen microscopique est positif dans seulement 5 à 20% des cas. La culture, qui reste l'examen de référence du diagnostic de MTB, n'est positive que dans environ 40% des cas. En plus, Il faut parfois attendre près de 6 semaines pour un résultat éventuellement positif (Bhigjee et al. 2007). Il existe donc un risque important de retard au diagnostic et donc du début de traitement.

Le LCR de la plupart des patients atteints de MTB contient $< 10^2$ micro-organismes/ml alors qu'environ 10^4 micro-organismes/ml sont nécessaires pour une détection fiable à la microscopie (Ziehl-Neelsen, Kinyoun, auramine) (Bhigjee et al. 2007). De nombreuses études ont montré que la sensibilité de l'examen microscopique et de la culture du LCR étaient directement dépendante du nombre et du volume des échantillons de LCR examinés et de la durée des symptômes. Selon Thwaites et coll, le volume de LCR, la durée des symptômes, le nombre de neutrophiles, les lactates rachidiens et le faible rapport de glycorachie/glycémie étaient tous indépendamment associés avec la confirmation bactériologique de la MTB (Thwaites, Chau, and Farrar 2004). En comparaison avec une seule ponction lombaire, 4 ponctions lombaires augmentent la sensibilité de l'examen microscopique et de la culture, respectivement de 37% à 87% et de 52% à 83% (Principi and Esposito 2012; Kennedy and Fallon 1979).

Dans le contexte de la MTB, les tests d'amplification des acides nucléiques (TAANs) ont émergé comme des outils pouvant améliorer le diagnostic de MTB. Un avantage de ces tests est la rapidité avec laquelle les résultats peuvent être obtenus (environ 3-6 h après réception de l'échantillon). Toutefois, une méta-analyse a montré que les TAANs ont une sensibilité et une spécificité pour le diagnostic de MTB d'environ 56% et 98%, respectivement, avec des valeurs prédictives négative et positive de 44% et 35% (Pai et al. 2003). Ces résultats sont la conséquence de la faible concentration bactérienne dans le LCR. Ceci montre que la place de ces tests dans le diagnostic de MTB n'est pas claire. Il est actuellement conseillé de ne pas utiliser ces tests en cas d'examen microscopique négatif.

3.3. Imagerie cérébrale

Le scanner cérébral (TDM - tomodensitométrie) et Imagerie par résonance magnétique (IRM cérébrale) sans et avec injection de produit de contraste, en plus de jouer un rôle important dans le diagnostic, contribuent à mettre en évidence les complications de la MTB. Les caractéristiques neuroradiologiques classiques de la MTB sont un renforcement méningé basal et une hydrocéphalie. Kumar et coll ont comparé le TDM de 94 enfants atteints de MTB avec ceux de 52 enfants atteints de méningite purulente. Ils ont constaté que le renforcement méningé basal, l'hydrocéphalie, la présence d'une image d'abcès ou d'un infarctus étaient significativement plus fréquents chez les enfants avec MTB. Un renforcement méningé basal ou un « tuberculome » (ou les deux) ont une sensibilité et une spécificité très élevées pour évoquer le diagnostic de MTB (respectivement de 89% et 100%) (Kumar et al. 1996). Des hypodensités dues à des infarctus cérébraux, un œdème cérébral et des lésions nodulaires peuvent également être vues (Marx and Chan 2011). L'IRM est plus sensible que le scanner cérébral dans l'identification des atteintes du tronc cérébral et du cervelet et de l'ampleur des exsudats inflammatoires (Thwaites and Hien 2005). En revanche, il ne semble pas offrir plus d'aide que le scanner pour distinguer la MTB des autres maladies du système nerveux central telles que l'encéphalite virale, la cryptococcose méningée ou les lymphomes cérébraux (Principi and Esposito 2012).

Un scanner cérébral est suffisant pour l'évaluation urgente de l'hydrocéphalie due à une MTB pour une intervention chirurgicale éventuelle (Marx and Chan 2011).

4. Evolution et pronostic de la méningite tuberculeuse

La MTB est la forme la plus sévère de la tuberculose (TB). Lorsque le diagnostic se fait à un stade très précoce, l'évolution est favorable dans la majorité des cas avec guérison sans séquelles.

En cas de diagnostic tardif ou de traitement insuffisant, l'évolution est prolongée et des complications apparaissent.

Les complications de la MTB sont (Kasik 2006) :

- atteinte du tronc cérébral (en particulier des nerfs oculomoteurs) avec risque de troubles cardio-respiratoires,
- baisse de l'acuité visuelle, voire cécité par arachnoïdite opto-chiasmatique,
- hydrocéphalie obstructive,
- hydrocéphalie à pression normale,
- arachnoïdite médullaire avec syndrome de compression médullaire lente survenant plusieurs années après la méningite, complication endocriniennes : obésité, diabète insipide, complication iatrogènes du traitement antituberculeux.

Ces formes prolongées avec complication ont une évolution variable:

- la mort survient dans un tableau de cachexie, déficits moteurs, et troubles de la conscience ;
- la guérison peut survenir lorsqu'il n'y a pas eu de complications cérébrales majeures mais elle est grevée de séquelles.

Les séquelles de la MTB sont principalement (Kasik 2006):

- des séquelles neurologiques : hémiplégie, paraplégie, strabisme, ptôsis, atrophie optique, épilepsie, cécité, surdité ;
- des séquelles psychiques : retard psychomoteur allant du retard psychique direct à la débilité mentale.

Le pronostic de la MTB est, malgré un traitement antibiotique actif, sévère avec une mortalité d'environ 20 à 50% selon les études (Rock et al. 2008) et des séquelles neurologiques pouvant atteindre 50% chez les survivants (Marx and Chan 2011). Alors que l'évolution de la MTB n'est généralement pas aussi rapide ou fulminante que la méningite due à des bactéries pyogènes, un traitement empirique doit être instauré dès que le diagnostic est suspecté car un

retard dans le traitement peut aggraver le pronostic (Marx and Chan 2011). Certaines études ont identifié des facteurs de mauvais pronostic comme l'âge (personne âgée ou jeune enfant), le stade de la maladie (état neurologique à l'admission), l'existence de troubles neurologiques focaux et/ou de troubles de la vigilance, la présence de pathologies associées (SIDA, tuberculose extra-méningée concomitante) (Marx and Chan 2011; Thwaites et al. 2000). Selon certains travaux, le stade de la maladie au moment du diagnostic est un indicateur pronostique majeur de mortalité. La gravité de MTB à l'admission a été évaluée en utilisant les stades du British Medical Research Council (Cathie 1948). Le stade I est défini comme un score de Glasgow (Glasgow coma scale, GCS) de 15 sans déficit neurologique focal, le grade II de MTB comme un GCS de 15 avec déficit neurologique focal, ou un GCS de 11 à 14 et le grade III de MTB est défini comme un GCS $\leq$ 10 (Thwaites et al. 2004). Le taux de mortalité était de 18% pour le stade I de MTB, 34% pour stade II, et 72% pour le stade III (Rock et al. 2008). Dans l'essai randomisé chez les patients atteints de MTB et âgés de plus de 14 ans réalisé au Vietnam, la mortalité était de 32% dans le groupe traité par *Dexaméthasone*, et les taux de mortalité variaient selon le stade de la maladie (stade I : 17%, stade II : 31%, stade III : 55%) (Thwaites et al. 2004).

5. Traitement de la méningite tuberculeuse

5.1. Traitement antituberculeux

Un traitement rapide aide à améliorer considérablement le devenir des patients. C'est pourquoi un traitement empirique doit être débuté dès que les caractéristiques cliniques et les résultats du LCR sont évocateurs de MTB, avant même d'avoir une confirmation microbiologique.

Le schéma thérapeutique recommandé pour le traitement d'une MTB sensible aux antibiotiques comprend isoniazid (INH), rifampicine (RMP), pyrazinamide (PZA), et soit streptomycine (SM), ou éthambutol (EMB) durant 2 mois, puis INH et RMP pendant 7-10 mois (Marx and Chan 2011). Le traitement sera adapté ultérieurement à l'antibiogramme si la culture est positive. Cette recommandation est extrapolée à partir du traitement standardisé de la TB pulmonaire. Car aucun essai randomisé contrôlé a été mis en place pour évaluer un schéma de traitement optimal pour la MTB (Rock et al. 2008).

L’INH reste l'épine dorsale du traitement de la MTB grâce à sa pénétration excellente dans le LCR et son activité bactéricide élevée. La RMP pénètre un peu moins bien dans le LCR que l’INH. Le taux de mortalité élevé de MTB en cas de souche résistante à la RMP a confirmé l’importance de cet antibiotique dans le traitement. Le PZA a aussi une excellente capacité de pénétration dans le LCR et est un médicament clé dans la réduction de la durée totale du traitement de la MTB car si le PZA n’était pas administré, la durée du traitement de la MTB devrait être prolongée jusqu’à 18 mois (Marx and Chan 2011).

Le taux de mortalité de la méningite tuberculeuse à bacilles multi résistants (MDR) est élevé. Le taux était de près de 90% chez les patients atteints MTB-MDR associée au VIH (Daikos et al. 2003). Aucune étude contrôlée n'a été publiée à ce jour sur le traitement de MTB-MDR. En plus, très peu d'études ont été publiées sur la pénétration dans le LCR de la plupart des antituberculeux de seconde ligne ou des antituberculeux les plus récents (Marx and Chan 2011). Comme pour la MTB à bacilles sensibles, le traitement de la MTB à bacilles MDR repose largement sur l'expérience du traitement de la TB MDR pulmonaire (Rock et al. 2008).

Tableau 11: Différentes modalités d'administration de la corticothérapie adjuvante avec amélioration substantielle de la survie de la MTB dans différents essais contrôlés (Thwaites and Hien 2005)

Indice	**Essais**			
	Girgis et coll. (Girgis et al. 1991)	**Schoeman et coll.** (Schoeman et al. 1997)	**Thwaites et coll.** (Thwaites et al. 2004)	**Thwaites et coll.** (Thwaites et al. 2004)
Age	60% <14 ans (médian 8 ans)	<14 ans	>14 ans	
Stade MRC**	Tous grades	Grade II et III	Grade I	Grade II et III
Médicament	Dexaméthasone	Prednisolone	Dexaméthasone	Dexaméthasone
Semaine 1	12 mg/kg/jour, IM (8 mg/kg/jour si <25 kg)	4 mg/kg/jour*	0,3 mg/kg /jour, IV	0,4 mg/kg/day, IV
Semaine 2	12 mg/kg/jour, IM (8 mg /kg/jour si <25 kg)	4 mg/kg/ jour	0,2 mg/kg/ jour, IV	0,3 mg/kg/ jour, IV
Semaine 3	12 mg/kg/ jour, IM (8 mg/kg/jour si <25 kg)	4 mg/kg/ jour	0,1 mg/kg/ jour, voie orale	0,2 mg/kg/ jour, IV
Semaine 4	Réduire graduellement pendant 3 semaines jusqu'à l'arrêt du traitement †	4 mg/kg/ jour	3 mg total/jour, voie orale	0,1 mg/kg/ jour, IV
Semaine 5		Réduire la dose jusqu'à l'arrêt ‡	Réduire 1 mg chaque semaine	4 mg total/jour, voie orale
Semaine 6				Réduire 1 mg chaque semaine

** Voie d'administration non publiée;** MRC : the Medical Research Council*

† dexaméthasone retirés graduellement jusqu'à l'arrêt du traitement pendant 3 semaines: schéma exact non publié;

‡ prednisolone retirés graduellement jusqu'à l'arrêt du traitement pendant une durée indéterminée: schéma non publié. im=into muscle (La voie intramusculaire d'injection); iv=into vein (La voie intraveineuse).

5.2. Corticothérapie adjuvante

Une grande partie des séquelles neurologiques de la MTB est considérée comme était due à une réponse inflammatoire « trop exubérante » de l'hôte qui provoque des lésions tissulaires et un œdème cérébral (Marx and Chan 2011). Dès les années 1950, les corticoïdes ont été utilisés comme traitement adjuvant de la MTB pour réduire l'inflammation dans l'espace sous-arachnoïdien (Rock et al. 2008).

Une méta-analyse de 7 études randomisées contrôlées comprenant un total de 1140 MTB a conclu que les corticoïdes devraient être utilisés en routine chez les personnes atteintes de MTB et séronégatives pour le VIH afin de réduire la mortalité et les déficits neurologiques chez les survivants (Prasad and Singh 2008). Les résultats de cette méta-analyse ont été fortement influencés par un seul essai randomisé contrôlé en double aveugle réalisé chez 545 patients atteints de MTB au Vietnam. Ce travail a montré que le traitement adjuvant par dexaméthasone a été significativement associée à une mortalité réduite à neuf mois et suggéré que tous les patients atteints de MTB et séronégatives pour le VIH devraient recevoir dexaméthasone, quels que soient leur âge ou leur gravité de la maladie (Thwaites et al. 2004). Les différentes modalités d'administration de corticothérapie adjuvante utilisées dans les différents essais contrôlés sont données dans le tableau 11 (Thwaites and Hien 2005).

6. Particularités de la méningite tuberculeuse chez les enfants

La plupart des cas de TB chez les adultes résultent de la réactivation des bacilles dormants d'une infection pulmonaire ancienne, tandis que la TB pédiatrique reflète généralement des événements physiopathologiques entourant l'infection initiale. Les enfants sont particulièrement vulnérables à la tuberculose extra-pulmonaire en raison de leur incapacité relative à contenir l'infection aux poumons. La majorité des manifestations extra-pulmonaires de la TB chez les enfants sont des adénopathies, la deuxième manifestation la plus fréquente est la MTB (Starke 1999).

La MTB est plus fréquente chez les enfants entre 6 mois et 4 ans (Buonsenso, Serranti, and Valentini 2010). Dans une cohorte de 554 MTB infantiles en Afrique du Sud, 82% des enfants avaient moins de 5 ans (van Well et al. 2009). Dans une étude menée en Turquie, 77%

des enfants atteints de MTB avaient moins de 5 ans et l'âge médian était de 4.1 ans (Yaramiş et al. 1998). Dans l'étude de Berman et coll., parmi 238 cas confirmé de MTB pendant la période 1985-1987, 25.2% avaient moins de un an, 51.7% moins de 2 ans et 79.8% moins de 5 ans (Berman et al. 1992).

Des différences importantes existent selon l'épidémiologie de la TB. Dans les pays avec prévalence élevée de TB, la MTB touche principalement les jeunes enfants (<3 ans) (Thwaites et al. 2009). Dans les pays à incidence faible de TB comme la France, la plupart des cas de MTB sont diagnostiqués chez des adultes. En 2000 en France, il y avait seulement 1 cas de MTB chez les enfants de moins de 5 ans parmi 72 cas de MTB (Cailhol et al. 2005). En Allemagne en 2007, il y avait seulement 1 cas de MTB chez les enfants de moins de 5 ans parmi 52 cas de MTB déclarés. Même au Portugal, le pays qui avait l'incidence de MTB la plus élevée parmi les pays européens, le nombre de cas de MTB chez les enfants de moins de 5 ans variait de 0 à 1 cas/an entre 2003 et 2007 (European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe 2009).

Les caractéristiques cliniques de la MTB chez les enfants sont différentes de celles de l'adulte et le diagnostic de certitude est encore plus complexe.

Le diagnostic de la MTB chez les enfants les plus âgés et les adultes est souvent égaré par des jours de symptômes non spécifiques tels que maux de tête, fièvre, vomissements et anorexie. En revanche, retard de croissance, perte de poids, irritabilité, manque d'appétit, troubles du sommeil et douleurs abdominales sont souvent vus chez les jeunes enfants (Thwaites et al. 2009). Les crises épileptiques sont plus fréquemment observées chez les enfants (50% des cas) que chez les adultes atteints de MTB (Marx and Chan 2011). Chez les enfants, la MTB est plus facilement suspectée lorsque ces symptômes sont associés à une histoire de contact récent avec un cas de TB documentée ou quand, après les premiers jours de la maladie, des manifestations neurologiques plus caractéristiques, tels que la paralysie d'un nerf crânien se produisent (Principi and Esposito 2012).

En Afrique du Sud, une étude a montré que 53% des cas de MTB avaient été en contact avec un adulte atteint de TB pulmonaire (van Well et al. 2009). Waecker et Coll. ont identifié un contact avec une source de TB chez un adulte dans 70% des cas d'enfants atteints de MTB. En Turquie, un antécédent familial de TB a été trouvé chez 66 % des enfants atteints de MTB (Yaramiş et al. 1998).

Les modifications du LCR sont fréquentes chez les enfants atteints de MTB. Le LCR a en général un aspect clair, il existe une pléiocytose modérée avec une prédominance de lymphocytes, une augmentation de la teneur en protéines et une concentration très faible de glucose. Ces résultats sont différents de ceux habituellement rapportés pour les méningites bactériennes typiques, dans lesquelles le LCR est trouble, la pléiocytose est très élevée avec neutrophiles prédominants (Principi and Esposito 2012).

Les caractéristiques les plus communes du scanner cérébral ou de l'IRM chez les enfants atteints de MTB sont l'hydrocéphalie (80% des cas) et le renforcement méningé basal (75% des cas) (Principi and Esposito 2012) alors que ces deux caractéristiques peuvent être présentes seulement chez 40% des adultes et peuvent être absentes chez les personnes âgées (Thwaites et al. 2009).

Les méthodes de diagnostic de certitude de la MTB (examen microscopique et culture du LCR) ont une sensibilité faible. En plus, les résultats de ces 2 méthodes dépendent fortement au volume de LCR et fréquence des ponctions lombaires. Le volume minimum de LCR pour obtenir des résultats fiables semble être de 6 ml (Thwaites, Chau, and Farrar 2004), un montant difficile à obtenir en toute sécurité chez les jeunes enfants qui ont un volume total faible de LCR (Yasuda et al. 2002). Il y a très peu de données définissant le volume maximal de LCR prélevé en toute sécurité à la ponction lombaire, surtout chez les enfants. La recherche des bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) dans le LCR est positive dans seulement 15-20% chez les enfants (tableau 12)(Thwaites et al. 2009).

Finalement, les déficits moteurs secondaires à une MTB sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes. Les atteintes comportementales ou mentales se produisent plus souvent chez les enfants moins de 3 ans (Starke 1999).

Tableau 12: Estimation du taux de production de LCR, du volume total de LCR et recommandations de volume de LCR à prélever en toute de sécurité à la ponction lombaire pour différents groupes d'âge (Thwaites et al. 2009)

	Taux moyen de production de LCR (ml/h)	**Volume total de LCR (ml)**	**Volume de LCR ponctionné avec sécurité à la ponction lombaire (ml)**
Adulte	22	150–170	15–17
Adolescente	18	120–170	12–17
Jeune enfant	12	100–150	10–15
Nourrisson	10	60–90	6–9
Nouveau-né à terme	1	20–40	2–4

III. MONO-RESISTANCE A LA RIFAMPICINE (mono-RMP-R)

Les antituberculeux de première ligne sont utilisés depuis des décennies et la résistance à ces médicaments s'accroît. La tuberculose à bacilles multirésistants aux antituberculeux (MDR-TB), c'est-à-dire résistants à l'isoniazide (INH) et à la rifampicine (RMP) est devenue une épidémie mondiale. Globalement, en 2012, il est estimé que 450 000 personnes ont développé une MDR-TB et que 3,6 % des nouveaux cas et 20 % des cas traités antérieurement étaient porteurs de bacilles MDR. Il y avait environ 170 000 décès par MDR-TB. Près de la moitié des cas de MDR-TB se sont produits en Inde, en Chine et en Fédération de Russie (WHO 2013). En France, depuis 1993, le nombre de cas de tuberculose MDR était d'une cinquantaine par an, mais les chiffres de 2012 et 2013 montre une augmentation significative du nombre de cas en France (>80 cas chacune de ces deux années).

La résistance à la rifampicine seule (mono-RMP-R), (c'est à dire que les bacilles sont sensibles à l'isoniazide, peut poser des problèmes thérapeutiques similaires à ceux qui sont observés au cours de la MDR-TB : durée de traitement prolongée, plus grande incidence des effets indésirables et coût thérapeutique élevée concernant l'utilisation d'antibiotiques de seconde ligne, mortalité excessive et bien entendu taux élevé d'échec du traitement (Dramowski et al. 2012). La résistance à la rifampicine apparait à un taux d'environ 1 mutant pour 10^{9} bacilles, tandis que la résistance à l'isoniazide est plus fréquente et apparait à un taux de 1 mutant pour 10^{6} bacilles (Ridzon et al. 1998). Les explications possibles de la rareté des souches de mono-RMP-R comprennent l'utilisation de traitements antituberculeux combinés, tels que l'INH et un plus faible taux de mutants résistants parmi tous les agents antituberculeux. La résistance à la RMP suit habituellement la résistance à l'INH car l'effet protecteur de l'INH est perdu au cours d'un traitement standard (Dramowski et al. 2012).

En l'absence de la Rifampicine, antibiotique majeur du traitement de la tuberculose, la plupart des schémas thérapeutiques nécessite au moins 18 mois de traitement et / ou comprennent des antibiotiques injectables pendant des périodes prolongées ; ils sont donc difficiles à administrer, sont associés à de nombreux effets indésirables, et créent des obstacles à une bomme observance du traitement (Sandman et al. 1999). La mono-RMP-R représente un facteur de risque majeur par échec de traitement avec le schéma de traitement standard de TB recommandé (Velayati et al. 2014). La mono-résistance à l'INH ou à la rifampicine (RMP) est

une première étape vers la tuberculose multirésistante (MDR-TB). La mono-RMP-R a été associée à des antécédents de traitement de la TB et à la co-infection par le VIH (Sandman et al. 1999; Khuê et al. 2007).

Malgré l'utilisation généralisée de la RMP pour le traitement de la TB, la résistance à la rifampicine seule est bien plus rare que la tuberculose multirésistante et la mono-résistance à l'isoniazide (mono-INH-R). Dans un essai de 8212 patients, mené par le Conseil britannique pour la recherche médicale, la résistance primaire à l'isoniazide seul a été observée dans 447 (5%) des patients, alors que la résistance à la rifampicine seule a été vue chez seulement deux personnes (0,02%) (Ridzon et al. 1998). Dans une autre étude en Afrique du Sud, parmi 596 cas de TB à culture positive identifiés dans 2 hôpitaux à Cape Town, 67 (11,3%) avaient des isolats résistants aux antituberculeux. Parmi ces derniers, 43 (7.3%) avaient une mono-INH-R, 2 (0,3%) une mono-RMP-R et 22 (3,7%) étaient MDR (Dramowski et al. 2012).

L'impact et la pris en charge des patients de la mono-RMP-R ne sont pas aussi bien étudiés que ceux de la mono-INH-R ou de la MDR-TB. Il convient de noter que la prise en charge des patients avec mono-RMP-R n'est pas entièrement standardisée, les recommandations internationales offrent différentes options et aucun essai clinique n'a été réalisé avec les médicaments les plus récents. En 2003, the American Thoracic Society a recommandé de traiter la mono-RMP-R par une association prolongée de trois antituberculeux pendant neuf mois (isoniazide, pyrazinamide et streptomycine) à douze mois (isoniazide, pyrazinamide, éthambutol). Il a également proposé de renforcer ces schémas par l'addition d'une fluoroquinolone pour les patients atteints de la maladie plus étendue (American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America 2003). La recommandation de l'OMS en 2008 a précisé que la mono-RMP-R devrait recevoir une fluoroquinolone à la place de la rifampicine en association avec l'isoniazide et l'éthambutol et ajouter le pyrazinamide pendant 2 premiers mois pour une durée de 12 à 18 mois, avec l'addition d'un produit injectable chez les patients ayant une maladie étendue (WHO 2008). En 2013, l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) a recommandé le traitement de la mono-RMP-R de façon similaire avec la MDR-TB (Caminero et al. 2010). Actuellement, aucune recommandation de la prise en charge des patients avec mono-RMP-R est disponible en France

C’est dans ce contexte que notre travail a porté sur l’épidémiologique spécifique de la monorésistance à la RMP en France en utilisant le réseau des laboratoires du CNR-MyRMA.

IV. SURVEILLANCE DE LA TUBERCULOSE EN FRANCE

1. Déclaration obligatoire de la tuberculose

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire (DO) en France depuis 1964. La DO permet de surveiller les caractéristiques et l'évolution de la maladie au sein de la population. Au niveau régional avec la notification immédiate, elle permet de réaliser les investigations autour d'un cas, de contrôler la transmission de la maladie, d'orienter la politique vaccinale par BCG et les actions de prévention et de lutte antituberculeuse (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003).

La déclaration est obligatoire pour les cas de TB maladie (chez l'adulte et l'enfant) et les cas de primo-infection chez les enfants de moins de 15 ans. La TB maladie est définie soit comme un cas confirmé par la présence de mycobactéries du complexe *tuberculosis* à la culture, soit comme un cas probable qui a des signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose et qui reçoit un traitement antituberculeux standard. Les critères retenus pour un cas de primo-infection chez un enfant de moins de 15 ans est une IDR à 5U positive (induration >15 mm si BCG, ou >10 mm sans BCG ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans) sans signe clinique ni para-clinique. Pour chaque patient, une fiche de déclaration est envoyée par le déclarant (clinicien ou biologiste) à l'Agence régionale de santé (ARS) qui partage les informations avec les CLAT (Centres de lutte antituberculeuse) afin que les investigations autour des cas puissent être menées. Les informations de la DO de la tuberculose sont validées par les médecins inspecteurs de santé publique de l'ARS, informatisées actuellement grâce au logiciel BK4 et sont transmises une fois par an à l'InVS sous forme de fichier électronique anonymisé (http://www.invs.sante.fr/). Par conséquent, les cas à culture positive et à culture négative peuvent être signalés à l'InVS dans le cadre de la DO.

La fiche de DO comprend les informations suivantes : initiales du patient, sexe, date de naissance, nationalité, pays de naissance, lieu de domicile, profession, antécédents de TB, vaccination par le BCG, localisation(s) de la TB, résultats de l'analyse bactériologique,

informations sur le traitement. A partir de 2007, les cas de TB maladie doivent faire aussi l'objet d'une déclaration d'issue de traitement (http://www.invs.sante.fr/).

L'InVS centralise les informations, les valide puis analyse les données et diffuse les résultats. Il transmet aussi un bilan annuel au réseau de surveillance européen de la tuberculose (Euro TB) et à l'OMS (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003).

2. Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA)

Un second système de surveillance a été mis en place en 1992 pour surveiller spécifiquement la tuberculose à bacilles multirésistants en France. Il est basé sur un réseau national de laboratoires effectuant la culture de M. tuberculosis, et est coordonné par le CNR-MyRMA. Un questionnaire simple est envoyé annuellement par le CNR-MyRMA à tous les laboratoires afin de recueillir le nombre annuel de cas de tuberculose à culture positive et parmi ceux-ci, ceux ayant des bacilles résistants à la rifampicine (mono-résistant à RMP et MDR). De plus, des enquêtes régulières sont effectuées grâce à ce réseau sur la MTB à culture positive chez les adultes et les enfants (en 1995, 2000, 2007, 2011) et la MTB à culture positive chez les enfants < 5 ans (de 2000 à 2011). Pour chaque cas de MTB à culture positive, le CNR-MyRMA envoie un questionnaire standardisé au laboratoire et/ou au médecin ayant pris en charge le cas afin de collecter des informations complémentaires (âge, sexe, pays de naissance, nationalité, facteurs de risque, statut vaccinal par BCG, statut VIH, caractéristiques cliniques, résultats de l'imagerie cérébral et du CSF, traitement et devenir du patient).

Ce sont sur ces enquêtes spécifiques que nous avons basé nos travaux personnels sur la MTB et la tuberculose à bacilles mono résistants à RMP.

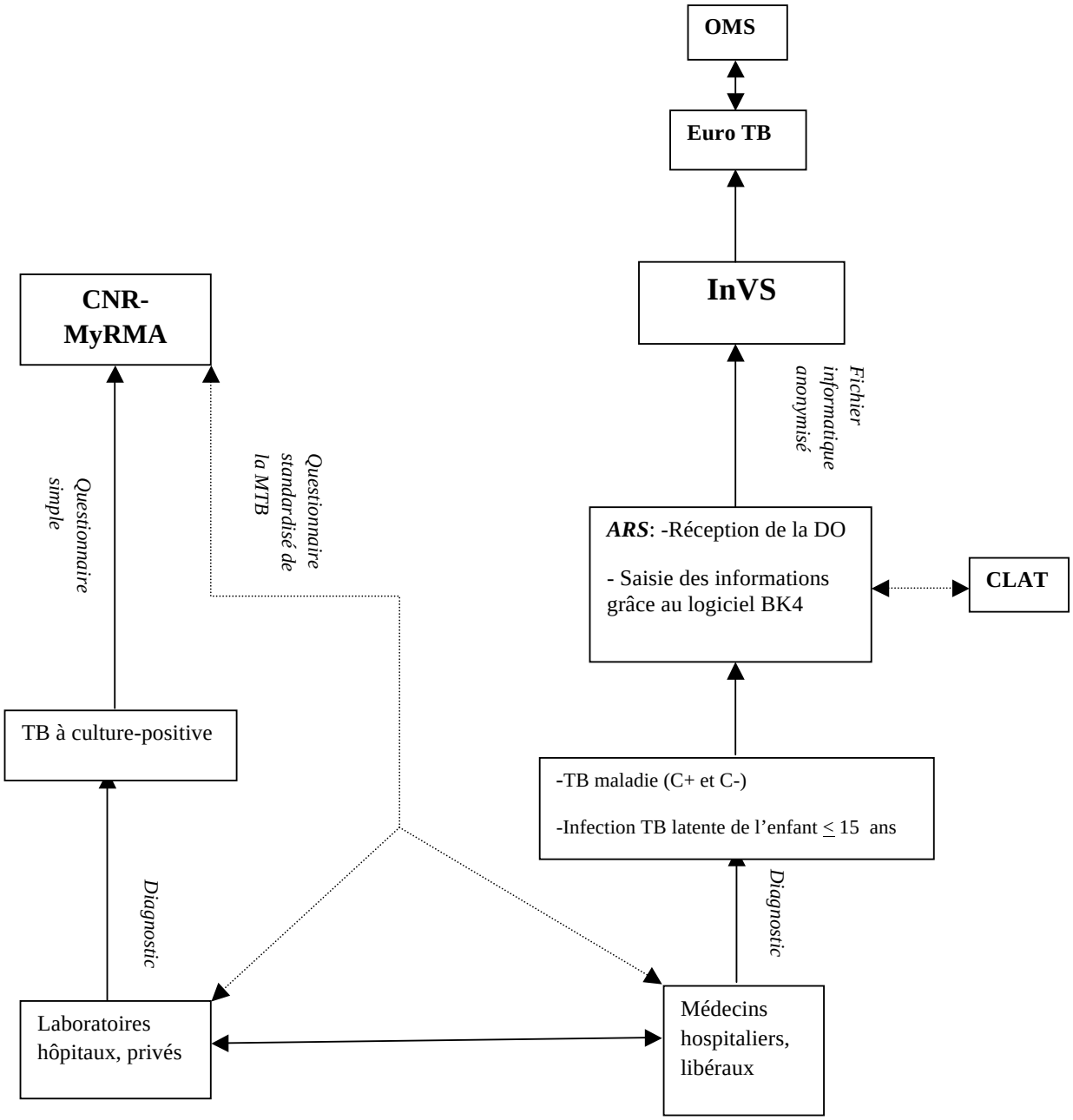


Figure 12: Organisation de la surveillance épidémiologique de la tuberculose en France
(C+ = culture positive, C- = culture négative)

V. ANALYSE DE CAPTURE-RECAPTURE

1. Historique

La méthode de capture-recapture permet, en croisant plusieurs sources d'information sur une même population, d'estimer le nombre de cas qui ne sont identifiés par aucune des sources, le nombre de cas total (N) de la maladie et ainsi l'exhaustivité de chaque source (Gallay et al. 2002).

Cette méthode n'est pas récente. Le modèle le plus simple de capture-recapture est un modèle à deux échantillons. Ses premières utilisations peuvent être tracées à Graunt qui a utilisé une méthode similaire pour estimer la population de l'Angleterre dès 1662 et Laplace, qui a tenté d'estimer la taille de la population en France en Septembre 1802. A cette époque, un registre annuel des naissances vivantes était tenu pour l'ensemble de la France. L'année précédant l'étude, le nombre de naissances avait globalement été estimé à un million. Ces nouveau-nés constituaient une population « marquée ». Laplace a réussi à obtenir un recensement des habitants, ainsi que le registre des naissances dans certaines communes françaises gérées par des maires « zélés et intelligents ». Il a ainsi pu estimer le taux de natalité annuel dans ces régions à 0,0353 et la population française à 28 328 612 de personnes (Amstrup, McDonald, and Manly 2010).

Toutefois, il est habituellement mentionné que la méthode de capture-recapture a été appliquée pour la première fois par Petersen en 1894 pour l'étude de populations de poissons. Il a utilisé la méthode à deux échantillons pour estimer la taille inconnue d'une population de plies à Limfjord au Danemark. En 1930, Lincoln l'a utilisé pour estimer la taille d'une population de canards. En hommage à ces deux travaux de base, l'estimateur proposé est classiquement appelé *estimateur de Lincoln-Petersen.* Le principe utilisé en zoologie est un tirage d'un échantillon aléatoire de l'espèce animale, puis le « marquage » des animaux tirés au sort, qui sont ensuite relâchés. Un second échantillon est ensuite prélevé et le nombre d'animaux « marqués » est compté. En utilisant le nombre d'individus capturés dans les deux échantillons (the recaptures), il est possible d'estimer le nombre qui n'est pas pris dans aucun échantillon et la taille totale de la population (Anonyme 1995a).

La méthode capture-recapture à deux échantillons a été étendue à plusieurs échantillons par Zoe Schnabel en 1938, dans le contexte de pêche dans un lac. En prenant plus de 2 échantillons, elle a montré que l'on peut utiliser des informations provenant de multiples « recaptures ». Les poissons non marqués dans chaque échantillon sont individuellement marqués avant d'être remis à l'eau. Un calcul plus complexe permet ensuite de compter la population totale (Anonyme 1995a; Schnabel 1938).

La théorie de capture-recapture a ensuite été améliorée par Chapman, Darroch et al. dans les années 1950. Il a été montré que certaines hypothèses sous-jacentes à la méthode peuvent difficilement tenir, en particulier, celles liées à la dépendance et l'hétérogénéité des sources. Par exemple, pour la question de l'hétérogénéité, les animaux non marqués avaient très certainement des probabilités différentes d'être capturés dans un échantillon donné, par rapport aux animaux marqués. Pour maitriser ces problèmes, une gamme de modèles différents a été développée dans les années 1970 (modèles dits de Anderson, Burnham, Otis, White etc). Depuis ce jour là, d'autres modèles ont été ajoutés de sorte qu'une hiérarchie de huit modèles est maintenant disponible (Anonyme 1995a).

La technique de capture-recapture développée à l'origine pour des études sur animaux a été appliquée aux populations humaines sous le terme «systèmes d'enregistrements multiples». L'analyse particulièrement basée sur deux échantillons est souvent désigné comme «système double» ou «système d'enregistrement double » (Chao et al. 2001).

Sekar et Deming ont utilisé la méthode de capture-recapture pour estimer les taux de natalité et de mortalité en 1949 dans une zone près de Calcutta (Inde). Leur étude peut être considérée comme la première application de la méthode capture-recapture à la santé humaine et a permis d'exposer certains problèmes pratiques liés à la méthode (Sekar and Deming 1949). L'application de la méthode de capture-recapture en épidémiologie est venue relativement tard, initialement par le travail de Wittes et ses collègues en 1968 (Wittes and Sidel 1968) pour évaluer la fréquence des malformations à la naissance, et généralisé à trois registres, puis à quatre registres par Wittes en 1974 (Wittes 1974; Wittes, Colton, and Sidel 1974) et pour cinq registres par Fienberg en 1972 (Fienberg 1972). Fienberg a abordé le problème de la violation de certaines hypothèses sous-jacentes par l'utilisation du modèle log-linéaire. L'hypothèse d'indépendance entre les captures « d'échantillons » a pu être surmontée dès lors qu'au moins trois sessions de capture avaient été réalisées.

Les épidémiologistes ont montré récemment un intérêt renouvelé pour l'utilisation la méthode de capture-recapture. Hook et Regal (Hook and Regal 1992) ont également suggéré l'utilisation de capture-recapture même pour les enquêtes apparemment exhaustives. Une vue d'ensemble des applications de la capture-recapture appliquée spécifiquement aux données épidémiologique est donnée par Hook et Regal (Hook and Regal 1995), International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting (Anonyme 1995a; Anonyme 1995b) et Chao (Chao et al. 2001).

2. Méthode

2.1. Principe

Cette méthode permet, en croisant des cas recensés par plusieurs sources ou plusieurs échantillons dans une population et une période définie, et après avoir identifié les cas communs entre les différentes sources et sous certaines hypothèses, d'estimer le nombre de cas qui ne sont identifiés par aucune des sources, le nombre de cas total (N) dans la population et l'exhaustivité de chaque système pour détecter les cas (Gallay et al. 2002).

2.2. Les estimateurs dans la méthode à deux sources

Avec deux sources, les cas peuvent être répartis selon leur présence ou absence dans l'une ou l'autre source dans d'un tableau de contingence à 2x2 (tableau 13).

Les indices 1 et 2 correspondent à la présence (1) ou absence (2) des cas dans les sources A (premier indice) et B (seconde indice), N1 est l'effectif total de la source A et N2 est l'effectif total de la source B, N est le nombre total de cas à estimer (Gallay et al. 2002).

L'estimateur de Lincoln-Petersen

L'estimateur de Lincoln-Petersen est un calcul d'odds ratio (OR) et peut être utilisé dans le cas de 2 sources. On suppose que les sources sont indépendantes et que les cas sont susceptibles d'être identifiés de manière égale par chaque source. Le nombre d'individus qui ne sont pas identifiés par les 2 sources est inconnu, et donc le nombre total N que nous

souhaitons estimer (Brittain and Böhning 2008; Gallay et al. 2002). Les deux sources étant supposées indépendantes, l'OR est proche de 1 (Brittain and Böhning 2008; Gallay et al. 2002) :

$$OR = \frac{x11.x22}{x12.x21} \approx 1$$

Donc, le nombre de cas (x22) qui ne sont pas identifiés par les deux sources est:

$$x22 = \frac{x12.x21}{x11}$$

L'estimateur de Lincoln–Petersen pour calculer le nombre de cas total (N) (Gallay et al. 2002) est :

$$N = \frac{N1.N2}{x11}$$

Sa variance (Var(N)) et son intervalle de confiance à 95% (Gallay et al. 2002) sont:

$$Var(N) = \frac{N1.N2.x12.x21}{x11^3}$$

$$IC\ (N)\ 95\% = N \pm 1{,}96\ \sqrt{Var(N)}$$

Figure 13: Répartition des cas d'une maladie recensés par 2 sources de données A et B.

Les indices 1 et 2 correspondent à la présence (1) ou absence (2) des cas dans les sources A, B dans cet ordre

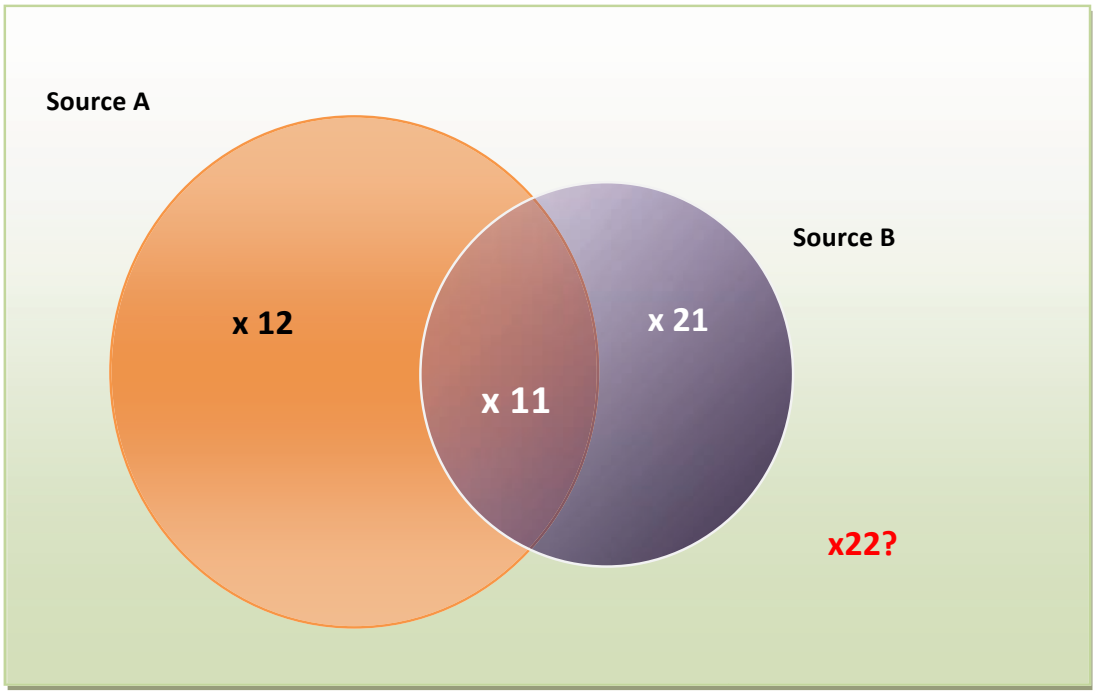


Tableau 13: Tableau de contingence pour un capture-recapture à deux sources (Gallay et al. 2002)**.**

		Source A		
		Oui	Non	
Source B	Oui	x 11	x 21	N2
	Non	x 12	x 22	
		N1		N

L'estimateur de Chapman

Cependant, il s'avère que quand x11 = 0, l'estimateur de Lincoln-Petersen ne peut plus être calculé (Brittain and Böhning 2008). Il a aussi été montré que quand le nombre d'unités de recapture est faible par rapport au nombre d'unités détectées (c'est-à-dire quand x11 est petit par rapport à x12 et x21), l'estimateur de Lincoln-Petersen est biaisé positivement, du fait des propriétés de la loi hypergéométrique lorsque les échantillons sont petits (Chapman 1951).

Chapman (Chapman 1951) a alors proposé un nouvel estimateur de N (Gallay et al. 2002) :

$$N = \frac{(N1+1)(N2+1)}{x11+1} - 1$$

Cette estimateur est moins biaisé que l'estimateur de Lincoln- Petersen (Brittain and Böhning 2008).

Wittes 1972 (Wittes 1972) a ensuite proposé une estimation de la variance de N (Gallay et al. 2002) :

$$Var(N) = \frac{(N1+1).(N2+1).x12.x21}{(x11+1)^2(x11+2)}$$

$$\text{IC (N) 95\%= N} \pm 1{,}96 \sqrt{Var(N)}$$

Le taux d'exhaustivité de la source A est alors (Gallay et al. 2002) :

$$\text{P1} = \frac{N1}{N}$$

Et celui de la source B est (Gallay et al. 2002) :

$$\text{P2} = \frac{N2}{N}$$

Et celui des deux systèmes combinés est (Gallay et al. 2002) :

$$\text{P12} = \frac{N1 + N2 - x11}{N}$$

2.3. Conditions d'application de la méthode

Indépendance des sources

C'est une condition majeure, mais qu'il est très peu probable d'avoir dans les populations humaines (Brittain and Böhning 2008). Ceci veut dire que la probabilité d'un cas d'être recensé dans une source ne dépend pas de la probabilité qu'il soit recensé dans une autre source. Il y a une dépendance positive entre les sources si l'identification des cas par l'une augmente la probabilité pour ces cas d'être identifiés par l'autre. Lorsqu'il existe une dépendance positive, N est alors sous-estimé. Inversement, il y a une dépendance négative entre deux sources si l'identification des cas par l'une diminue la probabilité pour ces cas d'être identifiés par l'autre. La dépendance négative induit alors une surestimation de N (Gallay et al. 2002). Par exemple, la méthode capture-recapture à 2 sources a été utilisée dans une enquête menée en Thaïlande dans le but d'estimer le nombre d'utilisateurs de drogues injectables infectés par le VIH. La première source comprenait des bénéficiaires de la méthadone pour le traitement de la toxicomanie dans 18 centres. La deuxième source incluait des utilisateurs de drogues injectables détenus dans les postes de police et dont les tests d'urines étaient positifs pour les métabolites des opiacés ou de la méthadone. Pour la question de la dépendance entre ces deux sources, on pourrait faire valoir que les personnes recevant le traitement par méthadone avaient une réduction du besoin d'héroïne (et donc d'argent) et seraient donc moins susceptibles d'être impliquées dans des activités criminelles qui les mènerait à l'arrestation (dépendance négative). En revanche, on pourrait aussi faire valoir que les personnes qui reçoivent le traitement par la méthadone sont plus susceptibles d'être arrêtées en raison de leur plus grande probabilité d'être identifiées comme utilisateurs de drogues par la police (dépendance positive) (Mastro et al. 1994)**.**

Homogénéité de capture

L'homogénéité suppose que tous les cas de la population étudiée ont la même probabilité d'être identifiés par une même source. C'est-à-dire que les caractéristiques individuelles (âge, sexe, classe socioéconomique, gravité de la maladie, circonstance de diagnostic,…etc.) ne doivent pas influencer les probabilités de détection d'un cas. Cette probabilité peut néanmoins être différente d'une source à l'autre. Cette hypothèse ne s'applique qu'en cas d'indépendance des sources. La présence de variables entrainant une hétérogénéité de capture peut induire une dépendance positive ou négative entre les sources (Gallay et al. 2002). Par exemple, les cas

les plus graves sont souvent moins susceptibles d'être manqué que les cas les moins graves, conduisant à une dépendance positive. En plus, l'accès aux soins médicaux, et donc la chance d'un diagnostic éventuel et d'être déclaré varient souvent entre les sous-groupes de la population, ce qui entraine une autre source de la dépendance positive (Brenner 1995). À l'extrême, certains sujets malades ayant des caractéristiques particulières peuvent avoir une probabilité nulle de figurer dans l'une ou l'autre source ou les deux (sujets désocialisés, migrants en situation illégale…). On peut toutefois stratifier sur les variables qui introduisisent une hétérogénéité et calculer des estimations dans chaque strate (Gallay et al. 2002).

Appariement

Il est important que les cas communs des deux sources soient de vrais doublons. Les cas désignés par une source doivent être parfaitement appariés à ceux signalés par une autre source, sans qu'il y ait de risque d'erreur. Pour satisfaire à cette condition, il faut avoir un identifiant commun unique entre les sources, l'identification des cas communs reposant sur une combinaison de critères (âge ou date de naissance, date et département de survenue…). Si tous les cas communs ne sont pas identifiés, le dénominateur (n11) est sous-estimé et N est donc surestimé (Gallay et al. 2002).

Vrais cas

Tous les cas doivent être de « vrais » cas. La définition d'un cas doit donc être rigoureusement la même d'une source à l'autre. L'identification de « faux » cas par une source dont la valeur prédictive positive (VPP) est < 1 induit une surestimation du nombre de cas total N, et une sous-estimation de l'exhaustivité des autres sources. Une définition de cas différente selon les sources conduira à des estimations biaisées (Gallay et al. 2002).

Période et Localisation

Tous les cas identifiés doivent survenir pendant la période et dans la zone géographique étudiée. Si une source identifie des cas dans une zone géographique ou pendant une période différente de celles des autres sources, le nombre de cas communs sera plus faible, ce qui amènera une surestimation du nombre total de cas (Gallay et al. 2002).

Population fermée

La méthode de capture recapture s'applique parfaitement lorsque la population est « fermée », stable. Il ne doit pas y avoir de mouvement de population. C'est à dire ni nouveaux cas (immigration, naissance), ni perte de cas (émigration, décès) dans la zone géographique et la période étudiée. Si la population est ouverte, la probabilité de capture diminue, qui peut induire une sous-estimation du nombre de cas communs et donc une surestimation de N (Gallay et al. 2002). Un recueil simultané des informations dans chaque source, et la limitation de durée de l'enquête, permettent de s'affranchir au moins partiellement de cette difficulté.

3. Application aux maladies infectieuses

La surveillance des maladies infectieuses est une partie essentielle de la santé publique. La déclaration obligatoire est l'un des mécanismes classiques utilisés pour réaliser cette surveillance, mais une sous-notification des déclarations est bien connue (N. A. H. van Hest et al. 2008). La sous-notification de la tuberculose est probable partout, et pas uniquement dans les pays fortement touchés par la tuberculose. Aux Etats-Unis, la sous-notification de la tuberculose a été estimée à 37% en 1977, mais des études plus récentes dans plusieurs États ont trouvé une sous-notification de 7% à 0,5%. En Espagne, la sous-notification de la tuberculose a été estimée à 50% (R. van Hest 2007) . En France, l'exhaustivité de la déclaration obligatoire a été estimée en 1992-1993 dans 15 départements (hors Ile-de-France) et était de 50 %, variant de 27 à 68 % selon les départements. L'exhaustivité nationale de la DO, estimée à partir de la comparaison des données obtenues par la DO avec les données du CNR, était de 65 % en 1998 (Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2003).

Avant 1997, la majorité des études utilisant l'analyse capture-recapture appliquées aux maladies infectieuses ont utilisé deux sources. Une série de références de capture-recapture appliquée aux maladies infectieuses et publiés avant 1997 peut être trouvée à l'adresse http://www.pitt.edu/~yuc2/infec.html (tableau 14). Ces études peuvent être subdivisées en plusieurs catégories : études de populations pratiquant des activités illégales (drogue, prostitution…), études de l'incidence du diabète insulinodépendant, les études des pathologies

à la naissance (fente labiale, fente palatine, syndrome de Down et autres malformations congénitales), études sur le cancer, sur les maladies infectieuses ou études dans d'autres domaines (incidence de l'hémophilie, d'infarctus du myocarde, maladie de Huntington, maladie mentale, population sans abri,…) (Anonyme 1995b).

Une revue des applications de la méthode de capture-recapture publiées entre 1997 et 2006 a été réalisée par Van Hest (2007). Il a trouvé que 19 maladies infectieuses différentes ou groupes de maladies infectieuses avaient été étudiées dont les quatre majoritaires étaient le VIH/sida, le paludisme, la méningite et la coqueluche. La grande majorité des applications de la méthode de capture-recapture dans le cadre des maladies infectieuses ont été effectuées en Europe ou aux Etats-Unis. Encore une fois, la majorité de ces études n'a utilisé que deux sources. Les objectifs de ces études variaient de l'estimation de l'exhaustivité des registres, de la sous-déclaration, du nombre de patients ou de l'incidence d'une maladie, du nombre de cas mortels ou du taux de mortalité (R. van Hest 2007).

Dans le cadre de sa thèse intitulée « Les méthodes de capture-recapture pour évaluer les systèmes de surveillance des maladies animales », Timothée V a fait une revue des applications de capture-recapture en santé publique publiées entre 2007 et 2011. Il a identifié 16 articles s'intéressant à des maladies infectieuses parmi 57 s'adressant à la santé publique. Il a aussi montré que les maladies infectieuses étudiées étaient assez variées mais que la tuberculose et la méningite étaient toujours les plus ciblées. Le tableau 15 reprend les études ayant utilisé la méthode de capture-recapture appliquées aux maladies infectieuses humaines et publiées entre 2007 et 2011 (Timothée 2012).

Tableau 14: Applications de la méthode de capture-recapture aux maladies infectieuses avant 1997 (source : http://www.pitt.edu/~yuc2/infec.html)

Référence	Méthode/objet	Sources	Description
Coqueluche (Sutter RW et coll. (1))	Sekar et Deming Lincoln-Peterson/ prévalence et exhaustivité	Données de surveillance du Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention, CDC); Données hospitalières; certificats de décès.	Trois sources pour estimer le nombre d'hospitalisation et la mortalité liés à la coqueluche entre 1985 et 1988 aux États-Unis.
Tétanos (Sutter RW et coll. (2))	Sekar et Deming/ prévalence)	Rapports du CDC; Enregistrements des causes multiples de décès du National Center for Health Statistics (NCHS)	Estimation du nombre décès liés au tétanos dans la période de 1978 à 1984 aux États-Unis.
Maladies sexuellement transmissibles (Rubin G et coll. (3))	Modèle de marquage-recapture de Bailey/ taille de la population à risque	Enquête CUSSP à l'Université Cornell, Ithaca, New York.	Estimation de la taille de la population à risque de contracter une maladie sexuellement transmissible par contact sexuel direct en automne 1989 chez l'ensemble des étudiants sexuellement actifs de Cornell et leurs partenaires sexuels.
SIDA (Modesitt SK et coll. (4))	Capture-recapture/ exhaustivité du système de surveillance	Passif (Médecins et praticiens dans le contrôle des infections) Actif (dossier médical et certificat de décès)	Estimation de l'exhaustivité du système de surveillance du sida en Oregon de 1986 à 1987.
SIDA (Hardy AM, et al. (5))	Sekar et Deming/ exhaustivité	Système de surveillance; Certificat de décès.	Estimation de l'efficacité des systèmes de surveillance du sida à Washington DC, New York, Boston et Chicago.
Rougeole (Davis SF et coll. (6))	Sekar et Deming/ prévalence et exhaustivité	Registres de salle d'urgence en pédiatrie; Facturation informatisées; Dossiers de contrôle des infections.	Estimation du nombre de cas de rougeole chez les personnes de moins de 19 ans dans12 hôpitaux de Janvier à Mars 1991 à New York
Infection à méningocoque (Hubert B et coll. (7))	Capture-recapture/ taille de la population	Registres de déclaration obligatoire et des centres nationaux de référence	Estimation du nombre de cas d'infection à méningocoques survenant en France entre 1989 et 1990 ainsi que de l'exhaustivité et de la représentativité du système de surveillance
Rougeole (McGilchrist CA et coll. (8))	Modèle log-linéaire/ taille d'épidémie	Rapports des médecins, des hôpitaux, des laboratoires	Estimation de la taille de l'épidémie de rougeole
Méningococcie (Ackman DM et coll.(9))	Capture-recapture/ exhaustivité de déclaration	Notifications au Département de la santé de New York; Données des hôpitaux de l'État de New York.	Evaluation de l'exhaustivité de la déclaration des méningococcie en 1991 dans l'Etat de New York.
VIH-1 (Abeni DD et coll. (10))	Modèle log-linéaire/ taille de la population	Rapports des quatre grands sites d'essai	Estimation de la taille de la population infectée par le VIH-1 dans le Latium, Italie 1990
Cryptococcose (Dromer F et coll. (11))	Capture-recapture/ exhaustivité du système de surveillance	Données du Centre National de Référence des Mycoses (CNRM) et du Réseau Nationale de Santé Publique (RNSP)	Estimation de l'exhaustivité du système de surveillance des patients diagnostiqués avec le SIDA et la cryptococcose en France entre 1985 et 1993

Références du tableau 14

1. *Sutter RW, Cochi SL. Pertussis hospitalizations and mortality in the United States, 1985-1988. JAMA, 1992; 267:386-391.*
2. *Sutter RW, Cochi SL, Brink EW, Sirotkin BI. Assessment of vital statistics and surveillance data for monitoring tetanus mortality, United States, 1979-1984. Am J Epidemiology, 1990;131:132-142.*
3. *Rubin G, Umbach D, Shyu SF, Castillo-Chavez C. Using mark- recapture methodology to estimate the size of a population at risk for sexually transmitted diseases. Statistics in Medicine, 1992;11:1533-1549.*
4. *Modesitt SK, Julman S, Fleming D. Evaluation of active versus passive AIDS surveillance in Oregon. Am J Public Health, 1990;80:463-464.*
5. *Hardy AM, Starcher ET, Morgan WM, et at. Review of death certificates to assess completeness of AIDS case reporting. Public Health Rep, 1987;102:386-391.*
6. *Davis SF, Strebel PM, Atkinson WL, Markowitz LE, Sutter RW, Scanlon KS, Friedman S, Jadler SC. Reporting efficiency during a measles outbreak in New York City, 1991. Am J Public Health, 1993; 83:1011-1015.*
7. *Hubert B, Desenclos JC. Evaluation of the exhaustivness and representativeness of a surveillance system using the capture-recapture method. Application to the surveillance of meningococcal infections in France in 1989 and 1990. Rev Epidemiol Sante Publique 1993;41(3):241-9.*
8. *McGilchrist CA, McDonnell LF, Jorm LR, Patel MS. Loglinear models using capture-recapture methods to estimate the size of a measles epidemic. Journal of Clinical Epidemiology 1996;49(3):293-6.*
9. *Ackman DM, Birkhead G, Flynn M. Assessment of surveillance for meningococcal disease in New York State, 1991. AJE 1996;144(1):78-82.*
10. *Abeni DD, Brancato G, Perucci CA. Capture-recapture to estimate the size of the population with human immunodeficiency virus type 1 infection. Epidemiology 1994;5(4):410-4.*
11. *Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A. Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). Clinical Infectious Disease 1996;23(1):82-90.*

Tableau 15: Etudes de capture-recapture appliquées aux maladies infectieuses humaines publiées entre 2007 et 2011 (Timothée 2012).

Référence	Maladie	Pays	Méthode	Objectif de l'application
Vong et al. (2011)	Dengue	Cambodge	CR 2 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Lambo et al. (2011)	Tétanos	Pakistan	CR 2 sources	Estimation de l'incidence
Bassili et al. (2010)	Tuberculose	Egypte	CR 3 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Ladhani et al. (2010)	Paludisme	Royaume-Uni et Irlande	CR 2 sources	Estimation de l'incidence
Durusoy et Karababa (2010)	Maladies infectieuses diverses	Turquie	CR 2 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Odega et al. (2010)	Rougeole	Nigéria	CR 2 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Paranthaman et al. (2009)	Méningite à méningocoque	Royaume-Uni	CR 2 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Porten et al. (2009)	Ulcère de Buruli	Cameroun	CR 2 sources	Estimation de l'incidence
Cojocaru et al. (2009)	Tuberculose	Roumanie	CR 3 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Dubos et al. (2009)	Méningite à méningocoque	France	CR 2 sources	Estimation de l'incidence
Baussano et al. (2008)	Tuberculose	Italie	CR 3 sources	Estimation de l'incidence Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Crofts et al. (2008)	Tuberculose	Angleterre et Pays de Galles	CR 3 sources	Estimation de l'incidence
Liese et al. (2008)	Varicelle	Allemagne	CR 3 sources	Estimation de l'incidence
Howitz et al. (2008)	Méningite à méningocoque	Danemark	CR 2 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Maia-Elkoury et al. (2007)	Leishmaniose	Brésil	CR 3 sources	Estimation de l'incidence Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Tribels-Smeulders et al. (2007)	Streptocoque	Pays-Bas	CR 2 sources	Estimation de l'incidence

DEUXIEME PARTIE :

TRAVAUX ORIGINAUX

I. PUBLICATION 1

1. Decrease in the incidence of culture-positive meningitis and cerebral tuberculomas in France from 1990 to 2007.

Bui TV, Meyssonnier V, Boelle PY, Che D, Antoine D, Jarlier V, et al.

Epidemiol Infect. 2013 Sep 26;1–7.

2. Résumé de la Publication 1

La tuberculose du système nerveux central (TB SNC), y compris la méningite (MTB) et les tuberculomes cérébraux (TBC), est la forme la plus sévère de la tuberculose. Jusqu'à maintenant, elle reste la forme la plus grave de la TB et la co-infection par VIH est avec le très jeune âge un facteur de risque majeur. Son diagnostic est difficile. Le diagnostic de confirmation nécessite la détection des bacilles tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou dans une biopsie cérébrale. La sensibilité de l'examen microscopique ou de la culture est faible et estimée autour de 50%.

La France est un pays à faible incidence de TB. C'est pourquoi en 2007, l'obligation vaccinale par le BCG a été suspendue et remplacée par une recommandation forte de vaccination des enfants les plus exposés à la tuberculose. Ce changement de stratégie peut avoir un impact sur l'incidence de la TB SNC, en particulier chez les enfants. En outre, le faible nombre de cas combiné à une sous déclaration aux autorités de santé risquent de ne pas détecter une légère augmentation de l'incidence. Il apparait donc important de surveiller étroitement et de manière spécifique la TB SNC et son évolution dans le temps, avant et après le changement de politique vaccinale.

Méthodes. Le but de ce travail a été d'évaluer la situation épidémiologique de la TB SNC à culture positive (C+) en France en 2007, année de modification de la politique vaccinale et l'exhaustivité du système de surveillance. Nous avons de plus mesuré l'évolution de la TB SNC C+ entre 1990 et 2007. Dans un premier temps, nous avons inclus les cas résidant en France dont un échantillon de LCR (ou biopsie cérébrale) pris entre le 01/01/2007 et 31/12/2007 était positif à *M. tuberculosis complex* à la culture. Ensuite, nous avons utilisé la technique de capture-recapture à deux sources de données en utilisant deux systèmes de surveillance de la tuberculose en France, le système de la déclaration obligatoire, coordonné par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et le réseau national des laboratoires du Centre national de référence (CNR) des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux. Pour pouvoir croiser les informations des deux systèmes, il a fallu revenir à la source des données, c'est-à-dire les DDASS (direction départementale des Affaires

sanitaires et sociales) pour la DO et les laboratoires de bactériologie pour le CNR car les données centralisées sont anonymes. Cette anonymisation empêche l'identification précise de chaque cas, ce qui est indispensable dans la technique de capture-recapture. Finalement, nous avons utilisé les résultats des enquêtes précédentes du CNR sur la méningite tuberculeuse menées depuis 1990 pour évaluer l'évolution avec le temps de la TB SNC C+ avant le changement de la politique vaccinale.

Résultats. En 2007, 85 cas de TB SNC ont été déclarés à l'InVS, dont 25 seulement ont été identifiés C+. La même année, 27 cas de TB SNC C+ ont été enregistrés au CNR. Après croisement des données, 20 cas communs aux 2 systèmes ont été identifiés, 5 cas ont été signalés à l'InVS mais pas au CNR et 7 cas du CNR étaient non connus de l'InVS. Le nombre total des cas à culture positive confirmé en France en 2007 est donc de 32 cas, soit un taux d'incidence de 0,5/million d'habitants.

Une majorité (37,5%) des 32 patients identifiés étaient âgés de plus de 60 ans et seulement un cas était âgé de moins de 5 ans. Parmi les 32 cas, 46,9% étaient des hommes. La co-infection par le VIH a été trouvée chez trois cas (9,4%), 46,9% étaient nés à l'étranger et ces derniers étaient plus jeunes que les cas nés en France. La plupart des cas (90,6%) avaient une méningite avec culture positive du LCR et 3 cas (9,4%) avaient des tuberculomes. Parmi tous les cas, 21 (65,6%) avaient des localisations extra-cérébrales de la TB, dont 3 avaient une miliaire tuberculeuse. Au total, 12 patients (37,5%) étaient décédés et 9 (28,1%) avaient des séquelles neurologiques.

L'application de la méthode capture-recapture a permis d'estimer au nombre de deux les cas non connus des deux systèmes. Le nombre total corrigé de TB SNC C+ en France en 2007 a donc été estimé à 34 cas, ce qui correspond à une incidence corrigée de 0,53 par million (IC à 95%= 0,41 - 0,65). La sensibilité des systèmes de surveillance était de 73,5% (IC à 95%= 56,9-86,3) pour l'InVS, 79,4% (IC à 95%= 63,5-90,5) pour le CNR, et 94,1% (IC à 95%= 81,9-99,0) pour les deux systèmes combinés. La TB SNC C+ reste donc une maladie non déclarée dans au moins un quart des cas.

Pour évaluer l'évolution temporelle de la TB SNC à culture positive en France, nous avons comparé les données du CNR dans cette enquête avec celles des 3 enquêtes précédentes (1990, 1995 et 2000) faites selon une méthodologie identique (enquête auprès des

laboratoires). Il y a eu une baisse importante du nombre (de 70 cas à 27 cas) et du taux d'incidence (de 1,2 cas à 0,43 cas / million) de la TB SNC C+ enregistrée au CNR de 1990 à 2007. En revanche, la proportion des cas de TB SNC C+ parmi tous les cas tuberculose à culture positive a seulement légèrement diminuée de 1995 à 2000 (0,67% à 0,56%), puis est restée stable en 2007 par rapport à 2000 (0,56%). En combinant les résultats de deux enquêtes de capture-recapture (2000 et 2007) menées par le CNR, nous avons cherché à évaluer une sous déclaration « moyenne » afin d'utiliser cette dernière pour modéliser plus précisément l'évolution temporelle de la TB SNC C+ entre 1990 et 2007. Nous avons calculé une sensibilité « moyenne » dérivée de la sensibilité du CNR pour l'année 2000 (75,6%) et de celle pour l'année 2007 trouvée dans cette enquête. Cette valeur « moyenne » [77.4% (IC à 95%= 64.8-88.0)] a été utilisée pour « corriger » le nombre de cas signalés dans chacune des 4 études. En conséquence, nous avons montré qu'il y avait une diminution de 62% du nombre corrigé de TB SNC C+ en 17 ans, de 1990 à 2007 (90 à 35 cas) et du taux d'incidence corrigé (de 1,6 à 0,55 cas par million d'habitants). Cette diminution importante de l'incidence de TB SNC C+ est probablement liée à la diminution globale de la tuberculose en France.

Discussion._Comme nous l'avons montré en 2007 en France, la TB SNC C+ représentait moins de 1% de tous les cas de TB à culture positive et son incidence était d'environ 0,55 par million d'habitants dans la population générale. L'incidence chez les enfants de moins de 5 ans était de 1 cas sur 60 millions d'habitants.

Notre travail a quelques faiblesses. Tout d'abord, nous nous sommes concentrés uniquement sur les cas à culture positive et nous savons que ces cas représentent environ 50% des cas totaux de TB SNC. Par conséquent, le taux d'incidence corrigé de TB SNC rapporté dans notre travail doit être considéré comme le seuil inférieur du taux d'incidence "réel" de TB SNC en France. Ensuite, l'utilisation de la technique de capture-recapture impose l'indépendance de deux sources. Nous avons calculé que les deux sources que nous avons utilisé avaient une faible dépendance, légèrement positive ce qui conduit à légèrement sous estimer le nombre de cas. Finalement, nous avons utilisé une sensibilité « moyenne » et constante du CNR pour enregistrer les cas dans les 4 études. Il est possible qu'au cours du temps, la sensibilité se soit améliorée en raison de la sensibilisation des correspondants du

signalement. Par conséquent, nos données d’évolution sous-estiment la diminution de TB SNC au cours du temps.

En conclusion, la France est un pays qui a une faible incidence de la TB SNC C+ et le taux d'incidence a fortement diminué depuis 1990. Cette tendance favorable a été observée avant le changement de politique vaccinale par le BCG et renforce la décision d'arrêter la vaccination universelle par le BCG. Une surveillance étroite de la TB SNC dans les années à venir sera nécessaire pour évaluer l'impact de la nouvelle stratégie vaccinale, en particulier dans les populations considérées « à risque ». Les résultats de notre étude serviront de point de départ pour cette évaluation.

Epidemiol. Infect. (2014), **142**, 1510–1516. © Cambridge University Press 2013
doi:10.1017/S0950268813002276

Decrease in the incidence of culture-positive meningitis and cerebral tuberculomas in France from 1990 to 2007

T. V. BUI[1], V. MEYSSONNIER[1], P. Y. BOELLE[2], D. CHE[3], D. ANTOINE[3], V. JARLIER[1,4] AND J. ROBERT[1,4]*

[1] *EA 1541/ER5, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie-Paris 6, Site Pitié, UPMC, Paris, France*
[2] *UMR S 707, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie-Paris 6, UPMC, Paris, France*
[3] *Département des Maladies Infectieuses, Institut de Veille Sanitaire (InVS), Saint-Maurice, France*
[4] *Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA), Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière-Charles Foix, AP-HP, Paris, France*

Received 10 June 2013; Final revision 18 August 2013; Accepted 18 August 2013; first published online 26 September 2013

SUMMARY

We evaluated the incidence rate of culture-positive central nervous system tuberculosis (CNS TB) in France in 2007 and its time trend between 1990 and 2007. We used a capture–recapture analysis by using data recorded in 2007 by the mandatory notification system and the national network of the National Reference Centre (NRC). The 2007 sensitivity of the NRC was 79·4%. The previous sensitivity for 2000 (75·6%) and that for 2007 yielded a pooled estimate of 77·4% (95% confidence interval 64·8–88·0), which was used to extrapolate the number of culture-positive CNS TB cases from those reported in four surveys (1990, 1995, 2000, 2007). The extrapolated number of culture-positive CNS TB cases fell from 90 to 35 between 1990 and 2007, and the extrapolated incidence rates fell from 1·6 to 0·55 cases/million ($P<0·001$). This favourable trend should be closely monitored following the change of the BCG vaccination policy in 2007.

Key words: Capture–recapture analysis, meningitis, *Mycobacterium tuberculosis*, trend, tuberculomas, tuberculous meningitis.

INTRODUCTION

Tuberculous involvement of the central nervous system (CNS), including meningitis (TBM) and cerebral tuberculomas (CTB), remains a serious health threat despite the availability of drugs effective against *Mycobacterium tuberculosis*. It is still the most severe form of the tuberculosis (TB) disease [1, 2]. Its incidence has increased in recent years in England and Wales and the USA and HIV co-infection has been identified as a major risk factor [3–5]. Confirming the clinical and biological suspicion of CNS TB has always been problematic. Indeed, definite diagnosis requires detection of tubercle bacilli in cerebrospinal fluid (CSF). Of cases suspected of TBM, the CSF is smear-positive in only 5–20%, and culture-positive in ~40% of cases [2, 6, 7]. Regarding CTB, smear-positive CSF is less common than in TBM but cerebral biopsy is of great interest for the diagnosis [8]. Therefore, the diagnosis of TBM or CTB is often only presumptive, and is based on a combination of clinical features, CSF findings, imaging findings, response to anti-tuberculous drug therapy, and sometimes isolation of *M. tuberculosis* in another clinical site [2].

* Author for correspondence: Dr J. Robert, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie (UPMC Paris 6), 91 Boulevard de l'hôpital, 75634 Paris Cedex 13, France.
(Email: jerome.robert@psl.aphp.fr)

France has a low incidence of TB (8·9/100 000 in 2007) [9], and the proportion of HIV co-infection in all TB cases has been stable at ~10% for more than 15 years [10]. The bacille Calmette Guérin (BCG) vaccination policy was modified in 2007, from systematic vaccination shortly after birth to vaccination of selected populations considered at risk. Because this change in vaccination policy may have an impact on the incidence of CNS TB, especially in childhood, it is of paramount importance to closely monitor its time trend before and after the policy change. Such surveillance is made complex because it is considered that more than half of TBM cases are culture negative, and therefore definite diagnosis is impossible in these cases [6]. In addition, the low number of cases combined with incompleteness of reporting to health authorities, and missing data regarding microscopy and culture results [9] underline the weaknesses of passive surveillance systems and may overlook small increases in incidence.

Therefore, we conducted a retrospective study to assess the epidemiological situation of TBM and CTB in France in 2007, the year of the change in BCG vaccination policy. We focused only on definite cases, i.e. culture-positive cases. We did not include culture-negative CNS TB because its definition may vary by centre or with time. Our objectives were (i) to estimate the incidence and to describe demographic, BCG history and other characteristics of culture-positive CNS TB in 2007, (ii) to assess the completeness of the surveillance system, and (iii) to evaluate the time trend in culture-positive CNS TB before the change in vaccination policy by using results of the present survey and of surveys conducted since 1990. The results will serve as a starting point to evaluate the new BCG vaccination policy.

MATERIAL AND METHODS

Case ascertainment

A case was defined as a patient residing in France from whom a CSF sample taken between 1 January 2007 and 31 December 2007 was found to be culture-positive with *M. tuberculosis* complex. In addition, we recorded all cases with a brain biopsy sample yielding *M. tuberculosis* complex by culture to ensure we captured all CNS TB cases.

Data sources

In France, TB surveillance is performed by two different systems. The first is based on the mandatory notification of TB (MNTB) coordinated by the National Institute of Health [Institut de Veille Sanitaire (InVS)]. Each patient with confirmed TB, i.e. culture-positive, or with suspected TB, i.e. culture-negative, and treated with at least two anti-TB drugs for at least 1 month have to be reported to county health authorities.

The second system is based on a national network of all laboratories performing the culture of *M. tuberculosis*, and is coordinated by the National Reference Centre (NRC) for Mycobacteria and Resistance of Mycobacteria to Anti-tuberculosis Drugs [11]. Regular surveys (1990, 1995, 2000, 2007) aimed at the surveillance of CNS TB are regularly performed and for each culture-positive case, laboratories have to complete a standardized questionnaire including age, sex, country of birth, BCG vaccination status, HIV status, clinical features, CSF, cerebral biopsy, imaging findings, and outcome [12–14].

Capture–recapture (CR) analysis

The CR method was applied only to culture-positives cases of CNS TB reported in 2007 by cross-tabulation of data from the two sources (MNTB, NRC) in order to determine common cases (i.e. cases reported to both sources, n_{11}), and cases reported to only the first (MNTB, n_{12}) or only to the second (NRC, n_{21}) source. The number of unreported cases, i.e. cases unknown by the two sources (missing cases, n_{22}) was estimated by using the nearly unbiased formula $(n_{12} \times n_{21})/(n_{11}+1)$ [15]. The estimated total number of cases ($n_{11}+n_{12}+n_{21}+n_{22}$) was used to estimate the completeness (sensitivity) of both systems. The latter was computed as follows: (number of cases reported to the source $\times 100$)/(estimated total number of cases), which is derived from CR analysis. In order to evaluate the dependence of the sources, we calculated the relative odds ratio (OR) that, if a case is reported in one source it is also reported to the other: $\mathrm{OR} = (n_{11} \times n_{22})/(n_{12} \times n_{21})$ [16, 17].

Because both sources record anonymized data, we had to return to the original patients' data files to enable cross-recognition of each case. Consent was obtained from the National Commission for Information Technology and Civil Liberties in 2010.

Trend analysis

The NRC performed three other surveys on culture-positive TBM in 1990, 1995, and 2000 by using the

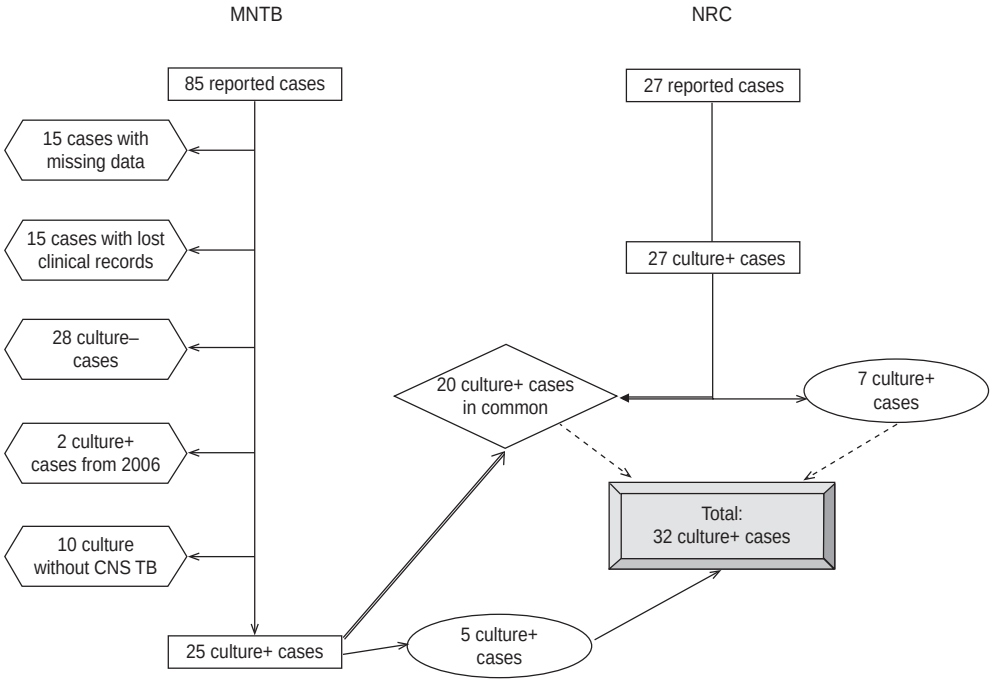


Fig. 1. Flow chart of the cases of central nervous system tuberculosis reported to the National Institute of Health through the mandatory notification system (MNTB) or to the National Reference Center (NRC). Culture+, culture positive; culture–, culture negative.

same network of laboratories and the same methodology. The results of these surveys have been published elsewhere [12–14]. The CR analysis performed on cases reported in the 2000 survey found a sensitivity of 75·6% (95% CI 68·9–81·6) for the NRC. We derived a pooled (average) sensitivity estimate for the NRC from the 2000 and 2007 CR analyses using the DerSimonian–Laird random-effect method, and the Freeman–Tukey-type arcsine square-root transformation to stabilize variance [18, 19]. The pooled sensitivity was applied thereafter to the results reported by the NRC network in the four surveys, making the assumption that sensitivity remained stable over the entire study period. Finally, Poisson regression of incidence *vs.* time was applied to the raw NRC data to test for a linear time trend.

Statistical analysis was performed by using EpiData (www.epidata.dk) and the R META package [20]. Incidence rates were calculated by using population estimates from the French National Census for the corresponding years (wdelword_www.insee.fr).

RESULTS

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

The NRC laboratory network recorded 27 culture-positive cases of CNS TB in 2007. After case identification, 20 cases common to both systems were identified, five were reported only to the MNTB system and were unknown by the NRC network, and seven cases were registered only with the NRC and not the MNTB system. Finally, a total of 32 culture-positive cases of CNS TB were identified in 2007 (Fig 1).

Characteristics of CNS TB cases

A majority (37·5%) of the 32 identified patients were aged $\geqslant 60$ years, four (12·5%) were aged <20 years, including only one of $\leqslant 5$ years. Fifteen patients (46·9%) were male, and three (9·4%) were HIV positive (Table 1). Of all patients, 16 (50·0%) were French-born, and 15 (46·9%) foreign-born (Table 1). The place of birth of the latter patients is unknown. Foreign-born

Table 1. *Characteristics of the 32 culture-positive cases of central nervous system TB reported in France in 2007 to the mandatory notification system or to the National Reference Centre*

Characteristic	*n* (%)
Sex	
Female	17 (53·1)
Male	15 (46·9)
Age (years)	
Median	48·5
<20	4 (12·5)
20–39	10 (31·3)
40–59	6 (18·8)
⩾60	12 (37·5)
Country of birth	
France	16 (50·0)
Europe	1 (3·1)
North Africa	4 (12·5)
Other Africa	8 (25·0)
Asia	2 (6·3)
Unknown	1 (3·1)
HIV status	
Positive	3 (9·4)
Negative	28 (87·5)
Unknown	1 (3·1)
Cerebral localization of TB	
Cerebrospinal fluid	29 (90·6)
Tuberculoma	3 (9·4)
Extraneural TB site	
No	8 (25·0)
Yes	21 (65·6)
Unknown	3 (9·4)
Extra-cerebral TB manifestations ($n=21$)	
Pulmonary	13 (61·9)
Extra-pulmonary	3 (14·3)
Both	2 (9·5)
Disseminated	3 (14·3)
Outcome	
Full recovery	10 (31·3)
Sequelae	9 (28·1)
Death	12 (37·5)
Unknown	1 (3·1)

TB, Tuberculosis.

patients were younger than French-born patients (41 years *vs.* 52 years, $P=0{\cdot}05$). A total of 29 patients (90·6%) had meningitis with culture-positive CSF, and three had intracranial tuberculoma diagnosed by cerebral biopsy. Of all patients, 21 (65·6%) had extra-cerebral manifestations of TB disease, including 13 with pulmonary TB, and three with disseminated TB. Overall, 12 patients (37·5%) died, including eight that were aged ⩾60 years, 10 (31·3%) recovered without sequelae, nine (28·1%) had neurological sequelae, and the outcome was unknown for the last patient.

CNS TB incidence and sensitivity of the two systems in 2007

When combining the 32 culture-positive CNS TB cases registered by both systems, the 2007 incidence was 0·50/million inhabitants (95% CI 0·38–0·62). By using the CR method, it was calculated that two cases had not been reported to either of the two systems:

$$\frac{\binom{\text{7 cases known}}{\text{only by NRC}} \times \binom{\text{5 cases known}}{\text{only by MNTB}}}{\text{20 cases known by both systems} + 1} = 1.7 \text{ cases.}$$

Thus, the total estimated number of culture-positive cases was 34 (32 reported + 2 unknown). Hence, the incidence of culture-positive CNS TB corrected for the two missing cases was 0·53/million (95% CI 0·41–0·65). The sensitivity (exhaustivity) was 73·5% (95% CI 56·9–86·3) for the MNTB system, 79·4% (95% CI 63·5–90·5) for the NRC system, and 94·1% (95% CI 81·9–99·0) for both systems combined (Table 2).

The relative odds ratio of being in one source if reported to the other source was $(20\times2)/(5\times7)=1{\cdot}14$, showing a moderate positive dependence [16, 17].

Seventeen-year trend in CNS TB in France

Numbers and incidence rates of culture-positive CNS TB reported in France to the NRC according to the year of the survey are given in Table 2 [12–14]. There was a clear decrease in the number (from 70 to 27 cases) and in the incidence rates (1·2 to 0·43 cases/million) reported to the NRC ($P<0{\cdot}001$). However, the proportion of reported CNS TB, which decreased slightly from 1995 to 2000 (0·67% to 0·56%), remained stable in 2007 (0·56%).

The pooled estimate of the sensitivity of the NRC network derived from the 2000 (sensitivity, 75·6%) and 2007 (sensitivity, 79·4%) CR analysis was 77·4% (95% CI 64·8–88·0). This pooled sensitivity, estimating the average underreporting, was used to correct the number of cases reported in each survey (number reported/pooled sensitivity). Consequently, incidence rates of CNS TB were 'corrected' for underreporting (Table 2). There was a 62% decrease in the number of corrected CNS TB cases from 1990 to 2007 (from 90 cases to 35 cases, respectively) and the corrected

Table 2. *Number and incidence rates of culture-positive central nervous system tuberculosis (CNS TB) reported to the National Reference Centre and estimated after capture–recapture analysis in France according to years of survey*

Culture-positive TB	1990	1995	2000	2007
Total number reported (all sites)	n.d.	7119	5569	4802
Reported CNS TB (reference)	[13]	[14]	[12]	This study
Number	70	48	31	27
Proportion (% total cases)	–	0·67%	0·56%	0·56%
Incidence (per million) (95% CI)	1·2 (0·95–1·52)	0·81 (0·70–0·90)	0·52 (0·39–0·64)	0·43 (0·31–0·55)
Estimated CNS TB*				
Number (95% CI)	90 (80–108)	62 (55–74)	40 (35–48)	35 (31–42)
Incidence (per million) (95% CI)	1·6 (1·37–1·86)	1·0 (0·93–1·25)	0·67 (0·58–0·79)	0·55 (0·49–0·66)

CI, Confidence interval; n.d., no data.
* Pooled sensitivity of the National Reference Center: 0·774 (95% CI 0·6484–0·8801).

incidence rates fell from 1·6 to 0·55 cases/million inhabitants during the same period.

DISCUSSION

CNS TB, including meningitis is the least frequent but the most severe form of TB. We showed that in France in 2007, CNS TB represented <1% of all culture-positive TB cases and that its incidence was around 0·50/million inhabitants (Table 2). The reported number of TBM in children aged ⩽5 years is very low (only one case in 2007). We showed that CNS TB remains an unreported disease in almost a quarter of cases. By combining the results of two CR surveys, we were able to correct for underreporting and therefore to model the downward trend in CNS TB from 1990 to 2007, the year of the change in BCG vaccination policy.

Only one patient aged ⩽5 years was reported in the present 2007 study, a figure identical to the 2000 report, and lower than in 1995, where two cases were reported [12, 14]. Consequently, the incidence of culture-positive CNS TB in this population was around 1 case/60 million general population in 2000 and 2007. This result definitely puts France in the low-incidence category of countries that fulfil the requirements of IUATLD for discontinuation BCG vaccination, i.e. <1 case/10 million general population over the previous 5 years [21]. In addition, we showed that, overall, there was a major decrease in CNS TB in France during the study period. Indeed, we estimated the decrease to be 62% over 17 years. This decrease parallels the incidence rates of total TB cases reported to the MNTB between 1993 and 2007 [9]. Of note, the proportion of culture-positive CNS TB in all culture-positive TB cases did not vary significantly in the last three surveys. This suggests that the decrease in CNS TB incidence is likely to be related to the overall decrease of TB in France. Of interest, such a decrease was not observed in the UK or the USA, the latter even noticing an increase in extrapulmonary TB, including TBM [4, 5], highlighting differences in the epidemiology of TB in countries with established market economies.

In France, the favorable epidemiology of TB led to the change of policy regarding BCG vaccination in 2007. The policy is now to replace systematic vaccination of all children by vaccination of targeted 'at-risk' populations. Close monitoring of CNS TB will be necessary to evaluate the impact of the new policy, and our study aimed to be a starting point for the surveillance of culture-positive CNS TB. However, the system to be used in the years following the new policy should focus on children aged ⩽5 years and has to be sensitive because of the extreme rarity of CNS TB in children and the difficulty of an accurate and definite diagnosis of CNS TB in this population [2, 6, 7]. Consequently, it will be necessary to establish a sensitive surveillance system over many consecutive years before drawing any conclusions. In addition, the system will have to address culture-positive and culture-negative TBM, in order to delineate the upper and the lower bounds of incidence. In the present study as in the 2000 survey, there were no children in the culture-negative cases reported to the MNTB ([12], data not shown). Information was lacking in the other two surveys preventing any trend assessment.

The two systems implemented for the surveillance of TB in France display sensitivities just <80%.

The use of CR analysis allowed us to correct for underreporting and resulted in a sensitivity of 94·1% when both systems are combined. Such a combined sensitivity was estimated to be 92·7% in 2000 [12]. We used the results of these two CR analyses to estimate a pooled (mean) sensitivity over the years. This approach allowed us to model more accurately the decrease in CNS TB in France. Surveys with CR analyses performed on a regular basis may be a tool to closely monitor changes over time and to evaluate the accuracy of surveillance systems over the years. To our knowledge, this method has seldom been applied [22]. However, the CR method is cumbersome and therefore difficult to implement every year.

There are three limitations that need to be acknowledged and addressed regarding the present study. First, as emphasized earlier, we focused only on culture-positive cases, i.e. definite cases. Therefore, even if a rare event, definite cases diagnosed at autopsy will be missed. In addition, the present study overlooked culture-negative, possible cases, which represent a large part of CNS TB [2, 6, 7]. Consequently, the real number of cases is likely to be higher than the one reported here. By contrast, the choice of focusing on definite cases has the advantage of dealing only with 'true' cases, which is of importance in CR methodology. Second, the use of CR analysis assumes that some prerequisites are met. The most important issue is that of dependence of the sources, i.e. the probability of being captured by one source depends on not being captured by the second source. When using only two sources, it is acknowledged that there is no simple way to evaluate dependency other than qualitatively [23]. In France, it is assumed that clinicians inform the MNTB when they diagnose or treat a case. On the contrary, the NRC survey relies exclusively on microbiologists who extract data on culture-positive cases once a year from their laboratory information system, regardless of the MNTB notification. In addition, the simple odds ratio method [16, 17] used found a moderate positive dependency. Therefore, we feel confident that the dependency of the two sources is low and slightly positive, hence slightly underestimating the total number of cases. Consequently, our result is likely to represent the lower boundary of the estimates. Finally, by using a similar pooled sensitivity for the four studies, we assumed that the NRC sensitivity remained stable over time, an assumption reinforced by the 2000 and 2007 surveys that found similar sensitivities. Nevertheless, it is likely that the sensitivity increased over time for both sources by outreach programmes performed for more than 10 years. Indeed, the first evaluation of the sensitivity of the MNTB system performed in 1992–1993, revealed a sensitivity of 48% (InVS, unpublished data), which is far lower than the sensitivities found in the 2000 and 2007 surveys. Consequently, it is likely that we underestimated the corrected number of CNS TB cases in the first study, and therefore underestimated the decrease in CNS TB over time.

In conclusion, we report a large decrease in the incidence rate of culture-positive CNS TB in France since 1990. This favourable trend was observed before the change of BCG vaccination policy, and reinforces the decision to stop universal BCG vaccination. However, the new policy warrants a close monitoring of CNS TB in the coming years, especially in the vulnerable populations that are targeted by the new vaccination policy. It will therefore be of interest to improve the sensitivity of the surveillance systems but also the diagnosis process of this challenging disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to all microbiologists participating to the national network and to all clinicians that helped in reviewing the data of their patients.
T. V. Bui is a Ph.D. student partially funded by a Grant from the French Embassy (Ministry of Foreign Affairs) in Vietnam.

DECLARATION OF INTEREST

None.

REFERENCES

1. **Farinha NJ, *et al.*** Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *Journal of Infection* 2000; **41**: 61–68.
2. **Hosoğlu S, *et al.*** Tuberculous meningitis in adults: an eleven-year review. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1998; **2**: 553–557.
3. **Berenguer,** *et al.* Tuberculous Meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *New England Journal of Medicine* 1992; **326**: 668–672.
4. **Kruijshaar ME, Abubakar I.** Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999–2006. *Thorax* 2009; **64**: 1090–1095.
5. **Peto HM, *et al.*** Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clinical Infectious Diseases* 2009; **49**: 1350–1357.
6. **Bhigjee AI, *et al.*** Diagnosis of tuberculous meningitis: clinical and laboratory parameters. *International Journal of Infectious Diseases* 2007; **11**: 348–354.

7. **Kusum S, *et al.*** Multiplex PCR for rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *Journal of Neurology* 2011; **258**: 1781–1787.
8. **Thwaites G, *et al.*** British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection* 2009; **59**: 167–187.
9. **Antoine D, Che D.** Tuberculosis cases reported in France in 2007 [in French]. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2009; **12–13**: 106–109.
10. **Khuê PM, *et al.*** A 10-year prospective surveillance of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in France 1995–2004. *European Respiratory Journal* 2007; **30**: 937–944.
11. **Robert J, *et al.*** Multidrug-resistant tuberculosis: eight years of surveillance in France. *European Respiratory Journal* 2003; **22**: 833–837.
12. **Cailhol J, *et al.*** Incidence of tuberculous meningitis in France, 2000: a capture-recapture analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2005; **9**: 803–808.
13. **Schwoebel V, Hubert B, Grosset J.** Tuberculous meningitis in France in 1990: characteristics and impact of BCG vaccination. *Tubercle and Lung Disease* 1994; **75**: 44–48.
14. **Truffot-Pernot C, *et al.*** A survey on tuberculous meningitis in France in 1995 [in French]. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 1998; **12**: 49–50.
15. **Hook EB, Regal RR.** Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiologic Reviews* 1995; **17**: 243–264.
16. **Hook EB, Regal RR.** The value of capture-recapture methods even for apparent exhaustive surveys. The need for adjustment for source of ascertainment intersection in attempted complete prevalence studies. *American Journal of Epidemiology* 1992; **135**: 1060–1067.
17. **Brittain S, Böhning D.** Estimators in capture–recapture studies with two sources. *Advances in Statistical Analysis* 2008; **93**: 23–47.
18. **Freeman MF, Tukey JW.** Transformations related to the angular and the square root. *Annals of Mathematical Statistics* 1950; **21**: 607–611.
19. **Fleiss JL.** The statistical basis of meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research* 1993; **2**: 121–145.
20. **R Development Core Team.** R META package (http://cran.r-project.org). Accessed 31 may 2013.
21. **Anon.** Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1994; **75**: 179–180.
22. **Nardone A, *et al.*** Repeat capture-recapture studies as part of the evaluation of the surveillance of Legionnaires' disease in France. *Epidemiology and Infection* 2003; **131**: 647–654.
23. **Gallay A, *et al.*** The capture–recapture methods applied to epidemiology: principles, limitations, and applications [in French]. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 2002; **50**: 219–232.

II. PUBLICATION 2

1. Impact of the BCG vaccination policy on tuberculous meningitis in children under 6 years in metropolitan France between 2000 and 2011

Thuy Van BUI, Daniel LEVY-BRUHL, Didier CHE, Delphine ANTOINE, Vincent JARLIER, Jérôme ROBERT.

Accepté pour Publication dans Eurosurveillance

2. Résumé de la Publication 2

Ce travail est la suite logique du premier travail sur l'évolution de la TB SNC en France entre 1990 et 2007. Nous avons focalisé cette nouvelle étude sur la population d'enfants de 5 ans et moins qui ont une méningite tuberculeuse (MTB). En effet, c'est dans cette population que l'efficacité du BCG dans la prévention de la méningite TB est la plus importante. En conséquence, c'est principalement dans cette population que l'on doit évaluer l'impact d'une modification de stratégie vaccinale sur la MTB. Encore une fois, nous avons travaillé sur les cas C+, mais nous avons aussi relevé les cas déclarés à culture négative ou dont le résultat microbiologique était inconnu afin d'améliorer les estimations.

Les caractéristiques de la MTB chez les enfants sont différentes de celles de l'adulte. Le volume total de LCR est faible, ce qui rend le diagnostic de certitude encore plus aléatoire que chez l'adulte. Le diagnostic est généralement fait sur un faisceau d'arguments qui varie selon les médecins et qui peut varier dans le temps. Cette difficulté de diagnostic rend la surveillance temporelle de la maladie plus complexe.

Pour rappel, en France, en 1950 la vaccination par le BCG a été rendue obligatoire. En janvier 2006, le vaccin par multipuncture (Monovax®) a été retiré du marché et remplacé par le vaccin BCG SSI® (Statens Serum Institute, Copenhague) administrable par voie intradermique. Ce qui a immédiatement entrainé une diminution de la couverture par le BCG de plus de 50% bien que la vaccination soit encore obligatoire. Ensuite, en juillet 2007, la vaccination obligatoire «universelle » par le BCG a été remplacée par une recommandation forte de vaccination des enfants à risque élevé de tuberculose.

Suite à ces 2 changements, la couverture vaccinale a encore diminué par rapport à la référence d'avant 2006. Ce taux de couverture vaccinale par le BCG s'est un peu amélioré dans les années suivantes en Ile de France. Dans le reste de la France, la couverture vaccinale est restée plutôt basse et même insuffisante chez les enfants à haut risque, particulièrement quand ils sont suivis dans le secteur privée.

En raison de ces 2 changements de politique vaccinale par le BCG et de l'observation d'une couverture vaccinale sous-optimale chez les enfants à haut risque, il est licite de se questionner sur l'évolution de la situation épidémiologique de la MTB en France avant et après ces changements

Pour cela, nous avons réalisé une enquête rétrospective sur la MTB chez les enfants de 5 ans et moins en France métropolitaine entre 2000 et 2011. Le but principal de ce travail a été de mesurer et de comparer les taux d'incidence annuels de MTB chez les enfants de 5 ans et moins avant et après 2006, date du premier changement de politique vaccinale et du début de l'importante diminution de couverture vaccinale

Méthodes. Pour collecter les cas de MTB âgés de < 5 ans enregistrés entre le 01/01/2000 et le 31/12/2011, nous avons utilisé comme pour le premier travail les bases de données des 2 systèmes de surveillance de la tuberculose en France, c'est à dire la déclaration obligatoire - DO - gérée par l'InVS (qui recueille tous les cas de MTB, culture positive (C+) et culture négative (C-)) et le réseau national des laboratoires du Centre national de référence (CNR) des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (qui enregistre uniquement les cas à culture positive). Comme pour la première enquête, les données étaient anonymes ou incomplètes, nous avons du revenir aux fichiers originaux de données des autorités sanitaires et des laboratoires pour identifier chaque cas. Ensuite, un questionnaire standardisé a été envoyé au clinicien ou biologiste pour collecter des informations cliniques et bactériologiques complémentaires pour chaque cas. Nous avons classé les cas en « cas confirmés » (les cas dont un échantillon du LCR ou de la biopsie cérébrale était positif à la culture à *M. tuberculosis* complex) et en « cas possibles » (les cas dont la culture était négative et les cas dont les dossiers perdus empêchaient toute évaluation).

Résultats. De 2000 à 2011, 29 cas de MTB ont été déclarés à l'InVS, dont 8 cas confirmés, 15 cas possibles, 6 cas exclus. Pendant la même période, 12 cas de MTB ont été enregistrés par les laboratoires du réseau du CNR, dont 9 confirmés, 2 possibles, 1 cas exclus. Après croisement, 7 cas communs aux 2 réseaux ont été identifiés, 1 cas signalé à l'InVS mais pas au CNR, et 2 cas du CNR non connu de l'InVS. Un nombre total de 10 cas de tuberculose méningée à culture positive a donc été identifié entre 2000 et 2011.

Parmi les 10 cas confirmés (C+), 60,0% étaient nés en France, 60,0% étaient des hommes et aucun était co-infecté par le VIH, 6 cas n'étaient pas vaccinés par le BCG. Parmi ces derniers, tous étaient signalés hors de la région Ile-de-France, 5 étaient nés en France et 2 étaient nés avant 2006. Un contaminateur a été identifié pour 90,0% des cas. Par ailleurs, 70,0% des cas avaient des manifestations extra-cérébrales, dont 4 cas une tuberculose miliaire. La plupart

des cas (80,0%) ont été considérés comme guéris, mais une majorité (n = 6, 60,0%) avait des séquelles neurologiques et deux sont décédés.

Le nombre annuel de cas confirmés variait de 0 à 1 cas entre 2000 et 2011 et le taux d'incidence annuel était faible et stable variant de 0 à 0,17 cas/10 millions d'habitants. Le nombre total de MTB (cas confirmés et possibles) signalés chaque année aux deux systèmes variaient de 1 à 4, soit un taux d'incidence annuel de 0,16 à 0,66 cas/10 millions. Il n'y avait aucune évolution significative des taux d'incidence dans le temps liée aux deux changements de stratégie vaccinale pour les cas confirmés ou pour le nombre total de cas.

Pour la suite de l'analyse, nous avons fait l'hypothèse que l'incidence de la TB dans la population générale avait été stable pendant toute la période d'étude. Afin de calculer les taux d'incidence annuels, nous avons stratifié l'analyse sur la date de naissance en classant les cas en 2 groupes : un groupe né pendant la période de vaccination universelle (VU) pour les enfants nés avant le 1 janvier 2006 et un groupe né pendant la période de vaccination ciblée sur le risque (VR) pour les enfants nés après 2006. Les taux d'incidence de la MTB ont été calculés et comparés entre les 2 groupes (VU et VR) pour chaque tranche d'âge en premier seulement pour les cas confirmés et ensuite pour les cas confirmés et les cas possibles.

L'analyse a été effectuée séparément pour la région d'Ile-de-France et le reste du pays. En effet, pour la région d'Ile-de-France, la vaccination est restée obligatoire pour tous après 2006 car il a été considéré que l'ensemble de la population de cette région étaient à risque. Les données sur la taille de population de chaque groupe d'âge d'un an entre 0-5 ans et selon chaque année entre 2000 et 2011 ont été utilisées pour calculer les taux d'annuelle incidence.

En considérant l'ensemble des cas confirmés et possibles en Ile-de-France, les taux d'incidence de groupe VR étaient inférieurs à ceux du groupe VU, mais cette différence n'était pas significative entre les deux groupes. Dans le reste de la France, les taux d'incidence étaient comparables dans les deux groupes. Nous avons trouvé un résultat similaire en analysant uniquement les cas confirmés.

En conclusion, la MTB chez les enfants $\leq$ 5 ans reste très rare en France et il n'avait aucune augmentation des taux d'incidence après deux changements majeurs de la politique vaccinale par le BCG. Ce résultat renforce aussi la décision d'arrêter de la vaccination universelle par le BCG en 2007. Mais ce résultat favorable peut être seulement temporaire car la modélisation faite par l'InVS a montré une possible augmentation dans les 15 ans suivant le changement.

Une surveillance étroite de la MTB chez les enfants doit donc continuer pour évaluer soigneusement l'impact à long-terme de cette politique vaccinale sélective.

Impact of the BCG vaccination policy on tuberculous meningitis in children under 6 years in metropolitan France between 2000 and 2011

Thuy Van BUI[1], Daniel LEVY-BRUHL[2], Didier CHE[2], Delphine ANTOINE[2], Vincent JARLIER[1,3,4], Jérôme ROBERT[1,3,4 *]

T.V. BUI and D. LEVY-BRUHL have equally contributed to this work

1- Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CR7, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, CIMI, Team E13 (Bacteriology), F-75013, Paris, France
2- Département des Maladies Infectieuses, Institut de Veille Sanitaire (InVS), F-94415, Saint-Maurice, France
3- INSERM, U1135, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, CIMI, Team E13 (Bacteriology), F-75013, Paris, France
4- APHP, Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA), Bactériologie-Hygiène, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière-Charles Foix, F-75013, Paris, France

Key words: *Mycobacterium tuberculosis,* tuberculous meningitis, BCG, vaccination

*** Corresponding Author:** Jérôme ROBERT
Laboratoire de Bactériologie-Hygiène
Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie (UPMC Paris 6),
91 Boulevard de l'hôpital
75634 Paris Cedex 13, France
Tel: (33) 1 40 77 97 49
Fax: (33) 1 45 82 75 77
E-mail: jerome.robert@psl.aphp.fr

Word count: 2966 words

ACKNOWLEDGEMENT

We are indebted to all physicians and microbiologists that help to collect clinical and microbiological data of tuberculosis patients.

We are grateful to Jean-Paul GUTHMANN from the Institut de Veille Sanitaire (InVS) for critical reading of the manuscript and helpful remarks.

Thuy Van BUI is a PhD student partially funded by a Grant from the French Embassy (Ministry of Foreign Affairs) in Hanoi, Vietnam.

CONTRIBUTIONS

VTB and JR designed the study, collected and analysed data, and wrote the manuscript.

DLB, DA, DC participated in the design of the study, in data analysis and in the writing of the manuscript.

VJ participated in the design of the study and in data interpretation and final reading of the manuscript.

ABSTRACT

In France, BCG vaccination by multipuncture device was withdrawn in 2006 and universal mandatory BCG vaccination was replaced in 2007 by vaccination of high-risk children.

To evaluate the impact of these changes tuberculosis meningitis (TBM) epidemiology, data on culture-positive and culture-negative (or unknown microbiological result) TBM in $\leq$ 6 years children were collected from 2000 to 2011.

Ten culture-positive and 17 culture-negative TBM were identified, with an annual incidence rate varying from 0.16 to 0.66 cases / 10 million inhabitants. The average annual numbers of all TBM cases were 2.7 and 1.8 in the 2000-2005 and 2006-2011 periods, respectively. In Ile-de-France where all children are considered at risk, the overall incidence rates per million were 1.14 and 0.29 for these two periods. In other regions where only at-risk children are considered for vaccination since 2007, they were 0.30 and 0.47, respectively. None of these differences were significant. Annual incidence rates for each one-year age-group cohort were comparable before and after the changes.

In conclusion, childhood TBM remains rare in France and no increase in incidence was observed after the changes in BCG vaccination strategies. However, on-going surveillance should be maintained, as a slight increase in TBM in the coming years remains possible, in the context of suboptimal vaccination coverage of high-risk children.

INTRODUCTION

Tuberculous meningitis (TBM) is estimated to account circa 1% of all tuberculosis (TB) cases in developed countries (1,2). TBM is the most severe form of TB, and it is associated with a high mortality: 7%–65% in developed countries, and up to 69% in other areas (2–4). The suspicion of TBM is based on a combination of epidemiological, clinical, and preliminary cerebrospinal fluid (CSF) findings. The confirmation of the TB aetiology for meningitis is done by direct isolation of *Mycobacterium tuberculosis complex* in the CSF. Children aged of 6 months to 5 years are among the subjects most frequently suffering from TBM (1,5). Among them, TBM symptoms are non-specific and a definite diagnosis, i.e. smear-positive CSF and culture-positive CSF, is a rare event highly dependent on the volume of the CSF sample (6). New diagnostic techniques based on gene amplification have been developed but their sensitivity and specificity suggest they may not be as helpful as expected (7). Thus, TBM diagnosis is often based on a bundle of arguments that may vary according to centres, despite a recent effort in diagnosis standardization.

BCG vaccination in early childhood is one of the several TB control interventions to prevent TBM. Two meta-analysis published in the early 90s have confirmed the effectiveness of BCG against extra-pulmonary TB (mainly meningitis) with an effectiveness that varies according to the study design from 64% to 86% (8,9). This led WHO to renew its recommendation in favour of BCG vaccination for infants in all countries (10). Such a strategy has been applied in most countries, including France, where it has been mandatory since 1950 for children entering collective live, i.e. at the latest at 6 years, age of mandatory schooling. Vaccine coverage at that age has been consistently close to 100 %, due to law enforcement by the Ministry of Education. In January 2006, the multipuncture device (Monovax®, Sanofi Pasteur MSD, France), which was used for more than 90% of BCG vaccinations was withdrawn from the French market and replaced by the intradermal BCG device (SSI, Statens Serum Institut, Denmark), the technique recommended by WHO. The difficulty of using the latter technique in young infants by untrained medical staff as well as its less favourable safety profile compared to the multipuncture device led in a few months to a decrease in BCG coverage of more than 50%, despite the vaccination still being mandatory (11).

In July 2007 in France, universal mandatory BCG vaccination was replaced by a strong recommendation to vaccinate children at higher risk of TB, as soon as possible after birth.

The main rationales for this change were the historical decreasing incidence of TB in France, with both the 2002-2004 incidence of sputum smear-positive TB cases and meningitis in children below the thresholds recommended by the International Union against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) for considering a possible discontinuation of BCG vaccination (12). The heterogeneity of the risk of infection, making the benefit/risk balance of BCG in low risk children questionable, was also an important factor in the decision (13). “High risk groups” targeted by the new vaccination strategy include mainly children born or whose parents were born in highly tuberculosis-endemic countries and children living in the two French regions with high incidence rates of tuberculosis: French Guiana, located overseas ($26.2/10^5$ in 2006), and Paris and its surrounding departments known as Ile-de-France region ($17.1/10^5$ in 2006) (www.invs.sante.fr).

In Ile-de-France, where all children are targeted by the new policy, administrative data, complemented with data from surveys in the public sector, were used to monitor the BCG vaccination coverage. It has progressively increased from about 50% in children born in 2007 to about 80% in children born in 2010 (14). In the rest of France, the vaccination coverage for high risk children was much lower, estimated, in 2008, between 32% and 40% for children followed-up in the private sector (15,16), representing around 90% of the children, and, in 2009, at 62% for those followed-up in Maternal and Child Health Clinics (17).

A simple modelling exercise, carried out prior to the decision of discontinuation of systematic BCG vaccination, has concluded that the switch to a vaccination strategy targeted to high risk children could lead to an annual increase, after 15 years, of up to 4 and 9 cases of TBM in children, for a vaccination coverage in those children of 95% and 50% respectively, and considering an effectiveness of 85% against meningitis in children (13).

In order to assess the impact of the change in the BCG strategy and of the suboptimal vaccination coverage in high-risk children, we conducted a retrospective survey of the TBM incidence in children aged $\leq$ 5 years for the 2000-2011 period. Our primary objective was to compare the pre and post 2006 annual incidence rates of TBM in children.

MATERIAL AND METHODS

TBM data collection

In France, tuberculosis has been a mandatory notifiable disease since 1964 through the Mandatory Notification System (MNS). For each case of TB, each physician or microbiologist has to send a standardized paper notification form to the corresponding Regional Health Authority. After data anonymization and validation, data are annually transmitted to the National Institute for Public Health Surveillance (Institut de Veille Sanitaire, InVS). Any patient with clinical and/or radiological signs compatible with TB and treated by an anti-tuberculosis treatment should be reported, whether or not there is a culture-positive sample at the time of notification.

In addition to the MNS, a nationwide laboratory network set-up in 1992 for the surveillance of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), has collected annual data on culture-positive TBM among patients aged ≤ 5 years since 2000 from all laboratories performing mycobacteria culture. This network is coordinated by the National Reference Centre (NRC) for Mycobacteria and Resistance of Mycobacteria to Anti-tuberculosis Drugs (18).

All cases of TBM diagnosed in metropolitan France in patients aged 5 years and less, and recorded between 01/01/2000 and 12/31/2011 in MNS and NRC databases were included. Because all data have been anonymized before recording in both databases, we had to go back to regional health authority data files and to local laboratories to identify cases based on notifying health-care institution, physician or microbiologist identifiers, and patient birth date. Thereafter, a questionnaire was sent to physicians and/or microbiologists in order to collect additional information, especially on bacteriological results and outcome.

A confirmed case was defined as a patient aged 5 years or less with a positive culture of *M. tuberculosis complex* in a CSF sample or a brain biopsy during the study period. Cases notified as TBM but with missing data or negative culture were considered as possible cases. No additional information was recorded for possible cases.

Incidence rates computation

Because the risk of TBM varies with age, even within the 0-5 year age group, and of the progressive replacement of the fully vaccinated cohorts by partially vaccinated birth cohorts, we stratified the analysis on age. For each year of age (0-5) defined by the age at diagnosis,

we calculated and compared the TBM incidence rates in two groups of children, those born before 1st of January 2006, referred to as fully vaccinated (FV) cohorts and those born after, referred to as partially vaccinated (PV) cohorts. Despite the change in vaccine strategy in 2007, we chose 1st of January 2006 as the trade-off between FV and PV cohorts because the vaccine coverage dropped immediately after the withdrawal of the multipuncture device from the French market. Each case was assigned to one of the 2 groups depending on his/her birth cohort: all cases which occurred up to 2005 were assigned to the FV cohorts as well as cases aged 1 year and more in 2006, 2 years or more in 2007, 3 years or more in 2008, 4 years or more in 2009, 5 years in 2010. In 2011, all cases occurred in children belonging to the PV cohorts (Figure 1). Two analyses were performed, one with only confirmed cases and the other with confirmed and possible cases.

The analysis was done separately for Ile-de-France (around 22 % of the birth cohort) where BCG remains recommended for all children, and the rest of the country. Population data for incidence rates computations were annual population estimates obtained from the French National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE, www.insee.fr). Data on the size of each one-year age group, for each year and for each of the 2 groups of regions were used. We considered TB incidence in the general population to be stable during the study period.

Statistical analysis was performed by using STATA (STATA Corp, College Station, TX, USA). Fisher's exact test was used for comparison of incidence rates.

Ethics approval

Approval was obtained from the National Commission for Information Technology and Civil Liberties (CNIL, Number 1375404) in 2010, according to the French law.

RESULTS

From 2000 to 2011, 29 cases of TBM were notified to the MNS. Among them, 4 were excluded because of duplicate notification (n=2), of diagnosis made before 2000 (n=1), and of misdiagnosis (viral meningitis) found subsequently to the notification (n=1). Two others were not included because there were from French Guiana and Guadeloupe Island, i.e. outside metropolitan France. Consequently, 8 confirmed cases (culture-positive TBM) and 15 possible cases (10 culture-negative CSF and 5 with lost records preventing any evaluation) were included in the study.

During the same period, the NRC network recorded 12 cases of TBM among children of $\leq$ 5 years. One was from the same patient from French Guiana identified by the MNS, and therefore not included. Consequently, 9 confirmed cases and two possible cases (1 culture-negative CSF and 1 with lost records) were retained.

A total of 7 confirmed cases were identified in both systems, 1 was reported only to the MNS, and 2 were registered only in the NRC network. Consequently, a total of 10 culture-positive cases of TBM were identified by both sources combined between 2000 and 2011.

Characteristics of the 10 culture-positive TBM cases

Among the 10 culture-positive cases, 6 were French-born, and 4 were born in Africa (Table 1). Six cases were male. The HIV status was known for 7 cases and was negative for all of them. BCG vaccination status was known for 9 cases, of which 6 had not been vaccinated. Among the latter, all were from outside the Ile-de-France region, 5 were French-born and 1 foreign-born. Two were born before 2006, i.e. at a time where BCG vaccination was mandatory for all children, including the foreign-born case. Among all cases, 9 had an identified putative TB source cases, 3 foreign-born and 6 French-born cases including the 4 unvaccinated cases born since 2006. Among the 4 latter, one had relatives born in Africa, and 3 had French-born parents without identified risk factors for TB. A total of 7 cases had extra-cerebral manifestations of TB disease, including 2 with pulmonary TB, 4 with disseminated TB, and one with an unrecorded site of disease. Most of the cases (n=8) recovered, but 6 had neurological sequelae, and 2 died (Table 1).

TBM incidence rates

From 2000 to 2011, the TBM annual number of confirmed cases varied from 0 to 1 case, and the annual incidence rate from 0 to 0.17 cases per 10 million inhabitants. The total (confirmed and possible cases) number of TBM reported each year to both systems varied from 1 to 4, and the annual incidence rate from 0.16 to 0.66 cases per 10 million. These correspond to annual incidences in children less than 6 years below 10 cases per 10 million children (Table 2). There was no significant time trend related to the initial dramatic drop of coverage in 2006 followed by the change in the vaccination policy either for confirmed cases or for the total (confirmed and possible) number of cases. The average annual numbers of TBM cases (confirmed and possible) were 2.7 and 1.8 in the 2000-2005 and 2006-2011 periods, respectively.

Incidence rates of childhood TBM by one-year cohorts before and after the change in vaccination policy are provided in table 3 for all cases. In the Ile-de-France populations, the cohort-specific incidence rates seem lower in partially vaccinated cohorts when compared to fully vaccinated ones, although none of the differences are statistically significant. In the rest of France, cohort-specific incidence rates appear comparable in both groups. Similar conclusion can be drawn when only considering confirmed cases (data not shown).

Discussion

Any change in the BCG vaccination strategy is expected to impact paediatric TBM epidemiology because BCG vaccination has been proven to be effective in preventing invasive TB in young children. We sought to evaluate the impact on TBM epidemiology of the changes in BCG vaccination strategies implemented in 2006 and 2007.

From 2000 to 2011, the annual number of TBM in children aged 5 years or less in metropolitan France has remained very low, i.e. from 0 to 1 culture-positive cases and from 0 to 3 additional possible cases. However, definitive diagnosis of TBM in children is difficult and it is estimated that *M. tuberculosis* is not identified in up to 60% of TBM cases. Hence, it is likely that a few cases of TBM were overlooked. However this under-diagnosis has been minimized by the combination of data from two surveillance systems (MNS, NRC) in order to improve case ascertainment. We also included cases born abroad for whom the French vaccination strategy may not be applicable. In addition, the inclusion of possible cases in the analysis took into account, at least partially, the difficulties in TBM definite diagnosis (6).

After inclusion of possible cases, the yearly incidence rate of TBM in the 2000-2011 period varied between 0.16 and 0.66 per 10 million inhabitants. Thus it is unlikely that the true incidence rate exceeded the threshold proposed by the IUATLD of 1 case of TBM among <5 years old children per 10 million inhabitants, below which the TBM incidence should remain for at least 5 years before considering BCG vaccination discontinuation (12).

No increase in TBM incidence has been observed after the shift from universal to selective BCG vaccination in children. In addition, no statistically significant differences could be observed when comparing the age-specific incidences rates among the fully- and the partially vaccinated cohorts. Of note, a recent cross-analysis of the French National Hospital Discharge Database has shown a stable sensitivity of the MNS for all TB cases including TBM, throughout the 2000-2010 period (unpublished data). However, the steady incidence rates of TBM in the recent years, in a context of constant decrease in overall trend in TB (19), call for attention, although the number of confirmed TBM in children is lower than in the 1990s (20).

From 1995 to 2005, vaccination coverage estimates in France in children aged 24 months was around 85% and virtually 100 % at 6 years of age (21,22). After the withdrawal of the multipuncture device in January 2006, coverage decreased immediately for all children. In Ile-de-France region, where the incidence of TB was 18.2 per 100.000 in 2007 and where all children remain targeted by BCG, the BCG coverage at 9 months of age increased progressively from 73.1 % to 80.6 % for the 2008 and 2011 birth cohorts, respectively (Source: InVS). Furthermore, a study conducted in 2010 in Ile-de-France region in children under 5 has shown that children born from at least on parent originating from a country of high TB incidence were significantly better vaccinated than other children (97.3 % vs. 78.6%) (23). This has likely contributed to the absence of increase of TBM in the Ile-de-France region. In the rest of the country, the BCG coverage of high-risk infants remains insufficient. It was estimated at 40% in 2008 for children followed in the private sector and 62% in 2009 for children followed in Maternal and Child Health (MCH) clinics, where health professionals feel more comfortable to perform BCG vaccination, due to the higher number of infants they care for (15,17). Follow-up of BCG sales data are not in favour of a recent increase in coverage. Therefore, the absence of increase of TBM outside the Ile-de-France region may be a temporary result and such an increase may still occur in the future.

The best-documented experience in Europe of shifting from universal to selective vaccination of groups at risk comes from Sweden. Routine vaccination of newborns was discontinued in 1975. After an initial drop in vaccine coverage to less than 2%, the coverage increased up to

13.2% of the birth cohort in 1983 and it was estimated that 79% of foreign-born children were vaccinated in 1985. Only one case of TBM has been diagnosed from January 1969 to March 1975 and two cases from April 1975 to December 1985. Other countries such as the United Kingdom, Finland or Norway have recently switched from universal BCG vaccination to targeted vaccination (24). However, data available to date do not allow assessing the impact of this change on the risk of TBM in children.

Our analysis has made the assumption of a constant risk of infection for children. This simplification has probably not affected our conclusions because the number of notified pulmonary cases of TB has only decreased by 5 % between 2005 and 2011.

In conclusion, childhood TBM remains very rare in France and no increase in incidence rates was observed after two consecutive major changes in BCG vaccination strategies. This favourable result reinforces the 2007 decision to stop universal BCG vaccination. However, as suggested by the simulation work of the impact of a selective strategy with sub-optimal coverage, a slight increase in TBM in the 15 years following the change remains possible in the next years (13). Therefore, there is a need for a comprehensive surveillance combining the different sources of data and case definitions, as done in the current analysis, in order to carefully monitor the median and long-term impact of this selective vaccination policy.

References

1. Ducomble T, Tolksdorf K, Karagiannis I, Hauer B, Brodhun B, Haas W, et al. The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an investigation of national surveillance data, Germany, 2002 to 2009. Euro Surveill. 2013;18(12):pii:20436.

2. Phypers M, Harris T, Power C. CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Jan;10(1):99–103.

3. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. Clin Microbiol Rev. 2008 Apr 1;21(2):243–61.

4. Thwaites G, Chau TTH, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol. 2004 Jan;42(1):378–9.

5. Principi N, Esposito S. Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children. Tuberculosis (Edinb). 2012 Sep;92(5):377–83.

6. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect. 2009 Sep;59(3):167–87.

7. Nhu NTQ, Heemskerk D, Thu DDA, Chau TTH, Mai NTH, Nghia HDT, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol. 2014 Jan 1;52(1):226–33.

8. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics. 1995 Jul;96(1 Pt 1):29–35.

9. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol. 1993 Dec 1;22(6):1154–8.

10. Expanded programme on immunization. Global Advisory Group--Part II. Wkly Epidemiol Rec. 1992 Jan 24;67(4):17–9.

11. Lévy-Bruhl D, Paty MC, Antoine D, Bessette D. Recent changes in tuberculosis control and BCG vaccination policy in France. Euro Surveill. 2007;12(37):pii=3268.

12. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Tuber Lung Dis. 1994 Jun;75(3):179–80.

13. Lévy-Bruhl D. Estimation de l'impact épidémiologique de différentes options de vaccination BCG en France. Rev Epidemiol Sante Publique. 2005 Nov;53(5):501–8.

14. Guthmann JP, Antoine D, Fonteneau L, Lévy - Bruhl D, Che D. Impact épidémiologique de la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG et mesure de la couverture vaccinale. Bull Epidemiol Hebdo. 2012 juin;24-25:288–91.

15. Guthmann J-P, de La Rocque F, Boucherat M, van Cauteren D, Fonteneau L, Lécuyer A, et al. Couverture vaccinale BCG en médecine libérale : premières données chez le nourrisson, sept mois après la levée de l'obligation vaccinale en France. Arch Pediatr. 2009 May;16(5):489–95.

16. Rossignol L, Guthmann J-P, Kernéis S, Aubin-Auger I, Lasserre A, Chauvin P, et al. Barriers to implementation of the new targeted BCG vaccination in France: a cross sectional study. Vaccine. 2011 Jul 18;29(32):5232–7.

17. Guthmann J-P, Fonteneau L, Desplanques L, Lévy-Bruhl D. Couverture vaccinale BCG chez les enfants nés après la suspension de l'obligation vaccinale et suivis dans les PMI de France : enquête nationale 2009. Arch Pediatr. 2010 Sep;17(9):1281–7.

18. Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Jarlier V. Multidrug-resistant tuberculosis: eight years of surveillance in France. Eur Respir J. 2003 Nov;22(5):833–7.

19. Antoine D, Belghiti F, Guthmann JP, Campese C, Levy-Bruhl D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2012. Bull Epidemiol Hebdo. 2014;(20):352–9.

20. Bui TV, Meyssonnier V, Boelle PY, Che D, Antoine D, Jarlier V, et al. Decrease in the incidence of culture-positive meningitis and cerebral tuberculomas in France from 1990 to 2007. Epidemiol Infect. 2013 Sep 26;1–7.

21. Antona, D, Fonteneau, L, Lévy-Bruhl, D, Guignon, N, De Peretti, C, Niel, X, et al. Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. Bull Epidemiol Hebdo. 2007;6:45–9.

22. Fonteneau L, Guthmann JP, Collet M, Vilain A, Herbet JB, Lévy-Bruhl D. Couvertures vaccinales chez l'enfant estimées à partir des certificats de santé du 24 ème mois, France, 2004-2007. Bull Epidemiol Hebdo. 2010 juillet;(31-32):330–3.

23. Guthmann JP, Chauvin P, Le Strat Y, Soler M, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D. Déterminants socio-économiques des vaccinations BCG et pneumocoque chez les enfants de la région parisienne. Résultats de l'enquête VACSIRS, 2010 [Internet]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013 p. 44 [cited 2014 July 27]. Available from: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11442

24. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: A database of global BCG vaccination policies and practices. PLoS Med. 2011 Mar;8(3):e1001012. doi:10.1371/journal.pmed.1001012.

Figure 1: Distribution of fully- and partially-vaccinated cohorts according to year of and age at tuberculosis (TB) diagnosis.

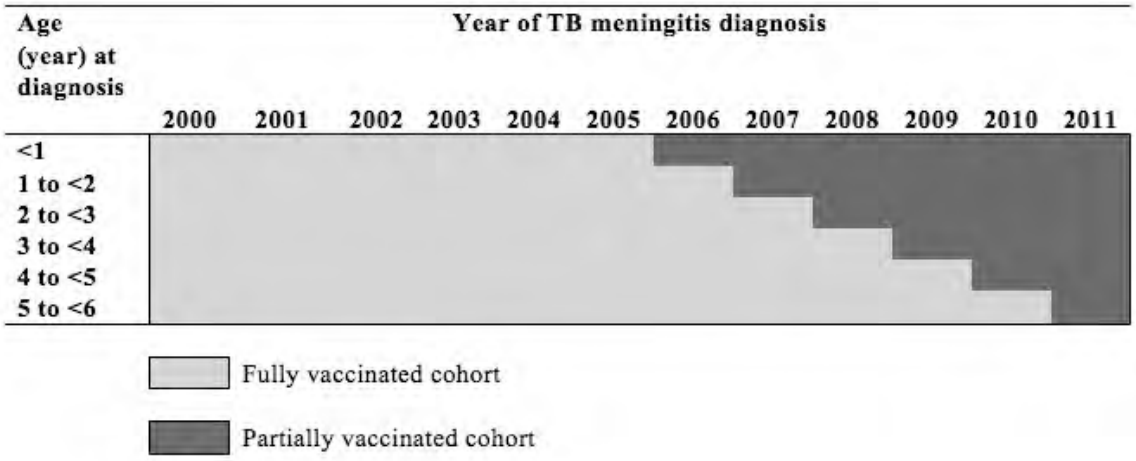


Table 1: Characteristics of the 10 culture-positive tuberculous meningitis cases identified in metropolitan France from 2000 to 2011

Characteristic	n
Male	6
Age	
Median (months)	8.5
0-11 months	5
12-23	1
24-35	3
60-71	1
Place of birth	
France	6
North Africa	1
Sub-Saharan Africa	3
HIV Status	
Negative	7
Unknown	3
BCG vaccination	
Yes	3
No	6
Unknown	1
Cerebral localization of TB	
CSF	10
Tuberculoma / Nodule	0
Contact with TB patient	9
Extra-cerebral TB manifestations	
None	3
Pulmonary	2
Disseminated	4
Unknown	1
Outcome	
Full recovery	2
Sequelae	6
Death	2

Table 2: Numbers and annual incidence rates of confirmed (culture-positive cases), possible (culture-negative and undefined cases), and total tuberculous meningitis (TBM) among children aged <6 years from 2000 to 2011 in metropolitan France

Year	Incidence rate of confirmed cases			Number of possible cases	Total number of cases	Total incidence rate of TBM	
	Number of confirmed cases	Per 10 million children	Per 10 million inhabitants (general population)			Per 10 million children	Per 10 million inhabitants (general population)
2000	1	2.32	0.17	1	2	4.64	0.34
2001	1	2.28	0.17	2	3	6.85	0.51
2002	1	2.26	0.17	1	2	4.51	0.34
2003	1	2.24	0.17	1	2	4.48	0.33
2004	0	0	0	3	3	6.67	0.50
2005	1	2.21	0.16	3	4	8.84	0.66
2006	1	4.20	0.16	2	3	6.60	0.49
2007	1	2.19	0.16	0	1	2.19	0.16
2008	1	2.19	0.16	2	3	6.57	0.48
2009	1	2.18	0.16	0	1	2.18	0.16
2010	1	2.16	0.16	0	1	2.16	0.16
2011	0	0	0	2	2	4.29	0.32
Total	***10***			***17***	***27***		

Table 3 Number of cases* (possible and confirmed), and incidence rates (per million children) of tuberculosis meningitis by one-year age cohort and region according to the vaccination strategy.

Age group (year)	Number of one-year age cohorts (birth-cohorts)		Ile de France region					*Other regions*				
			Number of cases		Incidence rate (per million)		p value	Number of cases		Incidence rate (per million)		p value
	FV	*PV*	*FV*	*PV*	*FV*	*PV*		*FV*	*PV*	*FV*	*PV*	
0-1	13	11	4	1	1.91	0.53	0. 2	6	6	0.79	0.91	0.5
2-3	17	7	2	0	0.76	0	0.5	1	0	0.10	0	0.7
4-5	21	3	3	0	0.95	0	0.7	2	0	0.16	0	0.8
All ages	51	21	9	1	1.14	0.29	0.1	9	6	0.30	0.47	0.3

*The exact date of birth was missing for two cases.

III. PUBLICATION 3

1. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005-2010 retrospective cohort analysis.

Meyssonnier V, Bui TV, Veziris N, Jarlier V, Robert J.

BMC Infect Dis. 2014;14:18.

2. Résumé de la Publication 3

Ce travail porte sur un sujet différent de celui de la méningite tuberculeuse. En revanche, il a été effectué par le biais du réseau de laboratoire du CNR comme les deux premiers travaux.

Le facteur de risque principal pour la résistance aux antituberculeux est un antécédent de traitement par antituberculeux. La mono-résistance à la Rifampicine (mono-RMP-R) ou à l'Isoniazide (mono-INH-R) représente une première étape vers la multirésistance aux antituberculeux (MDR-TB), et devrait donc être soigneusement gérée. Alors que la mono-résistance à l'INH est assez fréquente, la mono-RMP-R est rare et ne représente que quelques cas chaque année dans la plupart des pays. Les facteurs de risque de mono-RMP-R identifiés en France par le biais du réseau des laboratoires de CHU (réseau AZAY-Mycobactérie) sont les antécédents de traitement antituberculeux et la co-infection par le VIH. Par ailleurs, l'impact de la mono-RMP-R sur le devenir du patient n'est pas aussi bien décrit que dans la mono-INH-R ou la TB MDR. Finalement, la prise en charge des patients avec mono-RMP-R n'est pas entièrement standardisée, les recommandations internationales sont différentes et au moment de l'enquête, aucune recommandation n'était disponible en France.

Ce travail visait donc à évaluer l'ampleur de la mono RMP-R en France et à décrire les schémas thérapeutiques reçus par les malades en France entre 2005 et 2010.

Méthodes. Nous avons recensé rétrospectivement les cas de TB mono-RMP-R diagnostiqués entre 2005 et 2010 par le réseau national de laboratoires du Centre national de référence (CNR) des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux. Pour chaque cas, un questionnaire standardisé a été utilisé pour collecter des données démographiques, les facteurs de risque, les caractéristiques de la maladie, le traitement antituberculeux et le devenir du patient au moins un an après le fin du traitement

Pour l'analyse, la durée du traitement a été divisée en 4 catégories. Les quinolones et les aminosides ont été regroupés chacun en une seule catégorie. Seuls les patients qui avaient été traités plus d'un mois par des antituberculeux ont été inclus dans l'analyse sur l'issue du traitement.

Résultats. Au total, 39 cas de TB mono-RMP-R (soit 0.12% des cas de TB à culture positive) ont été recensés par 27 des 300 laboratoires du réseau du CNR entre 2005 et 2010. Parmi tous ces patients, 49% étaient des hommes, l'âge médian était de 43 ans, 18 (46%) étaient nés à

l'étranger, et 19 cas (49%) avaient un antécédent de traitement de leur tuberculose. Quatorze (36%) patients avaient une situation sociale précaire, quatre étaient immunodéprimés. Pour cinq (13%) cas, un contact avec un membre de l'entourage traité pour tuberculose avait été identifié. Neuf (23%) cas étaient co-infectés par le VIH et 9 (23%) déclaraient un alcoolisme chronique. Ces deux dernières caractéristiques étaient significativement plus fréquentes chez les patients ayant déjà été traités (« résistance secondaire »), que chez ceux jamais traités (respectivement 37% vs 10%, p=0,04, 37% vs 10%, p=0,01). Vingt-quatre patients (62%) avaient une TB pulmonaire isolée et 24 (62%) avaient un examen microscopique positif. Ce dernier était significativement plus fréquent chez les patients précédemment traités par rapport aux autres patients (89% vs 35%, P < 0,001).

Les données détaillées sur le traitement et le devenir étaient disponibles pour 30 des 39 patients, 6 patients ayant été perdus de vue (PDV) (dont 2 avant le début du traitement et 4 en cours du traitement) et 3 étaient décédés (dont 2 avant le début du traitement et 1 avant la réception du résultat d'antibiogramme).

Parmi les 30 patients évaluables, 25 (83%) avaient reçus un traitement contenant de la Rifampicine dès le diagnostic de tuberculose et avant réception de l'antibiogramme. Au total, 4 patients (13%) avaient été traités moins de 6 mois (2 décès, 1 PDV et 1 rechute), et 26 (87%) avaient été traités plus 6 mois, dont 13 (44%) de 9 à 12 mois et 11 (37%) plus de 12 mois. La bonne adhérence au traitement antituberculeux a été rapportée chez 20 patients (74%). Après avoir reçu le résultat de l'antibiogramme des antituberculeux de 1ère ligne, 3 patients (2 guéris et 1 décédé après 9 mois de traitement) ont eu aucune modification du régime contenant de la rifampicine. Treize (43%) patients avaient reçu des fluoroquinolones et sans aminoside, 4 (13%) avaient reçu des aminosides et sans fluoroquinolone, et les 8 derniers (26%) avaient reçu des traitements associant fluoroquinolone et aminoside.

Parmi les 30 cas, l'évolution était considérée comme favorable (délai médian de suivi de 18 mois) pour 20 patients et défavorable pour les 10 autres (3 rechutes, 4 PDV et 3 décès). L'évolution était moins favorable pour les patients ayant des antécédents de traitement que les nouveaux patients, mais la différence n'était pas statistiquement significative (p = 0,14).

En conclusion. La TB mono-RMP-R était rare en France entre 2005 et 2010. Sa prise en charge était très hétérogène et le taux de succès thérapeutique faible et peu satisfaisant. Malgré sa rareté, la TB mono-RMP-R devrait être soigneusement gérée en raison de son

impact sur le devenir du patient et du risque de multirésistance secondaire. Des efforts devraient être menés pour obtenir des tests de sensibilité aux antituberculeux de second ligne complets dans un délai court et une standardisation de la prise en charge est nécessaire. Une intervention auprès des cliniciens et des biologistes est souhaitable et l'évaluation de cette intervention par une autre enquête devra être programmée.

Meyssonnier et al. BMC Infectious Diseases 2014, 14:18
http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/18

BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE Open Access

Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005–2010 retrospective cohort analysis

Vanina Meyssonnier[1,2], Thuy Van Bui[1,3], Nicolas Veziris[1,3,4], Vincent Jarlier[1,3,4] and Jérôme Robert[1,3,4,5*]

Abstract

Background: Rifampicin resistance is a risk factor for poor outcome in tuberculosis. Therefore, we sought to describe the characteristics and management of Rifampicin monoresistant (RMR) tuberculosis (TB) in France.

Methods: We conducted a retrospective cohort analysis in 2012 on RMR TB patients diagnosed in France between 2005 and 2010 by using a national laboratory network. A standardized questionnaire was used to collect basic demographic data, region of birth, history of TB, HIV-coinfection, alcohol use, and antituberculosis treatment. Outcome was assessed after at least 18 months of follow-up.

Results: A total of 39 patients with RMR TB were reported (0.12% of all TB cases). Overall, 19 (49%) had a previous history of treatment, 9 (23%) were HIV-coinfected, and 24 (62%) were smear-positive. Patient with secondary RMR were more likely to have alcohol abuse (P = 0.04) and HIV-coinfection (p = 0.04). Treatment outcome could be assessed for 30 patients, the nine others being dead or lost to follow-up. A total of 20 (67%) of the 30 assessed were cured, 3 (10%) died, 3 (10%) relapsed, and 4 (13%) were lost to follow up. Four (13%) received less than 6 months of treatment, 3 did not have any modification of the standardized regimen, 13 (43%) received fluoroquinolones, 4 (13%) aminoglycosides, and 8 (26%) a combination of both.

Conclusions: RMR TB is a rare disease in France, and its management was heterogeneous. The lack of treatment standardization may be a consequence of low expertise and may lead to the unsatisfactory low success rate.

Keywords: Rifampicin, *Mycobacterium tuberculosis*, Monoresistance, Management

Background

The main risk factor for antituberculosis drug resistance is a previous treatment by antituberculosis drugs, and acquired resistance is a direct and almost immediate indicator of tuberculosis (TB) control program performance [1,2]. Acquisition of drug resistance by *M. tuberculosis* is a stepwise process because no single biochemical mechanism leads to cross-resistance amongst first line drugs. Therefore, multidrug resistance, i.e. resistance to at least isoniazid and rifampicin, arises after acquisition of either isoniazid or rifampicin resistance followed by acquisition of resistance to the companion drug. Isoniazid-resistant, rifampicin-susceptible strains are quite common. Indeed, prevalence of isoniazid mono-resistance is around 5% among new TB cases in France and in most Western Europe, and is by far more frequent in previously treated cases [3]. On the opposite, rifampicin mono-resistance (RMR) is very infrequent, and accounts for only a few cases each year in most countries. RMR has been associated with a previous history of TB treatment and HIV-coinfection [4,5]. Both types of mono-resistance represent a first step toward MDR, and therefore should be managed carefully [6]. While the impact of isoniazid mono-resistance on patient's outcome has been re-analyzed recently [7-9], impact of rifampicin mono-resistance, which may be more problematic, is not well described [10]. Noteworthy, the management of patients with RMR TB is not fully standardized. International guidelines offer different options and no clinical trial have been conducted with the most recent drugs. For instance, in 2003, according to the American Thoracic Society, it is recommended to treat RMR TB by a prolonged association of three antituberculosis drugs during nine (isoniazid, pyrazinamide

* Correspondence: jerome.robert0@upmc.fr
[1]Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, U1135, Centre for Immunology and Microbial Infections, team 13, F-75013 Paris, France
[3]INSERM, U1135, Centre for Immunology and Microbial Infections, team 13, F-75013 Paris, France
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© 2014 Meyssonnier et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/2.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

and streptomycin) to twelve (isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol) months. It is also proposed to strengthen these regimens by the addition of a fluoroquinolone for patients with more extensive disease [11]. Although the treatment of RMR TB has not been specifically addressed in the last WHO guidelines, [12], it was specified in the 2008 version that RMR TB should receive a fluoroquinolone in place of rifampicin in association with isoniazid and ethambutol and addition of pyrazinamide during first 2 months for a duration of 12–18 months, with addition of an injectable in patients with extensive disease [13]. Finally, very recently, the IUATLD recommended treating RMR TB similarly as MDR TB [14]. Currently, no recommendations are available in France for RMR TB management.

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

Methods

RMR cases were reported yearly from 2005 to 2010 through a retrospective questionnaire by the national network of all microbiologists from hospital and private laboratories performing culture for mycobacteria and coordinated by the National Reference Center (NRC) [15].

A RMR strain was defined as a strain resistant to rifampicin and susceptible to isoniazid, on the basis of first-line drug susceptibility tests (DST) analysis on solid or liquid media performed by reporting laboratories. For each RMR case reported during the study period, a comprehensive questionnaire was sent for the purpose of the study to the laboratory and the clinician in charge to collect patients and disease characteristics, HIV co-infection, and prior history of treatment with anti-tuberculosis drugs. In addition, microbiological results, antituberculosis drugs regimens, compliance, and outcome (death, lost to follow-up, cure and relapse) were collected. All data were extracted from medical records and no personal identifiers were recorded. Therefore, the study did not require approval by an ethical committee nor by the electronic data protection commission. The molecular analysis of the mechanism of rifampicin resistance has been performed either locally or by the NRC by using the GenoType® MTBDR or MTBDR plus assays (HainLifeScience GmbH, Nehren, Germany) or in home sequencing methods [16]. Because it is a retrospective study, strains were not available for complementary analysis.

Duration of treatment was divided into four categories: < 6 months, 6 to < 9 months, 9 to 12 months and more than 12 months. All quinolones (ofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin, and levofloxacin) were grouped into a single category. All aminoglycosides (amikacin and streptomycin) were also grouped into a single category.

Only those patients treated for more than one month before outcome were included in the outcome analysis. Kaplan-Meier analysis was performed to analyze the cumulative probability of unfavorable outcome, i.e. failure, in new and previously treated patients by using time from TB treatment initiation to the last medical visit. Patients with unknown outcome before the end of the programmed treatment duration, i.e. lost to follow-up, those with relapse, and deceased patients were considered as failure. Therefore, no patient was censored. Categorical variables were compared by using the χ^2 test. *P*-values are two-tailed and $p < 0.05$ was considered statistically significant. Data were analyzed by using Stata 11 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

Results

A total of 49 TB patients with RMR were reported to the network between 2005 and 2010. Among all reported cases, 6 were excluded because of missing data precluding any analysis and 4 because of duplicate declaration. Consequently, 39 cases of RMR tuberculosis were included. By definition, all strains were resistant to rifampicin and susceptible to isoniazid. Results of molecular analysis of rifampicin resistance were available for 21 of the 39 RMR strains. The mutations identified in *rpoB* were Ser531Leu (n = 9), His526Tyr (n = 4), His526Asp (n = 2), Leu533Pro (n = 2) and Asp516Val (n = 1). In addition, 3 strains had non-identified mutations (no hybridization with the wild-type and mutation probes), and therefore were considered as having a mutation not identified by the mutations probes. No additional molecular analysis was performed on the three latter strains. For the 18 remaining strains, molecular analysis was not performed.

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

Among all patients, 20 (51%) had no recognized history of TB treatment, and 19 (49%) reported a prior history of treatment (Table 1). The previous antituberculosis regimens could be fully assessed in only 12 of the 19 previously treated patients. All 12 former patients had received rifampicin-containing regimens, and 8 completed their treatment. Two patients, who were homeless and alcohol addicts, stopped the treatment by their own and went back to hospital because of clinical relapse; the two latter were opposed to any care. Of interest, 10 of the 12 patients reported frequent treatment interruptions.

Table 1 Characteristics of the 39 patients with rifampicin monoresistant tuberculosis reported in France between 2005 and 2010

Characteristic	Total	History of treatment		P value
	N(%)	No N(%)	Yes N(%)	
Total patients	39 (100)	20 (100)	19 (100)	
Male	19 (49)	8 (45)	11 (58)	0.63
Age median [IQR]	43 [29–58]	38.5 [24.5–58]	44 [36–58]	
≥ 40 years old	21 (54)	10 (50)	11 (58)	0.62
Foreign born patients	18 (46)	12 (60)	6 (31)	0.07
If yes, year of arrival in France:				
< 5 years	10	8	2	
5–10 years	4	2	2	
≥ 19 years	3	1	2	
NA	1	1		
Travel ≤ 2 years before diagnosis:				
Yes	10 (26)	7 (35)	3 (16)	0.38
No	25 (64)	11 (55)	14 (74)	
NA	4	2	2	
Social disadvantage	9 (23)	3 (15)	6 (30)	0.12
Collectivity	5 (13)	3 (15)	2 (10)	0.31
History of tuberculosis before diagnosis:	20 (51)	1* (5)	19 (100)	
< 5 years	15		15	
> 20 years	3	1*	2	
NA	2		2	
History of:				
-Incarceration	0	0	0	-
-Intravenous drug user	3 (8)	1 (5)	2 (10.5)	0.40
-Tuberculosis exposure	5 (13)	4 (20)	1 (5)	0.38
-Alcohol use	9 (23)	2 (10)	7 (37)	0.04
-Immunosuppression	4 (10)	3 (15)	1 (5)	0.32
HIV co-infection	9 (23)	2 (10)	7 (37)	0.04
Site of tuberculosis:				
-Pulmonary	24 (61.5)	12 (60)	12 (63)	0.94
-Extra-pulmonary	8 (20.5)	4 (20)	4 (21)	
-Pulmonary and extra-pulmonary	7 (18)	4 (20)	3 (16)	
Smear-positive	24 (62%)	7 (35%)	17 (89%)	<0.001

IQR: inter-quartile range; NA: not available.
*: This patient did not receive any treatment.

Among all cases, 19 (49%) were male, with a median age of 43 years (interquartile range: 29–58), 18 (46%) were born outside of France. Among patients with no history of treatment, 12 (60%) were born outside of France as compared to 6 (31%) among those with prior treatment history ($P = 0.07$).

Fourteen (36%) were living in collectivity or had a precarious social situation. Four had an immune-compromising disease (diabetes, corticosteroid therapy). Of note, 5 (13%) had contacts with relatives (grand-mother, wife, children) treated for TB, including two treated for RMR TB. Genotyping, which confirmed cross-transmission, was performed for only one couple of cases.

HIV co-infection and alcohol addiction were significantly more frequent in previously treated patients (37% and 37%, respectively) than among patients with no history of treatment (10%, $P = 0.04$; and 10%, $P = 0.01$, respectively).

A majority of patients (61.5%) had pulmonary TB, and this proportion was not significantly different according to HIV status. Sputum smear-positive TB was significantly more frequent among previously treated patients than among others (89% vs 35%, $P < 0.001$). All but one, were infected by *Mycobacterium tuberculosis* strains, and the remaining patient was infected by *M. bovis*. Overall, one strain was resistant to ethambutol, and two were resistant to streptomycin. Susceptibility tests results to quinolones and amikacin have been performed at the NRC for 20 (51%) strains, among which 2 were resistant to quinolones (the *M. bovis* strain from a patient with secondary RMR, and one from a patient with primary RMR), and none to amikacin.

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

At the time of TB diagnosis, and before susceptibility tests results, 25 (83%) out of the 30 patients received rifampicin-containing regimens. The five remaining patients did not receive rifampicin because of suspected resistance according to previous treatment history or availability of first line susceptibility tests from other countries or contact. Among them, 3 received a combination of moxifloxacin and aminoglycoside with the three other first line drugs (one receive isoniazid only after availability of susceptibility tests), one moxifloxacin combined to isoniazid and pyrazinamide, and one amikacine along with other first line drugs.

Four (13%) patients received less than 6 months of treatment, including two because of death at three and five months of treatment, and two that stopped their treatment after 3 months and were lost to follow-up, including one which eventually relapsed the following year. For the 26 remaining patients, the duration of treatment spanned from 8 months (n = 2, 7%), 9 to

Table 2 Characteristics of treatment regimens of the 30 rifampicin monoresistant tuberculosis patients included in the outcome analysis by outcome and for those with extrapulmonary tuberculosis

Treatment characteristic	Total patients (n = 30)	Outcome				Extrapulmonary tuberculosis° n = 10
		Recovery (n = 20)	Lost to follow-up (n = 4)	Dead (n = 3)	Relapse (n = 3)	
Total duration of treatment						
< 6 months	4 (13%)		1	2_1	1_1	2
6 to <9 months	2 (7%)	1		1_1		0
9–12 months	13 (44%)	9_2	2		2_1	7
13–24 months	11 (37%)	10_2	1			1
Total FQuinolones (no AG)	13 (43%)	7 (35%)	1 (25%)	3(100%)	2 (66%)	6 (60%)
1–3 months	3		1	3_2		2
4–6 months	1					0
> 6 months	9	7			2_1	4
Total AG (no FQuinolone)	4 (13%)	3 (15%)	1 (25%)	0	0	1 (10%)
1–3 months	3	2	1			1
> 3 months	1	1				0
FQuinolones and AG*	8 (26%)	6 (30%)	1 (25%)	0	1 (33%)	1 (10%)
Duration of AG						
1–3 months	6	5_3			1_1	0
> 3 months	2	1	1			1
Duration of FQuinolones						
1–3 months	2	2_1				1
4–6 months	1		1			0
> 6 months	5	4_1			1_1	0

Numbers in indices indicate the number of HIV co-infected patients for the category, if any.
FQuinolones = any fluoroquinolone, AG = any aminoglycoside.
*Duration of the combination of at least one month.
°: 5 pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and 5 with only extrapulmonary tuberculosis.

12 months (n = 13, 44%) patients, and 11 to 24 months (n = 11, 37%). Overall, good adherence to TB treatment, i.e. no interruption of > 1 week, was reported in 20 (74%) patients.

When susceptibility tests results to first line drugs were available, 3 patients did not have any modification of the rifampicin-containing regimen. Among these three patients, two were considered as cured after 9 months of treatment (two months of standard four-drug regimen and 7 months of rifampicin and isoniazid) with more than 2-year follow-up. The third patient, who had a Kaposi sarcoma related to HIV-coinfection, died after 9 months of standard treatment.

Thirteen (43%) patients received fluoroquinolone-containing regimens without aminoglycoside, 4 (13%) received amikacin-containing regimens without fluoroquinolone, and 8 (26%) received regimens containing both fluoroquinolones and amikacin. Among the 21 patients who received at least one month of fluroquinolone, 15 (71%) received moxifloxacin. Patients with extrapulmonary TB (n = 10), and those with a history of antituberculosis treatment (n = 14) were not more likely to receive fluoroquinolones (70% and 79%, respectively) than patients with only pulmonary TB (n = 20, 70%; P = 1.0) or with no history of antituberculosis treatment (n = 16, 63%; P = 0.34). On the opposite, the 18 with smear-positive TB were more likely to receive fluoroquinolones than the 12 patients with smear-negative TB (89% versus 30%, respectively; P = 0.003).

A total of 20 patients (67% of the patients with follow-up, but 51% of all RMR patients) were considered as cured or completed treatment with clinically favorable outcome at the last registered visit (18 months of median follow-up after onset of TB treatment), including 13 who received fluoroquinolones, 9 who received aminoglycosides, and 19 with a duration of treatment of at least 9 months. Outcome was considered as unfavorable for the other ten (33%) followed patients (3 relapses, 4 lost of follow-up, and 3 deaths). The outcome was less favorable for those with a previous history of treatment (50%) than for new patients (19%) (Figure 1), but the difference was not statistically significant (p = 0.14, log-rank test). No statistically significant difference was observed according to HIV status (data not shown).

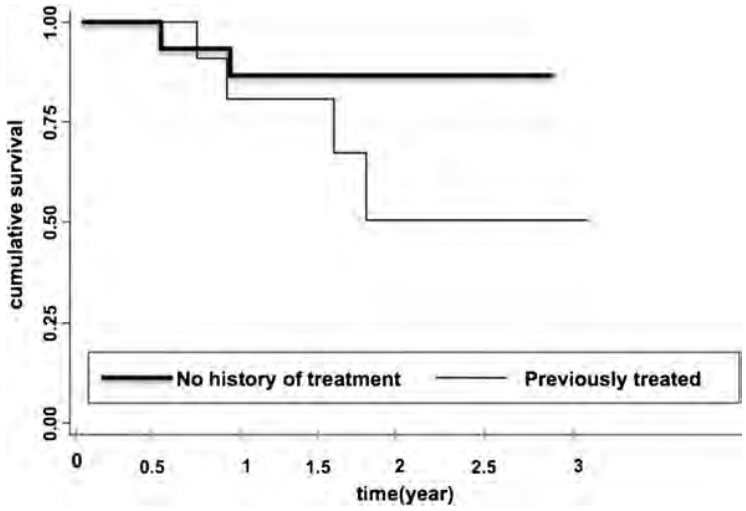


Figure 1 Patients' survival (Kaplan-Meier analysis) according to previous history of treatment.

Patients treated with fluoroquinolones for at least 6 months were slightly more likely to have favorable outcome (11 out of 14 cases, 78%) than others (9 out of 16 cases, 56%) but the difference was not statistically significant (p = 0.20).

Discussion

The impact and the management of RMR TB have not been deeply studied as compared to MDR TB, which is well known to be associated with poor TB outcome [1]. We evaluated the characteristics and the management of RMR TB in France over a 6-year study period. We confirmed that RMR is a rare event (0.12% of all culture-positive cases). We report a high proportion of RMR among new patients. Finally, we showed that RMR TB management was quite heterogeneous in France during the study period, with neither standardized drug regimen nor duration of treatment, and that the outcome was not very satisfactory.

In France, RMR TB is a rare event. The overall observed proportion of 0.12% is similar to those reported in countries with similar epidemiological profile of TB such as Western Europe. In 2010, RMR TB accounted for 0.3%, 0.3%, and 0.1% of primary TB cases, and 1.9%, 0%, and 0.2% of secondary TB cases in Germany, United Kingdom, and Poland, respectively [17]. However, RMR seems to be higher in high incidence countries such as Zambia in 2006 where it reached 1.3% among new cases, and 3.2% among previously treated cases [18]. There is an alarming report from South Africa regarding a rise in RMR TB among HIV-coinfected persons [19]. It has been previously reported that RMR was associated to HIV-coinfection [5,20-23]. Our report and the one from South Africa confirm this association [19]. Indeed, the 23% of HIV-positive patients in the current study contrast with the one reported among all patients in France (10%) and among MDR TB cases reported in 2009 (9%) [5,24]. The reasons for such an association have not been fully clarified. Exposure to RMR sources in health care facilities or at home may explain primary RMR. Cross transmission has been demonstrated in 13% of the cases in the USA, and family exposure is likely or confirmed in two (10%) of the 20 primary cases in our study [4].

Alcohol abuse has been already associated with RMR TB [19]. In the present study, it has been linked to RMR in previously treated cases in univariate analysis. It is likely that it is an indirect measure of unstable social background and bad compliance leading to selection of resistant mutant during treatment [25-27]. Interference with pharmacokinetics of antituberculosis drugs has been suggested but, to date, this has not been confirmed [28].

We report a high heterogeneity in RMR TB management in France. Many reasons may lead to this worrying situation. First, it is a rare disease and therefore, it is difficult to build an expertise for most clinicians. To reinforce this issue, cases were disseminated throughout the French territory, and no single referral team has been identified. Second, guidelines regarding RMR TB available at the time of the study offer many treatment options making standardization more difficult [11-14]. However, the IUATLD guidelines published in 2013 after the completion of our study recommend treating RMR TB similarly as MDR TB [14]. A large proportion of strains were not sent to an expert laboratory for testing against second line drugs making the choice of treatment much more random although very few additional resistance were observed among tested strains. It has

been proven that treatment of RMR TB can be very successful if aminoglycosides and fluoroquinolones are used, along with a prolonged treatment duration [29]. Finally new drugs recently approved to treat MDR TB may improve the outcome. Therefore, we suggest that RMR TB management in France follows the same principles as those currently accepted as good practices for the management of MDR TB [12]. We implemented such a strategy after the dramatic observation of a low success rate in the treatment of MDR TB cases in the 1990s [30,31]. This strategy was focused only on MDR TB but overlooked RMR TB. Laboratories should be aware about the requirement to confirm rifampicin resistance and isoniazid susceptibility, as well as to determine susceptibility to second-line drugs in case of rifampicin resistance. In addition, the treatment standardization by referring to an expert team, as recommended for the management of MDR TB, should improve the RMR TB outcome. Finally, it is likely that the use of rapid molecular evaluation of rifampicin resistance has spread in France since the start of the study in 2005. This should be confirmed and the interest of such test should be re-emphasized [12].

Two (10%) of the 20 strains with *rpoB* mutations had a Leu533Pro genotype that confers a low-level of rifampicin resistance (minimal inhibitory concentration, MIC of 0.5 mg/L) [32]. The peak to serum concentration of rifampicin being close to 10 mg/L, rifampicin could retain some activity against such strains [33]. The recent interest of the moxifloxacin use against strains with low-level of fluoroquinolone resistance reinforces this hypothesis [34]. Consequently, we suggest that MIC determination should be performed for all strains with a Leu533Pro genotype or for strains with mutations with unknown impact on the rifampicin MIC level.

Our study is an observational study with a limited number of cases. Therefore, it is lacking of power to draw definite conclusion regarding the interest of fluoroquinolones or aminoglycosides in place of rifampicin in combination with isoniazid for the treatment of RMR TB as well as the role of characteristics such as HIV co-infection of previous treatment history. The interest fluoroquinolones and aminoglycosides has been reported for MDR TB [27,28,35]. Because the present study is observational, the choice the two latter drugs, or of the duration of the treatment may be linked to variables not fully assessed such as severity of illness or co-morbidities. Consequently, we did not attempt to identify treatment regimens significantly associated with a favorable outcome because of potential biases. Pooling data from different countries and different observational studies will make it easier to evaluate the relative interest of each drug and of the optimal duration of the treatment as it has been recently reported for MDR TB [36].

Conclusion

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

Competing interests

The authors declare no competing interest.

Authors' contributions

VM designed the study, collected and analysed and interpreted the data, and draft the manuscript. TVB participated in the design of the study, data collection and interpretation of data. NV participated in data interpretation and revised the manuscript. VJ participated in data interpretation and revised the manuscript. JR conceived the study, and participated in its design, coordination and in data analysis, data interpretation and draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors are grateful to all microbiologists participating to the national network and to all clinicians that help reviewing the data of their patients.

Author details

[1]Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, U1135, Centre for Immunology and Microbial Infections, team 13, F-75013 Paris, France. [2]Current address of Vanina Meyssonnier: Internal Medicine Department Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris, France. [3]INSERM, U1135, Centre for Immunology and Microbial Infections, team 13, F-75013 Paris, France. [4]APHP, Centre National de Référence de Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux, Bactériologie-Hygiène, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix, F-75013 Paris, France. [5]Bactériologie-Hygiène, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Site Pitié-Salpêtrière, 91 Bd de l'hôpital, 75634 Paris, Cedex 13, France.

Received: 22 July 2013 Accepted: 8 January 2014
Published: 10 January 2014

References

1. World Health Organization: **Global tuberculosis report 2013.** http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
2. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention: **Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **161:**1376–1395.
3. Meyssonnier V, Veziris N, Bastian S, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J: **Increase in primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in younger birth cohorts in France.** *J Infect* 2012, **64:**589–595.
4. Ridzon R, Whitney CG, McKenna MT, Taylor JP, Ashkar SH, Nitta AT, *et al*: **Risk factors for rifampin mono-resistant tuberculosis.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157:**1881–1884.
5. Khuê PM, Truffot-Pernot C, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J: **A 10-year prospective surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in France 1995–2004.** *Eur Respir J* 2007, **30:**937–944.
6. Porco TC, Oh P, Flood JM: **Antituberculosis drug resistance acquired during treatment: an analysis of cases reported in California, 1994–2006.** *Clin Infect Dis* 2013, **56:**761–769.
7. Jacobson KR, Theron D, Victor TC, Streicher EM, Warren RM, Murray MB: **Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province, South Africa.** *Clin Infect Dis* 2011, **53:**369–372.
8. Bang D, Andersen PH, Andersen AB, Thomsen VØ: **Isoniazid-resistant tuberculosis in Denmark: mutations, transmission and treatment outcome.** *J Infect* 2010, **60:**452–457. 10.1016/j.jinf.2010.03.017.
9. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Madhukar P, Burman W, *et al*: **Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous**

treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2009, **6:**e1000150.
10. Singla R, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, Osman MM, Shaikh MA: **Influence of anti-tuberculosis drug resistance on the treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients receiving DOTS in Riyadh, Saudi Arabia.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2002, **6:**585–591.
11. Centers for Disease Control and Prevention: **Treatment of tuberculosis, American thoracic society, CDC, and infectious diseases society of america.** *MMWR* 2003, **52**(RR-11):1–77.
12. **Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update.** WHO/HTM/TB/2011.6.2011: [http://www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/]
13. **Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO. WHO/HTM/TB/2008.402.** http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf.
14. Caminero JA: *Guidelines for the Clinical and Operational Management of drug-resistant Tuberculosis.* Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013. http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/guidelines-for-the-clinical-and-operational-management-of-drug-resistant-tuberculosis.
15. Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Jarlier V: **Multidrug-resistant tuberculosis: eight years of surveillance in France.** *Eur Respir J* 2003, **22:**833–837.
16. Brossier F, Veziris N, Jarlier V, Sougakoff W: **Performance of MTBDR plus for detecting high/low levels of *Mycobacterium tuberculosis*resistance to isoniazid.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2009, **13:**260–265.
17. **Epidemiology of tuberculosis in the EU/EEA in 2010 – monitoring the progress towards tuberculosis elimination.** [http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20124]
18. Mulenga C, Chonde A, Bwalya IC, Kapata N, Kakungu-Simpungwe M, Docx S, *et al*: **Low occurrence of tuberculosis drug resistance among pulmonary tuberculosis patients from an urban setting, with a long-running DOTS program in Zambia.** *Tuberc Res Treat* 2010, **2010:**938178.
19. Mukinda FK, Theron D, Van der Spuy GD, Jacobson KR, Roscher M, Streicher EM, *et al*: **Rise in rifampicin-monoresistant tuberculosis in Western Cape, South Africa.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2012, **16:**196–202.
20. Li J, Munsiff SS, Driver CR, Sackoff J: **Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997–2000.** *Clin Infect Dis* 2005, **41:**83–91.
21. Lutfey M, Della-Latta P, Kapur V, Palumbo LA, Gurner D, Stotzky G, *et al*: **Independent origin of mono-rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis in patients with AIDS.** *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **153:**837–840.
22. Sandman L, Schluger NW, Davidow AL, Bonk S: **Risk factors for rifampin-monoresistant tuberculosis: a case–control study.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159:**468–472.
23. Munsiff SS, Joseph S, Ebrahimzadeh A, Frieden TR: **Rifampin-monoresistant tuberculosis in New York City, 1993–1994.** *Clin Infect Dis* 1997, **25:**1465–1467.
24. Veziris N, Jarlier V, Robert J: **Resistance to anti-tuberculosis drugs in France, 2009–2010.** *Bull Epidemiol Hebdo* 2012, **24-25:**291–293.
25. Horsburgh CR Jr, Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch-Moverman Y, *et al*: **Latent tuberculosis infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada.** *Chest* 2010, **137:**401–409.
26. Hirsch-Moverman Y, Bethel J, Colson PW, Franks J, El-Sadr W: **Predictors of latent tuberculosis infection treatment completion in the United States: an inner city experience.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2010, **14:**1104–1111.
27. Pablos-Méndez A, Knirsch CA, Barr RG, Lerner BH, Frieden TR: **Nonadherence in tuberculosis treatment: predictors and consequences in New York City.** *Am J Med* 1997, **102:**164–170.
28. Srivastava S, Sherman C, Meek C, Leff R, Gumbo T: **Pharmacokinetic mismatch does not lead to emergence of isoniazid- or rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* but to better antimicrobial effect: a new paradigm for antituberculosis drug scheduling.** *Antimicrob Agents Chemother* 2011, **55:**5085–5089.
29. Dramowski A, Morsheimer MM, Jordaan AM, Victor TC, Donald PR, Schaaf HS: **Rifampicin-monoresistant *Mycobacterium tuberculosis* disease among children in Cape Town, South Africa.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2012, **16:**76–81.
30. Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J: **Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case–control study.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160:**587–593.
31. Uffredi M-L, Truffot-Pernot C, Dautzenberg B, Renard M, Jarlier V, Robert J: **An intervention programme for the management of multidrug-resistant tuberculosis in France.** *Int J Antimicrob Agents* 2007, **29:**434–439.
32. Pang Y, Lu J, Wang Y, Song Y, Wang S, Zhao Y: **Study of the rifampin mono-resistance mechanism in *Mycobacterium tuberculosis*.** *Antimicrob Agents Chemother* 2013, **57:**893–900.
33. Peloquin CA, Jaresko GS, Yong CL, Keung AC, Bulpitt AE, Jelliffe RW: **Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide.** *Antimicrob Agents Chemother* 1997, **41:**2670–2679.
34. Poissy J, Aubry A, Fernandez C, Lott M-C, Chauffour A, Jarlier V, *et al*: **Should moxifloxacin be used for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis? An answer from a murine model.** *Antimicrob Agents Chemother* 2010, **54:**4765–4771.
35. Törün T, Tahaoğlu K, Ozmen I, Sevim T, Ataç G, Kir A, *et al*: **The role of surgery and fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2007, **11:**979–985.
36. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, *et al*: **Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients.** *PLoS Med* 2012, **9:**e1001300.

doi:10.1186/1471-2334-14-18
Cite this article as: Meyssonnier *et al.*: Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005–2010 retrospective cohort analysis. *BMC Infectious Diseases* 2014 **14**:18.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- **Convenient online submission**
- **Thorough peer review**
- **No space constraints or color figure charges**
- **Immediate publication on acceptance**
- **Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar**
- **Research which is freely available for redistribution**

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

BioMed Central

TROISIEME PARTIE :

DISCUSSION

Notre travail mené au sein de l'équipe de recherche du laboratoire de Bactériologie-Hygiène de la Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie s'est appuyé sur le réseau des laboratoires de biologie du Centre National de Référence des Mycobactéries (CNR-MyRMA). Ce réseau a été mis en place en 1992 avec pour objectif unique la surveillance des cas de tuberculose à bacilles MDR en France. Il est composé de laboratoires d'analyses de biologie médicale hospitaliers et de laboratoires de ville qui réalisent la culture des mycobactéries en France métropolitaine mais aussi dans les départements d'outre-mer.

Ce réseau avait déjà été utilisé comme outil pour réaliser la surveillance ponctuelle de pathologies autres que la tuberculose à bacilles MDR : tuberculose à *Mycobacterium bovis* (Robert et al. 1999), infections osseuses à *Mycobacterium xenopi* (Decludt et al. 2000) , infections à *Mycobacterium marinum* (Aubry et al. 2002), méningite tuberculeuse (Bui et al. 2013). Nous avons donc bénéficié de cette expérience pour conduire l'ensemble de notre travail de recherche sur un sujet qui avait déjà été initié au sein du CNR-MyRMA (la méningite tuberculeuse) et sur un sujet nouveau (tuberculose mono-RMP-R) mais proche de celui habituellement conduit par le réseau du CNR-MyRMA (tuberculose à bacilles MDR).

Dans le cadre de la surveillance de ces infections rares, il est important de s'assurer de l'exhaustivité (sensibilité) du système de surveillance. Pour cela, nous avons utilisé à chaque fois la méthode de capture-recapture en croisant les données de deux sources, méthode classique en épidémiologie et en avons discuté les avantages et inconvénients. Avant de commencer nos travaux, nous nous sommes efforcés de plus à nous assurer que l'ensemble des laboratoires faisant la culture de mycobactéries en France participait au réseau. Nous avons alors recensé les laboratoires qui adressaient des souches de mycobactéries au laboratoire du CNR-MyRMA et avons contrôlé qu'ils faisaient partie du réseau. Nous avons également croisé la liste des laboratoires participants au réseau en 2009 avec une liste établie par l'AFSSAPS la même année dans le cadre du contrôle externe de la qualité des laboratoires de biologie de France. Nous avons pu identifier 14 nouveaux laboratoires qui ont été inclus dans le réseau pour nos enquêtes. Ces 14 laboratoires avaient diagnostiqués au total 82 cas de tuberculose, soit 1,9% du total des cas de l'année mais aucun cas de tuberculose à bacilles résistants à la rifampicine et aucun cas de tuberculose méningée. La sensibilité du réseau était

donc très satisfaisante. Maintenir ce niveau de participation est toutefois difficile car depuis quelques années, l'activité « mycobactéries » des laboratoires de biologie médicale est très mouvante en raison des regroupements de laboratoires privées et d'une législation parfois difficile à appliquer pour les petits laboratoires.

Surveillance de la méningite tuberculeuse en France

Les résultats de nos 2 études sur la MTB en France ont permis de confirmer que la France faisait partie des pays à faible incidence de MTB pour tous les âges et en particulier chez les jeunes enfants de 5 ans et moins. Ces résultats renforcent la décision récente de suspension de l'obligation vaccinale par le BCG.

Le nombre de cas de MTB à culture positive et son taux d'incidence ont diminué significativement depuis 1990. Cette diminution est très probablement liée à la baisse globale de la tuberculose en France. Toutefois, une telle baisse n'a pas été observée au Royaume-Uni ni aux Etats-Unis. Il y avait même une augmentation de la tuberculose extra-pulmonaire, y compris de la MTB dans ces 2 pays. Ceci souligne les différences de l'épidémiologie de la TB dans les pays développés et impose de mener localement des études spécifiques (Kruijshaar and Abubakar 2009; Peto et al. 2009).

Depuis le début du 21ème siècle, le nombre annuel de MTB chez les jeunes enfants de 5 ans et moins en France reste très faible, au nombre de 0 à 1 cas à culture positive et de 0 à 3 cas possibles. L'incidence totale (cas positifs et cas possibles) de la MTB dans cette période variait entre 0,16 à 0,66 pour 10 millions d'habitants. Ainsi, il est peu probable que l'incidence réelle de la MTB chez les jeunes enfants de 5 ans et moins a dépassé les exigences de l'IUATLD de l'interruption de vaccination par le BCG, soit moins d'un cas par 10 millions d'habitants au cours des cinq années précédentes (Anonyme 1994).

Fait important, nous avons montré que chez les enfants, il n'y avait aucune augmentation de l'incidence de la MTB après les 2 changements de la politique vaccinale par le BCG en 2006

et 2007 en Ile de France, la région considérée comme la plus à risque ou dans le reste du territoire.

Certains points de nos enquêtent sur la MTB méritent d'être améliorés pour les travaux futurs sur ce sujet. En effet, le diagnostic de certitude de la TB du SNC est difficile. Il est estimé que *M. tuberculosis* n'est pas identifié dans 50% à 60% des cas de MTB. Par conséquent, il est probable que quelques cas de TB du SNC n'ont pas été inclus dans nos enquêtes. Les taux d'incidence corrigés de la TB prouvée du SNC donnés dans notre travail doivent être considérés comme une limite inférieure des taux d'incidence "réels". A l'inverse, le choix de se concentrer sur les cas précis (cas prouvés) comme dans notre enquête sur les tendances temporelles de 1990 à 2007 a l'avantage de ne traiter que les «vrais» cas, ce qui est important dans la méthodologie des travaux avec capture-recapture. Les cas à culture négative sont très hétérogènes en raison de l'absence d'une définition standardisée de la MTB. Ces cas possibles ont été inclus dans notre second travail afin de limiter la sous-évaluation du nombre de cas et pour obtenir une borne haute du nombre de cas pour évaluer plus complètement l'incidence de la MTB chez les enfants. Il apparaît évident qu'il est nécessaire d'améliorer le diagnostic de certitude de la MTB et d'en standardiser les critères de diagnostic de suspicion.

Il serait avant tout utile de diffuser les travaux démontrant l'importance du volume du LCR sur la positivité du diagnostic microbiologique de la MTB) (Thwaites, Chau, and Farrar 2004; Principi and Esposito 2012; Kennedy and Fallon 1979). Ensuite, la nécessité d'un test qui permet de diagnostiquer rapidement et avec fiabilité la MTB, en particulier au cours des premières phases, est évidente. En 2003, une méta-analyse dont les auteurs ont inclus 49 études publiées entre 1990 et 2002 a montré que les tests commerciaux basés sur l'amplification des acides nucléiques (TANs) avaient une sensibilité et une spécificité pour le diagnostic de MTB d'environ 56% et 98%, respectivement. Cette méta-analyse a donc raisonnablement conclu que les TANs commerciaux fournissaient des informations précieuses lorsqu'ils sont positifs, mais en raison de manque de sensibilité, un test négatif n'exclut pas de MTB (Pai et al. 2003). Une nouvelle méta-analyse très récente qui avait inclus les études publiées entre 2003 et 2013, en utilisant la culture-positive de *Mycobacterium tuberculosis* dans le LCR comme le gold standard, a estimé que les TANs avaient une sensibilité de 64% et une spécificité de 98 % (Solomons et al. 2014). Dans une grande étude rétrospective sur des

échantillons de prélèvement de TB extra-pulmonaires, un de ces TANs, le test Xpert MTB/RIF a montré une sensibilité encourageante de 85% et une spécificité de 98% pour les échantillons de LCR. L'étude a aussi conclu sur le rôle central de la culture dans le diagnostic microbiologique de la TB extra-pulmonaire Toutefois, la sensibilité du test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic rapide de la maladie, suggère que cela pourrait être un meilleur choix que l'examen microscopique (Tortoli et al. 2012). Selon the US Centers for Disease Control and Prevention and the American Thoracic Society, les TANs améliorent la certitude diagnostique mais ne peuvent pas remplacer l'examen microscopique et la culture (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2009). Ces TANs peuvent accroître la confiance dans le diagnostic clinique en attendant les résultats de la culture. La combinaison des résultats de la microscopie, la culture et d'un TAN associés aux caractéristiques cliniques et à l'imagerie cérébrale permettrait de construire un algorithme pragmatique afin d'améliorer la précision du diagnostic (Solomons et al. 2014). Ce type d'algorithme pourrait être utilisé dans le cadre de la surveillance pour « affiner » le groupe des cas possibles.

Finalement, considérant des difficultés de maitrise de la dépendance et de l'hétérogénéité entre 2 sources dans le cadre des études de capture-recapture, il serait souhaitable d'utiliser une troisième source de données pour l'analyse. Une 3ème source possible pourra être constituée à partir des informations collectées par le programme de médicalisation des systèmes d'information ou par les informations de la caisse nationale d'assurance maladie qui contiennent aussi les informations administratives et médicales des cas de TB.

Monorésistance à la rifampicine en France

Notre travail mené sur la tuberculose mono-résistance à la rifampicine (TB mono-RMP-R) est original car peu de travaux se sont intéressés spécifiquement à ce sujet, une majorité étant ciblés sur la TB à bacilles MDR ou plus récemment sur la TB à bacilles XDR.

Le principal enseignement de ce travail est que le succès thérapeutique de la TB mono-RMP-R peut être amélioré en France. Ceci est probablement la conséquence de plusieurs facteurs. Avant tout, la TB mono-RMP-R est rare en France ; en effet ; elle représente seulement de

0,12% des cas de TB à culture-positive. Cette proportion est proche avec celle observée dans les pays ayant la situation épidémiologique de TB similaire à la France (comme quelques pays de l'Europe occidentale). Cette faible fréquence limite l'acquisition d'une expérience clinique. Ensuite, elle est plus fréquente chez les sujets co-infectés par le VIH (23%), cette proportion étant plus élevée que celle rapportée parmi tous les cas de TB en France (10%) et parmi les cas de MDR TB en 2009 (9%) (Khuê et al. 2007; Veziris, Jarlier, and Robert 2012). La co-infection par le VIH qui n'est pas clairement expliquée complique la prise en charge des malades en raison des nombreuses interactions possibles avec les traitements antiviraux. Finalement, il y avait une hétérogénéité dans la prise charge de ces patients. Ce fait peut être expliqué par l'absence de recommandations claires pour le traitement des TB mono-RMP-R.

Il apparaît donc clairement que la TB mono-RMP-R pose des problèmes thérapeutiques similaires à ceux de la TB MDR. Le fait que récemment, l'IUATLD a recommandé de traiter la TB mono-RMP-R de façon similaire à la MDR TB suggère que les malades atteints de TB mono-RMP-R doivent être pris en charge par les mêmes équipes que celles qui prennent en charge les TB MDR (Caminero 2013). Les laboratoires doivent être conscients de l'importance de confirmer la résistance à la rifampicine et la sensibilité à l'isoniazide, ainsi que déterminer la sensibilité aux médicaments de seconde ligne en cas de résistance à la rifampicine. De plus, il faudra standardiser le traitement de la TB mono-RMP-R en se référant à une équipe d'experts comme cela est le cas pour la prise en charge de la TB MDR.

QUATRIEME PARTIE :

PERSPECTIVES

Les perspectives de travail découlent des travaux que nous avons menés à partir du réseau de laboratoires du CNR-MyRMA.

En ce qui concerne la méningite tuberculeuse, il apparait important de continuer à croiser les données du CNR-MyRMA avec celles de la DO. La surveillance de la méningite tuberculeuse chez les enfants de 5 ans et moins est importante car il est possible selon la modélisation faite par l'InVS qu'il existe une augmentation retardée du nombre de cas. Nous proposons donc, en plus de reconduire un travail identique à celui mené d'affiner les données épidémiologiques sur la méningite tuberculeuse en utilisant d'autres sources d'information comme nous l'avons souligné dans la discussion. L'utilisation d'une troisième voire d'une quatrième source de données pourrait être mené sur deux ou trois années consécutives afin d'estimer la sensibilité de la DO et du réseau du CNR-MyRMA. En faisant l'hypothèse que la sous-déclaration est constante sur la période de surveillance après vaccination, nous pourrions, en appliquant une modélisation identique à celle menée pour l'ensemble des cas de méningite tuberculeuse, estimer plus précisément la tendance temporelle.

En ce qui concerne la tuberculose monorésistante à la rifampicine, il nous semble important de faire un retour des résultats de notre enquête sur le devenir des cas aux différents acteurs de la prise en charge de ces malades. Ceci permettrait une sensibilisation sur les difficultés de traitement de la TB mono-RMP-R. Un recours systématique à des experts du traitement des tuberculoses difficiles à traiter doit être proposé. Dans un second temps, l'évaluation de ces actions de sensibilisation pourra être faite en utilisant une méthode « avant-après ». Pour préparer ce travail, il sera utile d'organiser le recueil systématique et régulier d'information sur les cas de tuberculose mono-RMP-R, que ce soit de leurs caractéristiques, de leur traitement mais aussi de leur devenir après l'arrêt du traitement.

Finalement, il ne faut pas oublier que le réseau des laboratoires du CNR-MyRMA a pour objectif principal la surveillance de la tuberculose à bacilles MDR. La méthodologie de capture-recapture que nous avons employée pour la méningite tuberculeuse en comparant les données de la DO à celles du CNR-MyRMA peut être appliquée pour évaluer la qualité de la

surveillance de la tuberculose à bacilles MDR. En effet, depuis 2007, les données de résistance à l'isoniazide et la rifampicine sont recueillies dans le cadre de la DO. Il existe une sous déclaration notable de ces cas dans la DO (données de l'InVS). En croisant les données de la DO sur les cas de tuberculose MDR avec celles du CNR-MyRMA, il est possible d'évaluer la sensibilité des deux systèmes, mais aussi de comprendre les raisons de la sous-déclaration. Il sera également possible d'évaluer un système de complétion des données de la DO à partir des données du CNR-MyRMA. Ce travail pourra être mené sur un ou deux ans de surveillance et sera grandement facilité par la mise en place d'un registre des tuberculoses MDR.

CINQUIEME PARTIE :

CONCLUSION

La surveillance de la tuberculose reste un objectif important de santé publique même en France qui est un pays à faible incidence de tuberculose. En effet, dans le contexte actuel d'augmentation du nombre de cas de tuberculose à bacilles MDR et de modification de la stratégie vaccinale, il semble important de continuer à collecter des données fiables sur la résistance aux antituberculeux et la méningite tuberculeuse. Nous avons montré qu'un réseau national de laboratoires de biologie est un complément important du système de déclaration obligatoire piloté par l'Institut de Veille Sanitaire. Le réseau du CNR-MyRMA a été utilement détourné de son objectif principal pour répondre à des questions précises de santé publique. Il sera important dans les années à venir de consolider ce réseau en raison des modifications importantes de structures des laboratoires d'analyses médicales en France et d'augmenter les échanges avec la surveillance institutionnelle afin de mieux appréhender les modifications épidémiologiques de cette maladie en France.

BIBLIOGRAPHIE

American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. 2003. "Treatment of Tuberculosis." *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports / Centers for Disease Control* 52 (RR-11): 1–77.

Amstrup, S. C., T L McDonald, and B. F. J. Manly. 2010. *Handbook of Capture-Recapture Analysis*. Princeton University Press.

Anonyme. 1994. "Criteria for Discontinuation of Vaccination Programmes Using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Countries with a Low Prevalence of Tuberculosis. A Statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease." *Tubercle and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 75 (3): 179–80. doi:10.1016/0962-8479(94)90003-5.

Anonyme. 1995a. "Capture-Recapture and Multiple-Record Systems Estimation I: History and Theoretical Development. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting." *American Journal of Epidemiology* 142 (10): 1047–58.

Anonyme. 1995b. "Capture-Recapture and Multiple-Record Systems Estimation II: Applications in Human Diseases. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting." *American Journal of Epidemiology* 142 (10): 1059–68.

Antoine, D, and D Che. 2012. "Les Cas de Tuberculose Déclarés En France En 2010." *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 24-25: 285–87.

Aronson, Naomi E, Mathuram Santosham, George W Comstock, Robin S Howard, Lawrence H Moulton, Everett R Rhoades, and Lee H Harrison. 2004. "Long-Term Efficacy of BCG Vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-Year Follow-up Study." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 291 (17): 2086–91. doi:10.1001/jama.291.17.2086.

Aubry, Alexandra, Olivier Chosidow, Eric Caumes, Jérôme Robert, and Emmanuelle Cambau. 2002. "Sixty-Three Cases of Mycobacterium Marinum Infection: Clinical Features, Treatment, and Antibiotic Susceptibility of Causative Isolates." *Archives of Internal Medicine* 162 (15): 1746–52.

Barreto, Mauricio L., Susan M. Pereira, and Arlan A. Ferreira. 2006. "BCG Vaccine: Efficacy and Indications for Vaccination and Revaccination." *Jornal de Pediatria* 82 (3): s45–s54. doi:10.1590/S0021-75572006000400006.

Berman, S, M A Kibel, P B Fourie, and P M Strebel. 1992. "Childhood Tuberculosis and Tuberculous Meningitis: High Incidence Rates in the Western Cape of South Africa." *Tubercle and Lung Disease: The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 73 (6): 349–55. doi:10.1016/0962-8479(92)90039-M.

Bhigjee, Ahmed Iqbal, Rivashnee Padayachee, Hoosain Paruk, Kumari Devi Hallwirth-Pillay, Suzaan Marais, and Cathy Connoly. 2007. "Diagnosis of Tuberculous Meningitis: Clinical and Laboratory Parameters." *International Journal of Infectious Diseases* 11 (4): 348–54. doi:10.1016/j.ijid.2006.07.007.

Blattner, F R, G Plunkett 3rd, C A Bloch, N T Perna, V Burland, M Riley, J Collado-Vides, et al. 1997. "The Complete Genome Sequence of Escherichia Coli K-12." *Science (New York, N.Y.)* 277 (5331): 1453–62.

Brenner, Hermann. 1995. "Use and Limitations of the Capture-Recapture Method in Disease Monitoring with Two Dependent Sources." *Epidemiology* 6 (1): 42–48. doi:10.2307/3702448.

Brittain, Sarah, and Dankmar Böhning. 2008. “Estimators in Capture–recapture Studies with Two Sources.” *AStA Advances in Statistical Analysis* 93 (1): 23–47. doi:10.1007/s10182-008-0085-y.

Bui, T V, V Meyssonnier, P Y Boelle, D Che, D Antoine, V Jarlier, and J Robert. 2013. “Decrease in the Incidence of Culture-Positive Meningitis and Cerebral Tuberculomas in France from 1990 to 2007.” *Epidemiology and Infection*, September, 1–7. doi:10.1017/S0950268813002276.

Buonsenso, D, D Serranti, and P Valentini. 2010. “Management of Central Nervous System Tuberculosis in Children: Light and Shade.” *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 14 (10): 845–53.

Cailhol, J, D Che, V Jarlier, B Decludt, and J Robert. 2005. “Incidence of Tuberculous Meningitis in France, 2000: A Capture-Recapture Analysis.” *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 9 (7): 803–8.

Caminero, JA. 2013. *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis*. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/guidelines-for-the-clinical-and-operational-management-of-drug-resistant-tuberculosis.

Caminero, JA, Giovanni Sotgiu, Alimuddin Zumla, and Giovanni Battista Migliori. 2010. “Best Drug Treatment for Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis.” *The Lancet Infectious Diseases* 10 (9): 621–29. doi:10.1016/S1473-3099(10)70139-0.

Cathie, I. A. B. 1948. “The Streptomycin Treatment of Tuberculous Meningitis.” *Postgraduate Medical Journal* 24 (273): 351–58.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009. “Updated Guidelines for the Use of Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Tuberculosis.” *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 58 (1): 7–10.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and American Thoracic Society. 2003. “Update: Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society/CDC Recommendations against the Use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis Infection--United States, 2003.” *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 52 (31): 735–39.

Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA). 2013. *Rapport d’activité pour l’année 2012*.

Chakraborty, AK. 2000. “Estimating Mortality from Tuberculosis Meningitis in a Community: Use of Available Epidemiological Parameters in the Indian Context.” *Indian Journal of Tuberculosis* 47 (1): 9–13.

Chao, Anne, P. K. Tsay, Sheng-Hsiang Lin, Wen-Yi Shau, and Day-Yu Chao. 2001. “The Applications of Capture-Recapture Models to Epidemiological Data.” *Statistics in Medicine* 20 (20): 3123–57. doi:10.1002/sim.996.

Chapman, D. G. 1951. *Some Properties of the Hypergeometric Distribution with Applications to Zoological Sample Censuses.* Berkeley,. http://hdl.handle.net/2027/wu.89045844248.

Christensen, Anne-Sophie H, Ase B Andersen, Vibeke Thomsen, Peter H Andersen, and Isik S Johansen. 2011. “Tuberculous Meningitis in Denmark: A Review of 50 Cases.” *BMC Infectious Diseases* 11 (February): 47. doi:10.1186/1471-2334-11-47.

Colditz, G A, C S Berkey, F Mosteller, T F Brewer, M E Wilson, E Burdick, and H V Fineberg. 1995. “The Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination of Newborns and Infants in the Prevention of Tuberculosis: Meta-Analyses of the Published Literature.” *Pediatrics* 96 (1 Pt 1): 29–35.

Cole, S T, R Brosch, J Parkhill, T Garnier, C Churcher, D Harris, S V Gordon, et al. 1998. “Deciphering the Biology of Mycobacterium Tuberculosis from the Complete Genome Sequence.” *Nature* 393 (6685): 537–44. doi:10.1038/31159.

Daikos, G. L., T. Cleary, A. Rodriguez, and M. A. Fischl. 2003. “Multidrug-Resistant Tuberculous Meningitis in Patients with AIDS.” *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*-7 (4): 394–98.

Dautzenberg, B. 1995. “Tuberculose : Prévention, Isolement, Hygiène.” *Médecine et Maladies Infectieuses* 25 (3): 392–401. doi:10.1016/S0399-077X(05)80602-X.

Decludt, B, D Trystram, V Vincent, C Truffot-Pernot, F Boulahbal, J Robert, AH Botherel, C Perronne, and J Grosset. 2000. “Infections À Mycobacterium Xenopi En France.” *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 17: 71–72.

Diel, R., A. Nienhaus, and T. Schaberg. 2005. “Cost-Effectiveness of Isoniazid Chemoprevention in Close Contacts.” *European Respiratory Journal* 26 (3): 465–73. doi:10.1183/09031936.05.00047805.

Dommergues, M.-A., F. de La Rocque, V. Dufour, D. Floret, J. Gaudelus, N. Guérin, F.-V. Le Sage, A. Bocquet, and R. Cohen. 2007. “Enquête Sur Les Effets Secondaires Locaux Du Vaccin Intradermique BCG-SSI® Chez L’enfant de Moins de Six Ans En France.” *Archives de Pédiatrie* 14 (1): 102–8. doi:10.1016/j.arcped.2006.10.005.

Dramowski, A, M M Morsheimer, A M Jordaan, T C Victor, P R Donald, and H S Schaaf. 2012. “Rifampicin-Monoresistant Mycobacterium Tuberculosis Disease among Children in Cape Town, South Africa.” *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 16 (1): 76–81. doi:10.5588/ijtld.11.0360.

Ducomble, T, K Tolksdorf, I Karagiannis, B Hauer, B Brodhun, W Haas, and L Fiebig. 2013. “The Burden of Extrapulmonary and Meningitis Tuberculosis: An Investigation of National Surveillance Data, Germany, 2002 to 2009.” *Euro Surveillance*; pii: 20436.

Ena, Javier, and Victoria Valls. 2005. “Short-Course Therapy with Rifampin plus Isoniazid, Compared with Standard Therapy with Isoniazid, for Latent Tuberculosis Infection: A Meta-Analysis.” *Clinical Infectious Diseases* 40 (5): 670–76. doi:10.1086/427802.

Enarson, D, and A Rouillon. 1994. “The Epidemiological Basis of Tuberculosis Control.” In *Clinical Tuberculosis*, 19–32. London, Chapman & Hall: PDO Davis.

European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. 2009. *Tuberculosis Surveillance in Europe 2007*. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0904_SUR_Tuberculosis_Surveillance_in_Europe.pdf.

Fienberg, Stephen E. 1972. “The Multiple Recapture Census for Closed Populations and Incomplete 2k Contingency Tables.” *Biometrika* 59 (3): 591–603. doi:10.2307/2334810.

Fine, P E. 1995. “Variation in Protection by BCG: Implications of and for Heterologous Immunity.” *Lancet* 346 (8986): 1339–45.

Fonteneau, L, JP Guthmann, M Collet, A Vilain, JB Herbet, and D Lévy-Bruhl. 2010. “Couvertures Vaccinales Chez L’enfant Estimées À Partir Des Certificats de Santé Du 24ème Mois, France, 2004-2007.” *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 31-32: 329–33.

Fonteneau, L, JP Guthmann, and D Lévy-Bruhl. 2010. *Estimations Des Couvertures Vaccinales À 24 Mois À Partir Des Certificats de Santé Du 24e Mois - 2004-2007*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 30p.

Fraisse, P. 2012. “Traitement Des Infections Tuberculeuses Latentes.” *Revue Des Maladies Respiratoires* 29 (4): 579–600. doi:10.1016/j.rmr.2011.07.011.

Frieden, Thomas R, Timothy R Sterling, Sonal S Munsiff, Catherine J Watt, and Christopher Dye. 2003. “Tuberculosis.” *The Lancet* 362 (9387): 887–99. doi:10.1016/S0140-6736(03)14333-4.

Gallay, A, A Nardone, V Vaillant, and J-C Desenclos. 2002. “La Méthode Capture-Recapture Appliquée À L’épidémiologie : Principes, Limites et Applications.” *Revue d’Epidémiologie et de Santé Publique* 50 (2): 219–32.

Gao, X-F., L. Wang, G-J. Liu, J. Wen, X. Sun, Y. Xie, and Y-P. Li. 2006. “Rifampicin plus Pyrazinamide versus Isoniazid for Treating Latent Tuberculosis Infection: A Meta-Analysis [Review Article].” *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 10 (10): 1080–90.

Garg, Ravindra Kumar. 1999. “Tuberculosis of the Central Nervous System.” *Postgraduate Medical Journal* 75 (881): 133–40. doi:10.1136/pgmj.75.881.133.

Georghiu, M. 1996. “Le BCG, Vaccin Contre La Tuberculose : Leçons Du Passé Pour Aujourd’hui.” In *L’aventure de La Vaccination*, Fayard. Penser La Médecine. Paris: A M Moulin. http://books.google.fr/books?id=0FTMlNqoYiwC&pg=PT213&lpg=PT213&dq=Behring+et+Koch++bovo+vaccin&source=bl&ots=CxfZMNsDYc&sig=V-R8NgIzJ7C5FdXyOzJxmJRHw-Q&hl=fr&sa=X&ei=NBFUUa-JLqbT7AatloCoCw&ved=0CC0Q6AEwAA.

Gernez-Rieux, C., and M. Gervois. 1973. “Protection Conférée Par Le BCG Pendant Les Vingt Années Suivant La Vaccination.” *Bulletin of the World Health Organization* 48 (2): 139–54.

Girgis, N I, Z Farid, M E Kilpatrick, Y Sultan, and I A Mikhail. 1991. “Dexamethasone Adjunctive Treatment for Tuberculous Meningitis.” *The Pediatric Infectious Disease Journal* 10 (3): 179–83.

Grosset, J, C Truffot-Pernot, and E Cambau. 2000. “Bacteriology of Tuberculosis.” In *Tuberculosis : A Comprehensive International Approach*, Second, 144:157–85. New York: Lee B. Reichman and Earl S. Hershfield.

Groupe de travail du Conseil supérieur d’hygiène publique de France. 2003. “Prévention et Prise En Charge de La Tuberculose En France.” *Revue Des Maladies Respiratoires* 20 (6): 7S7–7S106.

Guthmann, JP, D Antoine, L Fonteneau, D Lévy - Bruhl, and D Che. 2012. “Impact Épidémiologique de La Suspension de L’obligation Vaccinale Par Le BCG et Mesure de La Couverture Vaccinale.” *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 24-25: 288–91.

Guthmann, JP, F. de La Rocque, M. Boucherat, D. van Cauteren, L. Fonteneau, A. Lécuyer, R. Cohen, and D. Lévy-Bruhl. 2009. “Couverture Vaccinale BCG En Médecine Libérale : Premières Données Chez Le Nourrisson, Sept Mois Après La Levée de L’obligation Vaccinale En France.” *Archives de Pédiatrie* 16 (5): 489–95. doi:10.1016/j.arcped.2009.01.006.

Guthmann, JP, L Fonteneau, and D Lévy-Bruhl. 2010. *Vaccination Par Le BCG Chez Les Enfants Nés Après La Suspension de L’obligation Vaccinale et Suivis Dans Les PMI de France. Couverture Vaccinale, Pratiques Vaccinales et Connaissances de La Politique Vaccinale Par Les Médecins Vaccinateurs. Rapport Final*. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=463.

Guthmann, JP, L. Fonteneau, L. Desplanques, and D. Lévy-Bruhl. 2010. “Couverture Vaccinale BCG Chez Les Enfants Nés Après La Suspension de L’obligation Vaccinale et Suivis Dans Les PMI de France : Enquête Nationale 2009.” *Archives de Pédiatrie* 17 (9): 1281–87. doi:10.1016/j.arcped.2010.05.013.

Harshey, R. M., and T. Ramakrishnan. 1977. “Rate of Ribonucleic Acid Chain Growth in Mycobacterium Tuberculosis H37Rv.” *Journal of Bacteriology* 129 (2): 616–22.

Hook, E B, and R R Regal. 1992. “The Value of Capture-Recapture Methods Even for Apparent Exhaustive Surveys. The Need for Adjustment for Source of Ascertainment Intersection in Attempted Complete Prevalence Studies.” *American Journal of Epidemiology* 135 (9): 1060–67.

Hook, E B, and R R Regal. 1995. “Capture-Recapture Methods in Epidemiology: Methods and Limitations.” *Epidemiologic Reviews* 17 (2): 243–64.

Inserm. 2004. *Tuberculose. Place de La Vaccination Dans L’expertise de La Maladie*. Les Éditions Inserm. Expertises Collectives. Paris.

Kanitz, Elisabeth E., Lauren A. Wu, Cristina Giambi, Raymond A. Strikas, Daniel Levy-Bruhl, Pawel Stefanoff, Jolita Mereckiene, Eva Appelgren, and Fortunato D’Ancona. 2012. “Variation in Adult Vaccination Policies across Europe: An Overview from VENICE Network on Vaccine Recommendations, Funding and Coverage.” *Vaccine* 30 (35): 5222–28. doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.012.

Kasik, J E. 2006. “Central Nervous System Tuberculosis.” In *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*, 5e ed., 215–25. Mc Graw-Hill: David Schlossberg.

Kaufmann, S. 2002. “Protection against Tuberculosis: Cytokines, T Cells, and Macrophages.” *Annals of the Rheumatic Diseases* 61 (Suppl 2): ii54–ii58. doi:10.1136/ard.61.suppl_2.ii54.

Kennedy, D H, and R J Fallon. 1979. “Tuberculous Meningitis.” *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 241 (3): 264–68.

Khuê, P M, C Truffot-Pernot, J Texier-Maugein, V Jarlier, and J Robert. 2007. “A 10-Year Prospective Surveillance of Mycobacterium Tuberculosis Drug Resistance in France 1995-2004.” *The European Respiratory Journal* 30 (5): 937–44. doi:10.1183/09031936.00037207.

Komolafe, Morenikeji A., Taofiki A. Sunmonu, and Olufunmi A. Esan. 2008. “Tuberculous Meningitis Presenting with Unusual Clinical Features in Nigerians: Two Case Reports.” *Cases Journal* 1 (1): 180. doi:10.1186/1757-1626-1-180.

Kruijshaar, M E, and I Abubakar. 2009. “Increase in Extrapulmonary Tuberculosis in England and Wales 1999-2006.” *Thorax* 64 (12): 1090–95. doi:10.1136/thx.2009.118133.

Kumar, R, N Kohli, H Thavnani, A Kumar, and B Sharma. 1996. “Value of CT Scan in the Diagnosis of Meningitis.” *Indian Pediatrics* 33 (6): 465–68.

Lotte, A, G Burghard, R Petitjean, S Perdrizet, J Cooreman, F Lert, M Bempp, and F Pierau. 1988. “Reduction in the Risk of Tuberculous Meningitis in Children in France. Impact of BCG Vaccination.” *Bulletin of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 63 (4): 52–56.

Manabe, Y C, and A M Dannenberg. 2006. “Pathophysiology: Basic Aspects.” In *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*, 5e ed., 18–51. Mc Graw-Hill: David Schlossberg.

Marx, Grace E., and Edward D. Chan. 2011. “Tuberculous Meningitis: Diagnosis and Treatment Overview.” *Tuberculosis Research and Treatment* 2011: 798764. doi:10.1155/2011/798764.

Mastro, T D, D Kitayaporn, B G Weniger, S Vanichseni, V Laosunthorn, T Uneklabh, C Uneklabh, K Choopanya, and K Limpakarnjanarat. 1994. “Estimating the Number of HIV-Infected Injection Drug Users in Bangkok: A Capture--Recapture Method.” *American Journal of Public Health* 84 (7): 1094–99.

Ministère des Affaires sociales et de la Santé. 2014. “Calendrier Des Vaccinations et Recommandations Vaccinales 2014.” http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf.

Nardell, EA, and WF Piessens. 2000. “Transmission of Tuberculosis.” In *Tuberculosis : A Comprehensive International Approach*, Second, 215–40. 144. New York: Lee B. Reichman and Earl S. Hershfield.

Pai, Madhukar, Laura L Flores, Nitika Pai, Alan Hubbard, Lee W Riley, and John M Colford Jr. 2003. “Diagnostic Accuracy of Nucleic Acid Amplification Tests for Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *The Lancet Infectious Diseases* 3 (10): 633–43. doi:10.1016/S1473-3099(03)00772-2.

Pasticci, Maria Bruna, Maurizio Paciaroni, Piero Floridi, Enisia Cecchini, and Franco Baldelli. 2013. “Stroke in a Patient with Tuberculous Meningitis and HIV Infection.” *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 5 (1): e2013017. doi:10.4084/mjhid.2013.

Pereira, Susan M, Mauricio L Barreto, Daniel Pilger, Alvaro A Cruz, Clemax Sant’Anna, Miguel A Hijjar, Maria Y Ichihara, Andreia C Santos, Bernd Genser, and Laura C Rodrigues. 2012. “Effectiveness and Cost-Effectiveness of First BCG Vaccination against Tuberculosis in School-Age Children without Previous Tuberculin Test (BCG-REVAC Trial): A Cluster-Randomised Trial.” *The Lancet Infectious Diseases* 12 (4): 300–306. doi:10.1016/S1473-3099(11)70285-7.

Pereira, Susan M, Odimariles Maria Souza Dantas, Ricardo Ximenes, and Mauricio L Barreto. 2007. “BCG vaccine against tuberculosis: its protective effect and vaccination policies.” *Revista de saúde pública* 41 Suppl 1 (September): 59–66.

Peto, Heather M, Robert H Pratt, Theresa A Harrington, Philip A LoBue, and Lori R Armstrong. 2009. “Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis in the United States, 1993-2006.” *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 49 (9): 1350–57. doi:10.1086/605559.

Phypers, M, T Harris, and C Power. 2006. “CNS Tuberculosis: A Longitudinal Analysis of Epidemiological and Clinical Features.” *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 10 (1): 99–103.

Prasad, K, and M B Singh. 2008. “Corticosteroids for Managing Tuberculous Meningitis.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1: CD002244. doi:10.1002/14651858.CD002244.pub3.

Principi, Nicola, and Susanna Esposito. 2012. “Diagnosis and Therapy of Tuberculous Meningitis in Children.” *Tuberculosis* 92 (5): 377–83. doi:10.1016/j.tube.2012.05.011.

Ridzon, R, C G Whitney, M T McKenna, J P Taylor, S H Ashkar, A T Nitta, S M Harvey, et al. 1998. “Risk Factors for Rifampin Mono-Resistant Tuberculosis.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 157 (6 Pt 1): 1881–84.

Robert, J., F. Boulahbal, D. Trystram, C. Truffot-Pernot, A. C. de Benoist, V. Vincent, V. Jarlier, and J. Grosset. 1999. “A National Survey of Human Mycobacterium Bovis Infection in France. Network of Microbiology Laboratories in France.” *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 3 (8): 711–14.

Rock, R. Bryan, Michael Olin, Cristina A. Baker, Thomas W. Molitor, and Phillip K. Peterson. 2008. “Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects.” *Clinical Microbiology Reviews* 21 (2): 243–61. doi:10.1128/CMR.00042-07.

Rodrigues, Laura C., Vinod K. Diwan, and Jeremy G. Wheeler. 1993. “Protective Effect of BCG against Tuberculous Meningitis and Miliary Tuberculosis: A Meta-Analysis.” *International Journal of Epidemiology* 22 (6): 1154–58. doi:10.1093/ije/22.6.1154.

Romanus, V. 2006. “Selective BCG Vaccination in a Country with Low Incidence of Tuberculosis.” *Euro Surveillance* 11 (3): 14–17.

Romanus, V, A Svensson, and H O Hallander. 1992. “The Impact of Changing BCG Coverage on Tuberculosis Incidence in Swedish-Born Children between 1969 and 1989.” *Tubercle and Lung Disease* 73 (3): 150–61. doi:10.1016/0962-8479(92)90149-E.

Rossignol, L., J.-P. Guthmann, S. Kernéis, I. Aubin-Auger, A. Lasserre, P. Chauvin, C. Pelat, T. Hanslik, D. Lévy-Bruhl, and T. Blanchon. 2011. “Barriers to Implementation of the New Targeted BCG Vaccination in France: A Cross Sectional Study.” *Vaccine* 29 (32): 5232–37. doi:10.1016/j.vaccine.2011.05.020.

Sandgren, A, V Hollo, and M J van der Werf. 2013. “Extrapulmonary Tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011.” *Euro Surveillance* 18 (12); pii: 20431.

Sandman, Laurie, Neil W. Schluger, Amy L. Davidow, and Stanley Bonk. 1999. “Risk Factors for Rifampin-Monoresistant Tuberculosis: A Case-Control Study.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159 (2): 468–72. doi:10.1164/ajrccm.159.2.9805097.

Schnabel, Zoe Emily. 1938. “The Estimation of Total Fish Population of a Lake.” *The American Mathematical Monthly* 45 (6): 348–52. doi:10.2307/2304025.

Schoeman, J F, L E Van Zyl, J A Laubscher, and P R Donald. 1997. “Effect of Corticosteroids on Intracranial Pressure, Computed Tomographic Findings, and Clinical Outcome in Young Children with Tuberculous Meningitis.” *Pediatrics* 99 (2): 226–31.

Schwoebel, V, B Hubert, and J Grosset. 1994. “Tuberculous Meningitis in France in 1990: Characteristics and Impact of BCG Vaccination.” *Tubercle and Lung Disease* 75 (1): 44–48. doi:10.1016/0962-8479(94)90101-5.

Sekar, C. Chandra, and W. Edwards Deming. 1949. “On a Method of Estimating Birth and Death Rates and the Extent of Registration.” *Journal of the American Statistical Association* 44 (245): 101–15. doi:10.2307/2280353.

Smieja, Marek, Catherine Marchetti, Deborah Cook, and Fiona M Smaill. 1996. “Isoniazid for Preventing Tuberculosis in Non-HIV Infected Persons.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001363/abstract.

Société de pneumologie de langue française. 2004. “Recommandations de La Société de Pneumologie de Langue Française Sur La Prise En Charge de La Tuberculose En France.” *Revue Des Maladies Respiratoires* 21 (3): 3S5–3S11.

Société française d’hygiène hospitalière. 2013. “Prévention de La Transmission Croisée Par Voie Respiratoire : Air Ou Gouttelettes” XX (1). http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes/SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes_2013.pdf.

Solomons, Regan S., Sabine L. van Elsland, Douwe H. Visser, Kim G. P. Hoek, Ben J. Marais, Johan F. Schoeman, and Anne M. van Furth. 2014. “Commercial Nucleic Acid Amplification Tests in Tuberculous Meningitis—a Meta-Analysis.” *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. Accessed February 11. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.002.

Starke, J R. 1999. “Tuberculosis of the Central Nervous System in Children.” *Seminars in Pediatric Neurology* 6 (4): 318–31.

Sterne, J A, L C Rodrigues, and I N Guedes. 1998. “Does the Efficacy of BCG Decline with Time since Vaccination?” *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*-2 (3): 200–207.

Thwaites, Guy E., Nguyen Duc Bang, Nguyen Huy Dung, Hoang Thi Quy, Do Thi Tuong Oanh, Nguyen Thi Cam Thoa, Nguyen Quang Hien, et al. 2004. “Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults.” *New England Journal of Medicine* 351 (17): 1741–51. doi:10.1056/NEJMoa040573.

Thwaites, Guy E., T. T. H. Chau, N. T. H. Mai, F. Drobniewski, K. McAdam, and J. Farrar. 2000. “Tuberculous Meningitis.” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 68 (3): 289–99. doi:10.1136/jnnp.68.3.289.

Thwaites, Guy E., Tran Thi Hong Chau, and Jeremy J. Farrar. 2004. “Improving the Bacteriological Diagnosis of Tuberculous Meningitis.” *Journal of Clinical Microbiology* 42 (1): 378–79. doi:10.1128/JCM.42.1.378-379.2004.

Thwaites, Guy E., Martin Fisher, Cheryl Hemingway, Geoff Scott, Tom Solomon, and John Innes. 2009. “British Infection Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis of the Central Nervous System in Adults and Children.” *Journal of Infection* 59 (3): 167–87. doi:10.1016/j.jinf.2009.06.011.

Thwaites, Guy E., and Tran Tinh Hien. 2005. “Tuberculous Meningitis: Many Questions, Too Few Answers.” *The Lancet Neurology* 4 (3): 160–70. doi:10.1016/S1474-4422(05)01013-6.

Timothée, V. 2012. “Les Méthodes de Capture Pour Évaluer Les Systèmes de Surveillance Des Maladies Animales”. Thèse de l’Université Paris XI.

Tortoli, Enrico, Cristina Russo, Claudio Piersimoni, Ester Mazzola, Paola Dal Monte, Michela Pascarella, Emanuele Borroni, et al. 2012. “Clinical Validation of Xpert MTB/RIF for the Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis.” *European Respiratory Journal* 40 (2): 442–47. doi:10.1183/09031936.00176311.

Truffot-Pernot, C, A-C De Benoist, V Schwoebel, D Trystram, J Grosset, and J Robert. 1998. “Surveillance Active de La Méningite Tuberculeuse En France En 1995.” *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 12 : 49–50.

Tuberculosis Prevention Trial, Madras. 1979. “Trial of BCG Vaccines in South India for Tuberculosis Prevention: First Report.” *Bulletin of the World Health Organization* 57 (5): 819–27.

Van Hest, N. A. H., A. D. Grant, F. Smit, A. Story, and J. H. Richardus. 2008. “Estimating Infectious Diseases Incidence: Validity of Capture-Recapture Analysis and Truncated Models for Incomplete Count Data.” *Epidemiology and Infection* 136 (1): 14–22. doi:10.1017/S0950268807008254.

Van Hest, R. 2007. "Capture-Recapture Methods in Surveillance of Tuberculosis and Other Infectious Diseases" . Thesis Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam.

Van Well, Gijs T. J., Berbe F. Paes, Caroline B. Terwee, Priscilla Springer, John J. Roord, Peter R. Donald, A. Marceline van Furth, and Johan F. Schoeman. 2009. “Twenty Years of Pediatric Tuberculous Meningitis: A Retrospective Cohort Study in the Western Cape of South Africa.” *Pediatrics* 123 (1): e1–8.

Velayati, Ali Akbar, Parissa Farnia, Mohadese Mozafari, Maryam Fatemeh Sheikholeslami, Mona Afraei Karahrudi, Payam Tabarsi, and Sven Hoffner. 2014. “High Prevelance of Rifampin-Monoresistant Tuberculosis: A Retrospective Analysis among Iranian Pulmonary Tuberculosis Patients.” *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 90 (1): 99–105. doi:10.4269/ajtmh.13-0057.

Veziris N, Jarlier V, and Robert J. 2012. “Resistance to Anti-Tuberculosis Drugs in France, 2009–2010.” *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 24-25: 291–93.

Villarino, M E, R Ridzon, P C Weismuller, M Elcock, R M Maxwell, J Meador, P J Smith, M L Carson, and L J Geiter. 1997. “Rifampin Preventive Therapy for Tuberculosis Infection: Experience with 157 Adolescents.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 155 (5): 1735–38.

Walker, V, G Selby, and I Wacogne. 2006. “Does Neonatal BCG Vaccination Protect against Tuberculous Meningitis?” *Archives of Disease in Childhood* 91 (9): 789–91. doi:10.1136/adc.2006.098459.

Wasz-Hockert, O, H Genz, H Landmann, and H Ocklitz. 1988. “The Effects of Systematic BCG Vaccination of Newborns on the Incidence of Postprimary Tuberculosis Meningitis in Childhood.” *Bulletin of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 63 (4): 49–51.

WHO. 2008. “Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Emergency Update 2008.” http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf.

WHO. 2012. “Global Tuberculosis Report 2012.” http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf.

WHO. 2013. “Global Tuberculosis Report 2013.” http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1.

Wittes, J T. 1972. “331. Note: On the Bias and Estimated Variance of Chapman’s Two-Sample Capture-Recapture Population Estimate.” *Biometrics* 28 (2): 592–97. doi:10.2307/2556173.

Wittes, J T. 1974. “Applications of a Multinomial Capture-Recapture Model to Epidemiological Data.” *Journal of the American Statistical Association* 69 (345): 93–97. doi:10.2307/2285505.

Wittes, J T, T Colton, and V W Sidel. 1974. “Capture-Recapture Methods for Assessing the Completeness of Case Ascertainment When Using Multiple Information Sources.” *Journal of Chronic Diseases* 27 (1): 25–36.

Wittes, J T, and V W Sidel. 1968. “A Generalization of the Simple Capture-Recapture Model with Applications to Epidemiological Research.” *Journal of Chronic Diseases* 21 (5): 287–301. doi:10.1016/0021-9681(68)90038-6.

Yaramiş, A, F Gurkan, M Elevli, M Söker, K Haspolat, G Kirbaş, and M A Taş. 1998. “Central Nervous System Tuberculosis in Children: A Review of 214 Cases.” *Pediatrics* 102 (5): E49.

Yasuda, Takasumi, Tadanori Tomita, David G McLone, and Mark Donovan. 2002. “Measurement of Cerebrospinal Fluid Output through External Ventricular Drainage in One Hundred Infants and Children: Correlation with Cerebrospinal Fluid Production.” *Pediatric Neurosurgery* 36 (1): 22–28.

ANNEXES

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	**Si notification par un biologiste**
Nom :	**Nom du clinicien :**
Hôpital/service :	
Adresse :	Hôpital/service :
Téléphone :	Adresse :
Télécopie :	Téléphone :
Signature :	Télécopie :

Maladie à déclaration obligatoire

cerfa

Tuberculose

N° 13351*02

Important : Cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. **Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie…)** au médecin de l'ARS avant même l'envoi de cette fiche.

Critères de notification : ***cochez une des cases***

☐ **Tuberculose maladie**

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

☐ **Infection tuberculeuse (primo-infection) chez un enfant de moins de 15 ans :**

IDR à 5U positive sans signes cliniques ni paracliniques (induration >15 mm si BCG ou >10 mm sans BCG ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans).

Initiale du nom : ☐ Prénom : .....

Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐

Date de la notification : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐

Code postal du domicile du patient : ☐☐☐☐☐

Nationalité : ..... Pays de naissance : .....

Si né(e) à l'étranger, année d'arrivée en France : ☐☐☐☐

Enfant de moins de 15 ans :

Pays de naissance des parents : père : ..... mère : .....

Antécédents familiaux (parents, fratrie) de tuberculose maladie ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Profession à caractère sanitaire ou social : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Si oui, préciser : ☐ établissement de santé ☐ en contact avec des enfants <15 ans ☐ autre

Résidence en collectivité : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Si oui, préciser : ☐ établissement d'hébergement pour personnes âgées ☐ établissement pénitentiaire

☐ centre d'hébergement collectif (foyer social, de travailleurs...) ☐ autre, préciser : .....

Sans domicile fixe : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Contexte du diagnostic : ☐ recours spontané au système de soins ☐ enquête autour d'un cas ☐ dépistage

☐ autre, préciser : .....

Date de mise en route du traitement : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐

Si refus de traitement, date du diagnostic : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐

Si diagnostic post-mortem, date du décès : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐

☐ Décès directement lié à la tuberculose ☐ Décès non directement lié à la tuberculose ☐ Lien entre décès et tuberculose inconnu

---

Antécédents :

Vaccination BCG chez les enfants <15 ans : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Date de la vaccination (si plusieurs vaccinations, date de la 1re) : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐

Si statut vaccinal douteux : présence d'une cicatrice vaccinale : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Antécédents de tuberculose maladie traitée par antituberculeux : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Si oui, année du dernier traitement : ☐☐☐☐

A compléter uniquement pour la tuberculose maladie :

Localisation(s) de la tuberculose *(si plusieurs localisations, cocher toutes les cases correspondantes)* **:**

☐ pulmonaire ☐ neuroméningée ☐ génito-urinaire
☐ pleurale ☐ ganglionnaire extrathoracique ☐ miliaire (micronodules radiographiques diffus, dissémination hématogène)
☐ ganglionnaire intrathoracique ☐ ostéo-articulaire ☐ autre, préciser : .....

Traitement immunosuppresseur : ☐ oui ☐ non

Si oui, lequel (corticoïdes, anti-TNF...) : .....

Bactériologie :

Prélèvements respiratoires : *(expectoration, tubage gastrique, lavage broncho-alvéolaire, aspiration bronchique)*

Examen microscopique (BAAR) :	☐ positif	☐ négatif	☐ inconnu	☐ non fait
Culture :	☐ positive	☐ négative	☐ en cours	☐ non faite

Prélèvements d'autres origines :

Examen microscopique (BAAR) :	☐ positif	☐ négatif	☐ inconnu	☐ non fait
Culture :	☐ positive	☐ négative	☐ en cours	☐ non faite

Antibiogramme en début de traitement :

Résistance à l'Isoniazide : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu Résistance à la Rifampicine : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

---

Une fiche sur l'issue du traitement vous sera envoyée par l'ARS et sera à remplir dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic pour tous les cas déclarés de tuberculose maladie.

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

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

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

Maladie à déclaration obligatoire

Tuberculose

cerfa N° 13351*02

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

Initiale du nom : ☐ Prénom : .....

Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐

Date de la notification : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐

Code postal du domicile du patient : ☐☐☐☐☐

Date de mise en route du traitement : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐

Si refus de traitement, date du diagnostic : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐

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

Culture en début de traitement : ..... ☐ positive ☐ négative ☐ non faite

☐ 1 **Traitement achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement**
Date de fin de traitement : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐

Traitement achevé : le patient est considéré comme guéri par le médecin et a pris au moins 80 % de la dose totale prescrite du traitement

Si culture positive en début de traitement, négativation de la culture en cours de traitement : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

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

☐ 2 Le patient est décédé pendant le traitement :
- ☐ décès directement lié à la tuberculose
- ☐ décès non directement lié à la tuberculose
- ☐ lien inconnu entre décès et tuberculose

☐ 3 Le traitement a été arrêté et non repris car :
- ☐ diagnostic de tuberculose non retenu
- ☐ autre raison, préciser : .....

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

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

☐ 5 Le patient a été transféré (autre médecin, autre établissement ou structure de soins, ou autre pays)

Dans ce cas, indiquer les coordonnées :

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

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

☐ 7 Sans information

MENINGITES TUBERCULEUSES EN FRANCE EN 2007

Initiale nom : Prénom : Date de naissance : Sexe :

Nationalité : Pays de naissance : Date d'arrivée en France :

Si enfant ≤ 5 ans : Nationalité parents : Père :……. Mère…….

Date d'hospitalisation : Médecin déclarant :

Facteurs de risque

Séjour à l'étranger ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si oui, préciser :
Dates :
Pays :
Durée :
Conditions (famille, tourisme…) :

Facteurs favorisants

Parents ou entourage traités pour tuberculose	☐ oui	☐ non	☐ inconnu
Antécédents personnels de tuberculose	☐ oui	☐ non	☐ inconnu
Séropositivité VIH	☐ oui	☐ non	☐ non cherchée
Immunodépression autre (corticothérapie, dénutrition…)	☐ oui	☐ non	☐ inconnu

Si oui à une des questions, détailler si possible:

Vie en collectivité : ☐oui ☐non ☐inconnu

Si oui, préciser le type : ☐ crèche ☐école ☐ assistante maternelle ☐ foyer ☐ autre

Conditions socio-économiques: ☐ Normales ☐ Précarité ☐ Inconnues

Statut vaccinal

Vaccination par BCG : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Si oui, date :
technique : ☐ IDR ☐ Multipuncture ☐ Scarification ☐ Inconnu

	Date :	Technique : IDR, bague, scarification
1er BCG		
2ème BCG		

Si non vacciné, savez-vous pourquoi ?

Contrôle tuberculinique : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Si oui, préciser :	date	Technique : IDR, bague, scarification	Résultats en mm ou en croix, phlycténulaire ou non	Revaccination, si oui, date et technique
Premier contrôle				
Dernier contrôle				
Au moment du diagnostic				

Si enfant ≤ 5 ans : dépistage autour de l'enfant

Un dépistage dans l'entourage de l'enfant a-t-il été effectué ? ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si oui, un contaminant probable a-t-il été trouvé ? ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si oui, de quel type de contact s'agit-il (famille, amis, nourrice…) :……..
Quels sont les résultats des examens bactériologiques le(s) concernant?.....

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène (Pr Vincent Jarlier) - Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière
47-83 bd de l'Hôpital – 75651 Paris cedex 13
tél. : 01.42.16.20.86 – télécopie : 01.42.16.20.72 - email : jerome.robert@psl.aphp.fr



Critères diagnostiques

Clinique : ☐ Fièvre (>37°5c) ou T°<36°c

Symptôme neurologique : ☐ vomissements ☐ déficit focal/sensoriel ☐ confusion/trouble de conscience ☐ convulsions

Imagerie cérébrale (scanner/IRM) : ☐Réalisée ☐Non réalisée ☐inconnu

Si réalisée, résultats : ☐ Hydrocéphalie ☐ Œdème cérébral ☐ renforcement méningé basal ☐ Image évoquant un tuberculome

Caractéristiques du LCR :
Cytologie :
Protéinorachie : Glycorachie (et glycémie) :

Microbiologie du LCR :
Examen microscopique direct
- ☐ Positif
- ☐ Négatif

☐ PCR positive
si PCR positive, identification espèce
……

☐ Culture positive
si culture positive, date :
……

Antibiogramme ☐ Réalisé ☐ Non réalisé ☐ inconnu
si réalisé, résultats :

Autres localisations tuberculeuses ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si oui, compléter le tableau en cochant les cases correspondantes:

Localisation	Examen direct positif	Culture positive	PCR positive	Non prouvé bactériologiquement
pulmonaire				
pleurale				
ganglionnaire				
péritonéale				
urinaire				
génitale				
ostéo-articulaire				
Autre (préciser)				

Amélioration sous traitement antituberculeux ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Autre diagnostic évoqué ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si oui, précisez : ……..

Traitement

Séjour en réanimation : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
si oui durée ……

Décès pendant l'hospitalisation :……

Devenir à la sortie (domicile, centre rééducation…) :……

Suivi

Traitement complété ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Durée totale traitement :…….

Evolution à >1 an du début du traitement
☐ Séquelles, si oui lesquelles…… ☐ Décès ☐ Guérison sans séquelles ☐ Rechute (préciser localisations) ……

Remarques éventuelles : (*vous pouvez également joindre le CRH si vous le souhaitez*)

Le CNR vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire.
Responsable CNR de l'enquête : Dr Jérôme ROBERT
Correspondant InVS : Dr Didier CHE

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène (Pr Vincent Jarlier) - Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière
47-83 bd de l'Hôpital – 75651 Paris cedex 13
tél. : 01.42.16.20.86 – télécopie : 01.42.16.20.72 - email : jerome.robert@psl.aphp.fr



MENINGITES TUBERCULEUSES DE L'ENFANT DE MOINS DE 6 ANS EN FRANCE ENTRE 2000 ET 2011

Initiale nom : Prénom : Date de naissance : Sexe :

Nationalité : Pays de naissance : Date d'arrivée en France :

Date d'hospitalisation : Médecin déclarant :

Facteurs de risque

Nationalité parents : Père :……. Mère…….

Séjour à l'étranger ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si oui, préciser :
Dates :
Pays :
Durée :
Conditions (famille, tourisme…) :

Facteurs favorisants

Parents ou entourage traités pour tuberculose	☐ oui	☐ non	☐ inconnu
Antécédents personnels de tuberculose	☐ oui	☐ non	☐ inconnu
Séropositivité VIH	☐ oui	☐ non	☐ non cherchée
Immunodépression autre (corticothérapie, dénutrition…)	☐ oui	☐ non	☐ inconnu

Si oui à une des questions, détailler si possible:

Vie en collectivité : ☐oui ☐non ☐inconnu

Si oui, préciser le type : ☐ crèche ☐école ☐ assistante maternelle ☐ foyer ☐ autre

Conditions socio-économiques: ☐ Normales ☐ Précarité ☐ Inconnues

Statut vaccinal

Vaccination par BCG : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Si oui, date :
technique : ☐ IDR ☐ Multipuncture ☐ Scarification ☐ Inconnu

	Date :	Technique : IDR, bague, scarification
1er BCG		
2ème BCG		

Si non vacciné, savez-vous pourquoi ?

Contrôle tuberculinique : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Si oui, préciser :	date	Technique : IDR, bague, scarification	Résultats en mm ou en croix, phlycténulaire ou non	Revaccination, si oui, date et technique
Premier contrôle				
Dernier contrôle				
Au moment du diagnostic				

Dépistage autour de l'enfant

Un dépistage dans l'entourage de l'enfant a-t-il été effectué ? ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si oui, un contaminant probable a-t-il été trouvé ? ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si oui, de quel type de contact s'agit-il (famille, amis, nourrice…) :……..
Quels sont les résultats des examens bactériologiques le(s) concernant?.....

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène (Pr Vincent Jarlier) - Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière
47-83 bd de l'Hôpital – 75651 Paris cedex 13
tél. : 01.42.16.20.86 – télécopie : 01.42.16.20.72 - email : jerome.robert@psl.aphp.fr



Critères diagnostiques

Clinique : ☐ Fièvre (>37°5c) ou T°<36°c

Symptôme neurologique : ☐ vomissements ☐ déficit focal/sensoriel ☐ confusion/trouble de conscience ☐ convulsions

Imagerie cérébrale (scanner/IRM) : ☐Réalisée ☐Non réalisée ☐inconnu

Si réalisée, résultats : ☐ Hydrocéphalie ☐ Œdème cérébral ☐ renforcement méningé basal ☐ Image évoquant un tuberculome

Caractéristiques du LCR :
Cytologie :
Protéinorachie : Glycorachie (et glycémie) :

Microbiologie du LCR :
Examen microscopique direct
- ☐ Positif
- ☐ Négatif

☐ PCR positive
si PCR positive, identification espèce
……

☐ Culture positive
si culture positive, date :
……

Antibiogramme ☐ Réalisé ☐ Non réalisé ☐ inconnu
si réalisé, résultats :

Autres localisations tuberculeuses ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si oui, compléter le tableau en cochant les cases correspondantes:

Localisation	Examen direct positif	Culture positive	PCR positive	Non prouvé bactériologiquement
pulmonaire				
pleurale				
ganglionnaire				
péritonéale				
urinaire				
génitale				
ostéo-articulaire				
Autre (préciser)				

Amélioration sous traitement antituberculeux ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Autre diagnostic évoqué ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si oui, précisez : ……..

Traitement

Séjour en réanimation : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
si oui durée ……

Décès pendant l'hospitalisation :……

Devenir à la sortie (domicile, centre rééducation…) :……

Suivi

Traitement complété ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Durée totale traitement :…….

Evolution à >1 an du début du traitement
☐ Séquelles, si oui lesquelles…… ☐ Décès ☐ Guérison sans séquelles ☐ Rechute (préciser localisations) ……

Remarques éventuelles : (*vous pouvez également joindre le CRH si vous le souhaitez*)

Le CNR vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire.
Responsable CNR de l'enquête : Dr Jérôme ROBERT – Enquêteur CNR : Dr Pham Minh KHUE
Correspondant InVS : Dr Didier CHE

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène (Pr Vincent Jarlier) - Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière
47-83 bd de l'Hôpital – 75651 Paris cedex 13
tél. : 01.42.16.20.86 – télécopie : 01.42.16.20.72 - email : jerome.robert@psl.aphp.fr



TUBERCULOSE monorésistante à la Rifampicine EN FRANCE

LABORATOIRE (tampon) :

Médecin déclarant :

…….
Courriel : …….

Initiale nom : Prénom :
Date de naissance : Sexe :

Nationalité : …. Pays naissance : …. Date arrivée en France : ….

Si enfant ≤ 5 ans : Pays de naissance des parents : Père :……
Mère……

Date d'hospitalisation qui a conduit à faire le diagnostic : ……..

Données bactériologiques (pour le diagnostic de tuberculose monorésistante à RMP)
Type de prélèvement : ☐ respiratoire ☐autre(s) :……
Date de l'examen : ……
Direct : ☐ BAAR positif ☐BAAR Négatif ☐ inconnu
Culture : ☐ positive, date :……. ☐ Négative ☐ inconnue

Nbr colonies : ……
Identification : *M. tuberculosis* *M. bovis* *M. africanum*
Complexe tuberculosis

Antibiogramme : Méthode : ☐Proportion sur LJ ☐MGIT ☐BACTEC
☐Autre :……

Résistant à :

RMP	**INH**	**EMB**	**SM**	**PZA**
☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non

Autre(s) résistance(s) : (si cases non cochées = non fait/pas trouvé sur l'antibiogramme)

FQ	AMIK/KANA	CAPREO	TB1	ETH	CS	PAS
☐oui ☐non	☐oui ☐non	☐oui ☐non	☐oui ☐non	☐oui ☐non	☐oui ☐non	☐oui ☐non

Autre prélèvement reçu au laboratoire :

Prélèvement	**Cocher si reçu**	**Examen direct** **+ / -**	**Culture** **+ / -**	**PCR** **+ / - / NF**
pleural				
ganglionnaire				
péritonéal				
urinaire				
génital				
ostéo-articulaire				
Autre (préciser)				

(NF : non fait)

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène (Pr Vincent Jarlier) - Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière
47-83 bd de l'Hôpital – 75651 Paris cedex 13
tél. : 01.42.16.20.86 – télécopie : 01.42.16.20.72 - email : jerome.robert@psl.aphp.fr



Informations cliniques et thérapeutiques :

Suivi par le Dr : ……
Service/hôpital : ……
Tel :……
Courriel : ……..

Facteurs de risque

Séjour à l'étranger (dans les 2 ans avant le diagnostic de monorésistance RMP)
☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si oui, préciser :
Dates :
Pays :
Durée :
Conditions (famille, tourisme…) :

Facteurs favorisants
Parents ou proches traités pour tuberculose ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Incarcération ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Toxicomanie ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Antécédents personnels de tuberculose traitée
☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si oui : Année du 1er traitement débuté:……..
Antibiotiques reçus :……
Durée du traitement :……...
Fin du dernier traitement reçu :…….. .
Traitement reçu…… ☐ en France (DOM inclus) ☐ A l'étranger
Observance :
Troubles digestifs en cours de traitement : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si modifications du traitement, causes : ……..
2ème ligne thérapeutique : …….
Suivi au cours de ce premier traitement :
Prélèvement ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Examen direct : ☐ positif ☐ négatif
Culture : ☐ positive ☐ négative ☐ inconnue

Sérologie VIH : ☐ positive, date…….. ☐ Négative ☐ inconnue
Si positive : CD4/mm3 :……. Date de l'examen : ……

Immunodépression autre (corticothérapie, dénutrition…) ☐ oui ☐ non ☐ inconnu
Si oui à une des questions, détailler si possible:……

Vie en collectivité : ☐oui ☐non ☐inconnu
Si oui, préciser le type : ☐ crèche ☐école ☐ assistante maternelle ☐ foyer
☐ autre :…….

Conditions socio-économiques: ☐ normales ☐ précarité ☐ inconnues

Contrôle tuberculinique : ☐ oui, résultat :…….. ☐ non ☐ inconnu



Critères diagnostiques de l'épisode mono-résistant à la rifampicine

Clinique : ☐ Fièvre (>37°5c) ou T°<36°c

AEG ☐ amaigrissement ☐ anorexie ☐ sueurs nocturnes

Détails des autres symptômes : …….

Tuberculose pulmonaire seule : ☐ oui ☐ non
Tuberculose pulmonaire + extrapulmonaire: ☐ oui ☐ non
Tuberculose extrapulmonaire seule : ☐ oui ☐ non

Localisation(s) cliniques extrapulmonaire(s) :

Localisation	**Cocher si OUI**
• pleurale	☐
• ganglionnaire thoracique	☐
• ganglionnaire digestive	☐
• ganglionnaire cervicale	☐
• péritonéale	☐
• urinaire	☐
• génitale	☐
• ostéo-articulaire	☐
• Autre (préciser)	☐

Antibiothérapie en cours au moment du diagnostic : RMP INH EMB PZA
Autre(s) antibiotique(s) :……
Date de début de ce traitement :……...

Imagerie : ☐Réalisée ☐Non réalisée ☐inconnue
Si oui :
Résultats……

Modification du Tt antituberculeux après connaissance RMP-R: ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Si oui, quelle modification : ……Date du changement : .....

Dates	……	……	……	……	……	……	……	……	……	……	…	…	…	…	…	…
R																
H																
Z																
E																
S																
PAS																
ETH																
CS																
CAP																
K																
AMK																
TB1																
CPX																
OFLO																
LEVO																
MOX																
CLO																
ANSA																



Amélioration clinique sous le **nouveau** traitement antituberculeux

1er Amélioration clinique ☐ oui ☐ non ☐ inconnu Date :

2ème Amélioration clinique ☐ oui ☐ non ☐ inconnu Date :

3ème Amélioration clinique ☐ oui ☐ non ☐ inconnu Date :

Premier contrôle microbiologique au cours du **nouveau** traitement

1er contrôle ☐ fait ☐ non fait ☐ inconnu Date :

- si fait : culture ☐ positive ☐ négative

Deuxième contrôle microbiologique au cours du **nouveau** traitement

2ème contrôle ☐ fait ☐ non fait ☐ inconnu Date :

- si fait : culture ☐ positive ☐ négative

Troisième contrôle microbiologique au cours du **nouveau** traitement

3ème contrôle ☐ fait ☐ non fait ☐ inconnu Date :

Premier contrôle radiologique au cours du **nouveau** traitement :

1er contrôle ☐ fait ☐ non fait ☐ inconnu Date :

- si fait : ☐ évolution favorable ☐ aggravation

Deuxième contrôle radiologique au cours du **nouveau** traitement :

2ème contrôle ☐ fait ☐ non fait ☐ inconnu Date :

- si fait : ☐ évolution favorable ☐ aggravation

Tolérance du **nouveau** traitement / effets secondaires

Détailler : …….

Décès pendant l'hospitalisation :……

Devenir à la sortie (domicile, centre rééducation…) :……

Suivi

Durée totale prévue du traitement :…….

Traitement complété ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Si non : pourquoi ?



Evolution à >1 an du début du traitement

Date : __/__/__ ☐ Décès ☐ Guérison ☐ Rechute (préciser localisations)

Observance satisfaisante : ☐oui ☐non ☐inconnue

Remarques éventuelles : (*vous pouvez également joindre le CRH si vous le souhaitez*)

Le CNR vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire.
Responsable CNR de l'enquête : Dr Jérôme ROBERT / Dr Vanina MEYSSONNIER