



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2014

N° 6513

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

**Alexandre CHARMILLON**

Le 28 mai 2014 à Nancy

**Tuberculose en Seine-Saint-Denis : déterminants de la perte de vue.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Thierry MAY

Président de thèse

Monsieur le Professeur Alain GERARD

Juge

Monsieur le Professeur Pierre KAMINSKY

Juge

Monsieur le Docteur Frédéric MECHAI

Juge et directeur de thèse

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**
**Doyen de la Faculté de Médecine :  
Professeur Henry COUDANE**
**Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN**  
**Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI**  
**Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE**
**Asseseurs :**

- 1 <sup>er</sup> Cycle et délégué FMN Paces :	<b>Docteur Mathias POUSSEL</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	<b>Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO</b>
• « <i>Gestion DU – DIU</i> »	<b>Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE</b>
- Plan campus :	<b>Professeur Bruno LEHEUP</b>
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	<b>Professeur Laurent BRESLER</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Relations Internationales :	<b>Professeur Jacques HUBERT</b>
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	<b>Docteur Christophe NEMOS</b>
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	<b>Docteur Stéphane ZUILY</b>
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	<b>Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT</b>
- Réingénierie professions paramédicales :	<b>Mme la Professeure Annick BARBAUD</b>

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

 Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER  
 Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH  
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE  
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN  
 Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE  
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN  
 Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL  
 Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND  
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET  
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT  
 Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

 Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL  
 Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE  
 Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ  
 Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD  
 Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER  
 Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET  
 Professeur Michel WAYOFF

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

### 48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**  
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX  
\*\*\*\*\*

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**  
Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER  
\*\*\*\*\*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**  
Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**  
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO  
\*\*\*\*\*

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)**

Docteure Sandrine HENARD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteure Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteure Elisabeth STEYER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1998)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

**A notre Président de Jury,**  
**Monsieur le Professeur MAY**  
Professeur de maladies infectieuses et tropicales

Vous me faites le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Merci de m'avoir apporté votre enseignement, votre expérience et votre soutien tout au long de mon cursus.

**A notre Maître et Juge,**  
**Monsieur le Professeur KAMINSKY**  
Professeur de médecine interne

Votre présence dans ce jury m'honore. Merci pour votre enseignement, votre encadrement et votre disponibilité. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

**A notre Juge,**  
**Mr le Professeur GERARD**  
Professeur de réanimation médicale

Vous m'avez initié à l'importance des paramètres PK/PD en infectiologie. C'est un honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail de thèse. En espérant que ce sujet vous ait intéressé. Je tiens à vous témoigner ma profonde gratitude et toute mon estime.

**A notre Juge et Directeur de thèse,**  
**Monsieur le Docteur Frédéric MECHAI**  
Docteur en maladies infectieuses et tropicales

Je tiens à te remercier pour avoir accepté de diriger et d'encadrer ma thèse. Ta disponibilité et ta confiance ont permis son aboutissement. Ta présence à Nancy m'honore et j'espère que nous aurons d'autres occasions de travailler ensemble.

## **A ceux qui ont rendu ce travail possible :**

A Monsieur le Pr. O. Bouchaud, pour votre enseignement et votre vision humaine de la médecine. Merci de m'avoir accueilli au sein de votre service pendant ces 6 mois, et de m'avoir permis de réaliser ce travail.

A Nicolas, pour ton aide précieuse dans l'analyse des résultats et ta vision de clinicien.

A l'équipe médicale et paramédicale d'Avicenne : Mercedes pour ta médecine en VO : « c'est foutou....joder » ! Marie, t'inquiètes j'te referai goûter la cuisine de ma belle-mère si tu repasses dans le 9-3. Aux secrétaires, Martine, et Emilie pour ton aide précieuse et ta réactivité, qui ont permis de faire sortir ces 300 dossiers des archives en moins de 4 mois ; ce n'était pas gagné.

Au Dr. Antoine de l'InVS pour votre disponibilité et vos explications claires sur l'épidémiologie de la TB et les subtilités des DO.

Au Dr Goetz, pour votre analyse statistique.

A Axelle, pour ton aide et tes conseils avisés dans ce monde obscure de grille Excel et d'épidémiologie.

## **A nos maîtres d'internat et ceux qui m'ont accompagné :**

Au Professeur Rabaud pour vos conseils et votre soutien.

Au Professeur Graffin pour votre humanité, votre enseignement et votre pédagogie. J'aurais aimé arriver un semestre plus tôt.

A Sandrine pour ton enseignement, ces 6 très bon mois au secteur A et ton « coaching » tout au long de mon internat.

A l'équipe d'hémo de « Bonsecours » : un 1<sup>er</sup> semestre bien chargé, un 1<sup>er</sup> hiver lorrain bien long, mais au sein d'une équipe inf et médicale au top ! Sorin, bientôt un Metz-PSG ??!

A l'équipe des soins de gériatrie : à Joëlle pour ton enseignement, à l'équipe : Emilie, Laure, Julie, Karine, Adélaïde, et toutes les autres, pour votre accueil et les bons moments partagés.

A l'équipe de médecine interne d'Epinal : Dr Auburtin, Schumacher, Robert, Beguinot, pour cette approche la médecine sous forme de parrainage très enrichissante. A mes co- internes Marion et Julie, et à cette formidable équipe inf et AS dont beaucoup pourrait apprendre.

A l'équipe de MIMOS : Mathieu, pour ces grands moments de rigolade, d'aviation et de parachutisme. Je tiens à rétablir une vérité... le lavabo...ce n'est pas moi ! Aux inf « orphelines» Ghabi, Julie, pour votre bonne humeur, Sophie pour ses sarcasmes piquants et à la meilleure des chefs Shirine !

Aux Miloufs de Legouest : à cette super équipe inf et AS, pour votre accueil et votre efficacité. A mes co- internes : Alexandre, Arnaud, Caroline, Fabienne, Jérôme, Céline, Quentin et tous les autres ; merci pour m'avoir intégré aussi rapidement et m'avoir fait découvrir votre univers qu'est l'armée. Sans oublier Gaël, Xavier, et Philippe, merci pour ces 6 mois dans une ambiance conviviale.

A la Réa de Mercy : Seb...pour ma première grande semaine avec toi et ta pédagogie, sans oublier le chat ! Au Dr Schnitzler pour son enseignement. Guillaume et cette fameuse garde avec Mister Treiber + 3 IOT dans l'heure, et ma 1<sup>ère</sup> publie ! Jessica, à notre seule garde en 6 mois et la dernière du semestre (j'suis sûr que t'as fais exprès pour ne pas avoir d'ennuis avec Gaittha..), mais 1<sup>ère</sup> intubation ! Cyril alias « le Cador de la voie veineuse », t'aimes bien râler mais t'acceptes quand même tout... A mes Co- internes : Alice, Charly le chasseur, Marie, Manu, Philippe et Valérie, pour ces grands moments de rigolades. A toute l'équipe inf et AS : William, Alex, les Sophie, Johann, Tamarra, Emilie, Sabine et tous les autres pour votre bonne humeur et le meilleur pot de départ de mon internat ! Un grand merci à toute cette équipe pour m'avoir initié à la réa dans une ambiance conviviale et efficace.

A l'équipe de Belle-Isle : Merci au Dr Maurier, au Dr Guichard et au Dr Kawski, pour avoir partagé votre connaissance, votre expérience de la médecine au lit du patient. Merci à Marylise, la cadre la + sympa de mon internat ; et à toute l'équipe inf et AS : Noémie, Nolwen pour les gardes Sushi, Valérie, Mélissa, les Claires : dont une qui parle beaucoup.. et certaines qui font de belles glissades ;) Merci pour ce bon dernier semestre de clinique !

A l'équipe de Bactério Central que je découvre mais avec laquelle je suis sûr que je vais passer un très agréable dernier semestre.

## **A ma Famille,**

**A mes parents,** merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir permis de faire ces études. Je n'en serai pas là sans vous. Merci du fond du cœur.

**A ma Femme,** Gaittha, merci pour ton soutien, ta joie de vivre, tu éclaires ma vie au quotidien. J'espère qu'on formera une belle famille, à l'image des nôtres.

**A mon frère et ma sœur,** Maxime pour tes conseils, les soirées « trilogie du samedi soir » (X-files, Jarod...), avoir partagé ton goût pour le ciné, et Anne-So (la chouchoute ;), pour ta bonne humeur et m'avoir supporté depuis tout petit, j'espère que je ne t'ai pas trop embêté quand même ! ;)

**A ma mamie,** merci pour ton soutien, je suis extrêmement heureux que tu sois là aujourd'hui, j'aurais aimé que papy puisse partager ce moment avec nous. Merci pour ce que vous avez construit tous les 2, et les valeurs que vous avez transmis à toute cette Famille.

**A mes beaux parents,** Udeni et Raneé, merci de m'avoir accueilli les bras ouverts dans votre famille. Et pour tout ces bons petits plats dont vous avez le secret. A quand l'ouverture du restaurant ?!

**A mes belles sœurs et mes beaux,** Sathya, la reine de la pâtisserie nocturne, Rénu Steven sans oublier Eylene ! Simbu et ta danse des pieds en feu ; Charlotte alias le « pti LU », reine du marathon !

**A ma marraine,** Frédérique pour ta sollicitude, ton accompagnement tout au long de ma vie, et sans oublier les fameuses blagues Télé-Loisirs!

**A mon Parrain,** Henri, pour ta gentillesse et ton accompagnement spirituel.

**A mes oncles et tantes,** Patou, merci pour ton soutien, le partage de ta culture, musicale entre autre (les James Brown et autres Aretha Connerie...), Dany pour ta gentillesse et tes bons petits plats. Sans oublier les Niçois : Babeu, le roi du Baba au rhum, Valérie miss Soleil « maalheeuurr », LagAgnous la reine de la gaffe, merci pour toutes ces bonnes soirées pizza-ciné/vidéoclub, et Denis « la montagne de Lille », à quand la prochaine nage en mer ! Aux Lyonnais : Jaqueline, Françoise, les Maurice, Patricia, Sylvie, Frédérique, merci pour tous ces beaux séjours aux Ollières!

**A mon Papou et ma mamie** que j'ai si peu connu.

**A mes couz!** Jérôme « l'emmerdeur n°1 » (jsuis le number 2) , félicitation pour ton parcours et ta belle petite famille, à Robin et toutes ces bons moments à Nice, les tennis, la Piscine, les pétards, les parties de rami jap... A Lolo, ou miss Tiramissu (voir miss Mojito pour certains), toujours attentionnée ; A Manon, (et ouai t'as eu que 7 cadeaux ! ;) Adrien le roi du vélo, Loic le Nicois par excellence (qui est aussi le number 3) toujours modeste... Carla la princesse, Ambrouille ou « Barbie-chevelure », Ethan mon pti filleul, le pro de l'aïkido et de la DS ! Mais aussi tous mes cousins et petit cousins Lyonnais !

**Merci à tous, je suis fière de faire parti de cette belle Famille.**

## **A mes Amis,**

Erwan, 1<sup>er</sup> jour de maternelle, ça commence à faire un bail ! La primaire, le benzène, les nuits normandes sur Diablo dans le grenier, le Jujit... J'espère qu'on continuera longtemps à se faire des p'tites soirées comme on les connaît !

Clem pour tous ces bons moments partagés, les aprem Street of rage/ Golden-Ax, les marrons de la chataigneraie, les guns à bille, les tours de vélo dans les vergers, sans oublier la « colère du dragon » ;)... et Rapha et ses bon coups.

A la Team du collège : Yoyo, Aymeric, Zguegy et Erwan ! A quand le prochain WE. D'ailleurs y a une cheminée à tester !

A Boboch !

- Mes sous-colleurs : Max et Math les rois de l'embrouille (et massages addicted ;)

- La team des Camerounais : Ratatouille, Chantou, Axelle, Merry, Max (et oui toujours dans les bons coups), Aude, Nat, Bojan, Coco, Corentin merci pour ces super moments inoubliables. Faut qu'on se cale un bon Mafé avec plantain frits et Top !

-Seb « le roi de l'orga » et Francky, merci pour ces bons p'tis séjours au ski et dijonnais, quand est ce qu'on remet ça ?! Christophe « le Béninois », quand est ce qu'on se fait une virée au bled, déguster un p'tit barbecue d'Agoutie braisé ?!

A la Team d'Épinal : en souvenir de nos soirées barbecue dans l'internat, aux mains et pieds volants, aux artistes peintres : John, Charlene, Lisa, Camille, Laura, et au fan de Lady Gaga ! Sans oublier Simon et Jérôme, faut qu'on se refasse des soirées blockbusters boostés à la testostérone !

A Damien et Cécile, le roi de la côte de Bœuf et la spécialiste des merguez de poisson, sans oublier leur chat, alias « brindille ».

A la team de Bob expat dans le 5-4 : Shirine pour ton coaching et ton humour, ne change rien, Alexis, Madeleine, Julie (qui a remigré à Bob), Rhiadi.

Aux Anesthésistes rencontrés à la pause café ;) : Marie l'alsacienne, Valérie merci pour ton aide et tes conseils de réanimatrice, PP le vacancier, Pauline, Ingrid, et tous les autres...

A Amélie, la 2<sup>ème</sup> sri-lankaise de Nancy, spécialiste des œufs-cocottes, et Olivier le 2<sup>ème</sup> sri-lankais blanc de Nancy ;)

A mes co-internes de médecine interne : Clémence (et oui une promo à nous 2 ;) ), Manal, Sabine, Rostane, Élisabeth, Mathieu, Thomas, Joris, Julien, Caroline, Fatima, Antoine et tous les autres.

A tous mes co-internes croisés sur le chemin : Thomas pour les bons moments de rigolade en MIT, Épinal, Legouest, la réa, Saliha, Fréd, la bactério...et tous ceux que j'ai probablement oublié de citer.

## SERMENT

*« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».*

## Abréviations utilisées :

AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ARV :	Antirétroviral/viraux
BCG :	Bacille de Calmette et Guérin
BAAR :	Bacille acido-alcool-résistant
CHG :	Centre hospitalier général
CHU :	Centre hospitalo-universitaire
CRH :	Compte rendu d'hospitalisation
DOT:	Traitement directement observé
HPC :	Pays de haute priorité
HSH :	Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
IDR:	Intradermoréaction
IFN $\gamma$ :	Interféron gamma
IP :	Inhibiteur de protéase
IO :	Infection opportuniste
IRIS:	Syndrome inflammatoire de restauration immune
ITL:	Infection tuberculeuse latente
LT :	Lymphocyte T
LB:	Lymphocyte B
PIT:	Primo infection tuberculeuse
TB:	Tuberculose
TM:	Tuberculose maladie
TB-RR :	Tuberculose résistante à la rifampicine
TB-MDR :	Tuberculose multirésistante
TB-XDR:	Tuberculose ultrarésistante
M. tuberculosis :	Mycobacterium tuberculosis.
PCS :	Professions et catégories socioprofessionnelles
PDV :	Perdu de vue
PVVIH :	Personnes vivant avec le VIH
SAU :	Service d'aval des urgences
SIDA :	Syndrome d'immunodépression acquise
SSR :	Soins de suite et de réadaptation
TNF :	Tumor necrosing factor
UDI :	Usagers de drogues par voie intraveineuse
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine

# TABLE DES MATIERES

## GENERALITES

22

---

<b>I INTRODUCTION.....</b>	<b>23</b>
<b>A) HISTORIQUE DE LA TUBERCULOSE.....</b>	<b>23</b>
1) La tuberculose à travers l’histoire	
2) Méthodes diagnostiques	
3) Thérapeutiques historiques et classiques	
<b>B) DEFINITIONS .....</b>	<b>24</b>
1) Primo infection tuberculeuse	
2) Infection tuberculeuse latente	
3) Tuberculose maladie	
4) Classification selon la localisation et le site anatomique	
5) Diagnostic positif de la tuberculose	
6) Classification selon la résistance	
<b>II EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>27</b>
<b>A) LA TUBERCULOSE DANS LE MONDE.....</b>	<b>27</b>
<b>B) LA TUBERCULOSE EN EUROPE.....</b>	<b>27</b>
<b>C) LA TUBERCULOSE EN FRANCE.....</b>	<b>28</b>
<b>D) LA TUBERCULOSE EN ILE-DE-FRANCE.....</b>	<b>29</b>
<b>E) LA TUBERCULOSE EN SEINE-SAINT-DENIS.....</b>	<b>30</b>

<b>III TUBERCULOSE et VIH : INTERACTION.....</b>	<b>31</b>
<b>A) EPIDEMIOLOGIE DU VIH.....</b>	<b>31</b>
1) Dans le monde	
2) En France	
<b>B) PHYSIOPATHOLOGIE ET INTERACTION TB-VIH.....</b>	<b>32</b>
1) La tuberculose	
2) Réactivation de la tuberculose	
3) Effets du VIH sur la tuberculose	
4) Effets de la tuberculose sur le VIH	
5) Tuberculose et VIH une synergie	
<b>IV THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES.....</b>	<b>34</b>
<b>A) TRAITEMENT STANDARD DE LA TUBERCULOSE.....</b>	<b>34</b>
<b>B) CAS PARTICULIERS.....</b>	<b>34</b>
<b>C) TRAITEMENT DU PATIENT CO-INFECTE PAR LE VIH.....</b>	<b>35</b>
<b>D) TRAITEMENT DES FORMES RESISTANTES.....</b>	<b>36</b>
<b>E) TRAITEMENT D'UN SYNDROME INFLAMMATOIRE DE RESTAURATION IMMUNE.....</b>	<b>37</b>
<b>V TUBERCULOSE et ISSUES DE TRAITEMENT.....</b>	<b>39</b>
<b>A) DEFINITIONS.....</b>	<b>39</b>
<b>B) EPIDEMIOLOGIE DES PERDUS DE VUE.....</b>	<b>39</b>
1) Les issues de traitement en Union Européenne	
2) Les issues de traitement en France	
3) Les issues de traitement en Ile-de-France	
4) Les issues de traitement en Seine-Saint-Denis	
<b>C) FACTEURS DE RISQUE DE PERTE DE VUE A TRAVERS LE MONDE...42</b>	
1) Dans les pays à forte incidence de tuberculose maladie	
2) Dans les pays à faible incidence de tuberculose maladie	

<b>VI PLAN de LUTTE ANTITUBERCULOSE.....</b>	<b>43</b>
----------------------------------------------	-----------

<b>A) STRATEGIE HALTE A LA TUBERCULOSE.....</b>	<b>43</b>
-------------------------------------------------	-----------

<b>B) LES OBJECTIFS OMS APRES 2015 .....</b>	<b>43</b>
----------------------------------------------	-----------

## **ETUDE**

<b>Tuberculose en Seine-Saint-Denis : Déterminants de la perte de vue.....</b>	<b>44</b>
--------------------------------------------------------------------------------	-----------

---

<b>• INTRODUCTION .....</b>	<b>45</b>
-----------------------------	-----------

<b>• MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>46</b>
-----------------------------------	-----------

<b>• RESULTATS.....</b>	<b>49</b>
-------------------------	-----------

<b>• DISCUSSION.....</b>	<b>66</b>
--------------------------	-----------

<b>• CONCLUSION.....</b>	<b>68</b>
--------------------------	-----------

<b>ANNEXE 1.....</b>	<b>69</b>
----------------------	-----------

---

<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>71</b>
-----------------------------------------	-----------

---

# **GENERALITES**

# I INTRODUCTION

## A ) HISTORIQUE DE LA TUBERCULOSE :

### 1) La tuberculose à travers l'histoire :

La tuberculose (TB) est causée par une mycobactérie du complexe tuberculosis (*M. tuberculosis* ; *M. bovis* ; *M. africanum* ; *M. microti* ; *M. canetti* ; *M. caprae* ; *M. pinnipedii*). L'histoire de la TB remonte au berceau de l'humanité il y a plus de 3 millions d'années. Tous ces bacilles dériveraient d'un bacille tuberculeux commun : « mycobacterium prototuberculosis » aussi appelé « *M. Canetti* », originaire d'Afrique de l'Est (1). C'est au fil du temps que le bacille aurait gagné en virulence pour donner il y a 35 000 ans le complexe tuberculosis dont *M. tuberculosis* est le plus fréquent. L'extension secondairement mondiale de la TB est liée à la migration de l'Homme à travers le bassin méditerranéen, la Mésopotamie, et l'Asie, où le bacille a pu se diversifier. La plus ancienne trace de TB humaine date d'il y a 9000 ans (2). On en trouve ensuite sur des momies de l'ère égyptienne et précolombienne ayant présenté un mal de Pott. De l'antiquité au Moyen Age la TB a eu plusieurs noms, dont le plus connu « la phtisie » du latin : « déperdition », mais aussi « consommation » ou encore « peste blanche ». Le terme de « tuberculose » n'apparaîtra qu'en 1834, issu du latin « tuberculum » : petite tumeur, et du grec « osis/ose » décrivant un état chronique. Au X<sup>ème</sup> siècle, Avicenne sera un des premiers à décrire la TB comme une maladie contagieuse, ce qui ne sera confirmé qu'en 1865 par Villemin et Laennec. Les premiers sanatoriums voient le jour en 1854 ; on ne dispose alors d'aucun moyen diagnostique ou thérapeutique.

### 2) Méthodes diagnostiques de la TB :

C'est en 1882 que Robert Koch met en évidence le bacille tuberculeux dans les crachats et les lésions cutanées. En 1895, grâce à la découverte des rayons X, on réalise les premières radiographies pulmonaires étayant ainsi le diagnostic. Puis en 1908, Charles Mantoux développe l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine, dit « test de Mantoux ».

### 3) Thérapeutiques historiques et classiques :

En 1894 naissance de la collapsothérapie avec réalisation de pneumothorax iatrogène, puis de pneumectomies et lobectomies thérapeutiques dès 1935 et jusque dans les années 50. En 1921 a lieu la première vaccination humaine par le bacille de Calmette et Guérin (BCG), à base de souche vivante atténuée de *M bovis*, qui prévient 80% des tuberculoses méningées et miliaires et de façon variable les formes pulmonaires (3). Puis sont arrivés les premiers antibiotiques antituberculeux avec, en 1948, la Streptomycine. Cependant, on note l'apparition rapide de résistance nécessitant une bithérapie avec le PAS qui prouve son efficacité. En 1952 l'Isoniazide et le Pyrazinamide ainsi que la Rifampicine en 1967 viendront compléter l'arsenal thérapeutique. On constate ici aussi rapidement l'apparition de résistance à chacune de ces molécules, nécessitant jusqu'à une quadrithérapie.

### 4) Mortalité et TB :

Avant l'ère des antibiotiques la mortalité liée à la TB était élevée. Chez les patients ayant une TB pulmonaire bacillifère, 70% décédaient à 10 ans d'évolution de la maladie contre 20% chez les non bacillifères (4). L'efficacité des antituberculeux (surtout depuis la découverte de la rifampicine et de l'isoniazide) a diminué fortement la mortalité et a permis d'atteindre un taux de guérison autour de 85% pour les nouveaux cas (5). Dans les années 90, dans un contexte d'épidémie de VIH, on a assisté à une recrudescence majeure de la mortalité du fait de l'immunodépression induite par le virus et de la sévérité de la TB qui en résultait. En l'absence de traitement 83 % des sujets VIH ayant une TB pulmonaire bacillifère et 74% pour les non bacillifères mourront (4). En 1993 l'OMS déclare pour la première fois la TB comme une urgence mondiale de santé publique.

## **B ) DEFINITIONS :**

### 1) Primo infection tuberculeuse (PIT) :

Inhalation de gouttelettes aérosolisées de sécrétions respiratoires émises par un patient bacillifère qui va infecter un autre individu. Cette primo infection tuberculeuse (PIT) à une incubation de 1 à 3 mois, et est le plus souvent asymptomatique, hormis un virage de l>IDR et/ou une positivité

du test IGRA. Dans 90% des cas, l'organisme via l'immunité cellulaire innée (macrophages) et adaptative (lymphocytes T CD4/CD8), va soit se débarrasser du microorganisme : guérison, ou contenir l'infection au sein d'un granulome.

#### 2) Infection tuberculeuse latente (ITL) :

Elle correspond à la persistance au delà de 3 mois de bacilles tuberculeux viables dont le métabolisme est ralenti. Le diagnostic est posé après avoir confirmé l'exposition au BK par un test immunologique : IGRA/IDR ou contage avéré, et exclu une tuberculose maladie : patient asymptomatique sans anomalie radiologique.

#### 3) Tuberculose maladie (TM) :

Elle est due à la dissémination de bacilles tuberculeux soit par voie bronchique à partir du nodule de PIT qui donnera une forme pulmonaire, soit par voie hématogène ou lymphatique, qui donnera les formes extra pulmonaires, voire miliaire. Elle survient après une PIT, dans 10% des cas. Au stade d'ITL le risque de développer une TB-maladie chez un immunocompétent est de 10% tout au long de sa vie (5). Ce risque est maximal lors des deux premières années, avec respectivement 5% puis 7,5% de passage au stade de TB-maladie. Chez le sujet infecté par le VIH ce risque est beaucoup plus élevé : 10% par an. D'où l'intérêt de dépister et traiter tout les patients VIH, ainsi que les patients immunocompétents ayant une ITL datant de moins de 2 ans.

#### 4) Classification selon la localisation anatomique (6):

- ❖ Formes pulmonaires : atteintes du parenchyme, de l'arbre trachéo-bronchique ou du larynx (hors ganglion intra thoracique ou localisation pleurale).
- ❖ Formes extra pulmonaires : toutes autres localisations non pulmonaires, dont les autres formes respiratoires : ganglion intra thoracique ou localisation pleurale.

#### 5) Diagnostic positif d'une tuberculose (Annexe 1):

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

6) Classification selon la résistance :

- ❖ TB-MDR : résistance à l'isoniazide et à la rifampicine.
- ❖ TB-préXDR : TB-MDR avec résistance aux fluoroquinolones ou aux aminosides.
- ❖ TB-XDR : TB-MDR avec résistance aux fluoroquinolones et aux aminosides.

## **II EPIDEMIOLOGIE**

### **A ) LA TUBERCULOSE DANS LE MONDE (5) :**

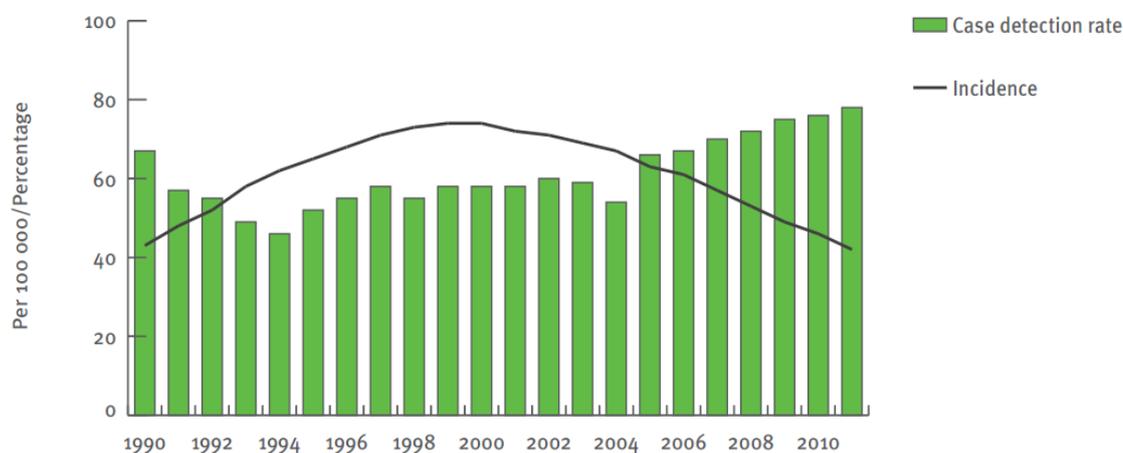
Actuellement on estime qu'environ 2,3 milliards de personnes sont infectées par M tuberculosis, soit 1 personne sur 3 porteuse d'une ITL à travers le monde. En 2012, 8,6 millions de personnes ont déclaré une TB maladie et 1,3 millions en sont mortes. Plus de 95% des décès surviennent dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Bien que le taux de mortalité ait chuté de 45% entre 1990 et 2012, la TB reste l'une des principales causes de décès chez les personnes infectées par le VIH (1/4), ainsi que chez les femmes âgées de 15 à 44 ans. Même si le plus grand nombre de nouveaux cas est en Asie, l'incidence la plus élevée est en Afrique avec plus de 255 cas par an pour 100 000 habitants en moyenne, devant l'Asie du Sud-est (187/100 000). Il existe tout de même de grandes variations au sein de ces régions avec par exemple une incidence de 1350 cas/100 000 habitants au Swaziland. En 2012, 450 000 cas de TB-MDR ont été recensés à travers le monde, dont près de la moitié en Chine, Russie et en Inde ; 170 000 en sont décédés.

### **B ) LA TUBERCULOSE EN EUROPE (6) :**

D'après les dernières données de l'ECDC et de l'OMS, il y a eu 295 998 nouveaux cas de TB déclarés en 2011, mais on estime le nombre à plutôt 380 000 cas en raison des sous déclarations, ce qui correspond à une incidence d'environ 42 cas pour 100 000 habitants. Parmi ces cas, 6% étaient infectés par le VIH avec une disparité au sein des pays d'Europe, à savoir 3,6% pour les pays membres de l'Union européenne et 6,5% pour les autres. Avec en tête de file l'Ukraine (20%), Malte (17%), l'Estonie (15%) et le Portugal (14%). Le taux de détection de TB est relativement élevé et estimé à 78% (67-92%). Une diminution de 24% des déclarations est observée depuis 2005 (Figure A). Plus de 44 000 décès sont attribués à la TB soit 4,9 pour 100 000 habitants. La majorité de ces nouveaux cas de TB (87%) ainsi que des décès (98%) sont survenus dans 18 pays, déclarés comme pays de haute priorité (HPC) par l'OMS\*. Trente deux pays ont une incidence de TB faible : inférieure à 20/100 000 et représentent 16% des cas déclarés en Europe. Ils sont tous en Europe Centrale ou de l'Ouest et la plupart d'entre eux sont dans des pays à hauts revenus annuels. L'incidence de la TB est plus élevée dans les grandes villes européennes (de plus de 500 000 habitants), indépendamment de l'incidence au sein même

de ces pays (7). Les 5 pays ayant l'incidence la plus élevée en Europe sont : la Moldavie (119), le Kazakhstan (113), le Tadjikistan (111), la Géorgie (105), le Kirghizstan (103).

**Figure A** : Estimation de l'incidence des nouveaux cas de TB pour 100 000 habitants et du nombre de cas détecté de 1990 à 2011 en Europe.



Global TB database, WHO (<http://www.who.int/tb/country/data/download/en/index.html>), accessed on 3 January 2013.

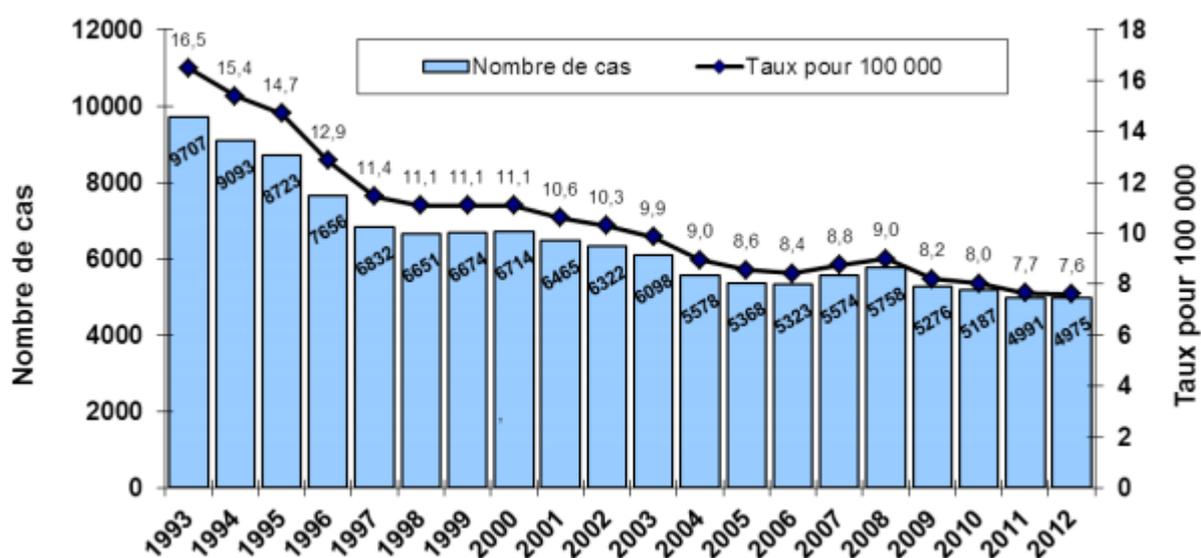
On estime à 73 000 le nombre de cas de TB-MDR en Europe, dont 30 000 (38%) ont été détectés en 2011. Quarante-vingt-dix-huit pourcent d'entre eux sont dans les 18 HPC. La prévalence de TB-MDR parmi les nouveaux cas de TB est de 13,6%, et 47,7% pour les cas précédemment traités. Le nombre de souches testées à la recherche de TB-XDR n'est que de 9% en Europe, et 11% des TB-MDR étaient en fait des TB-XDR.

\* Les 18 pays de hautes priorités (HPC) sont: Arménie, Azerbaïdjan, Biélorussie, Bulgarie, Estonie, Géorgie, Kazakhstan, Kirghizistan, Lettonie, Lituanie, Moldavie, Roumanie, Russie, Tadjikistan, Turquie, Turkménistan, Ukraine et Ouzbékistan.

## C ) LA TUBERCULOSE EN FRANCE :

En 2011, 4991 cas de TM ont été notifiés, soit une incidence de 7,7 pour 100 000 habitants (8). Il n'y a eu que 1354 patients (27,4%) testés pour le VIH dont 95 étaient séropositifs (7%) (6). Parmi les 1568 souches dont les données de l'antibiogramme ont été recensées il y avait 114 cas de résistance à l'isoniazide (13,8%), 43 (2,7%) à la rifampicine et 40 (2,6%) cas de TB-MDR, mais aucune TB-XDR. On constate le maintien de la diminution de l'incidence de TM sur les dernières années (Figure B) (8).

**Figure B** : Cas déclarés de tuberculose maladie, nombre et taux de 1993 à 2012 en France.



Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose, INSEE, Estimations localisées de population

Les principales caractéristiques de ces cas étaient : 10% d'antécédent de TB traitée, 74% de TB au moins pulmonaire, 60% d'hommes, âge médian 43 ans, 46% nés en France et 15% résidant en collectivité. Cependant on constate une nette disparité de l'incidence des cas au sein de la population. Les groupes avec les taux d'incidence les plus élevés sont : les sans domiciles fixes (183,5) ou vivants en Île-de-France (14,9), les 25-44 ans (10,6) et les plus de 65 ans (10,9).

## D) LA TUBERCULOSE EN ILE-DE-FRANCE :

En 2011, 1768 cas ont été déclarés, soit une incidence de 14,9 pour 100 000 habitants. Parmi eux 70% étaient nés à l'étranger, 14% vivaient en collectivité et 7% étaient SDF (8).

## **E ) LA TUBERCULOSE EN SEINE-SAINT-DENIS :**

En 2011, 415 cas ont été déclarés, soit une incidence de 27,1 pour 100 000 habitants. Cette incidence est la plus élevée de tous les départements français, devant Paris (18,3), la Guyane (22,6) et Mayotte (17,9) (8). On observe d'importantes variations de ce taux au sein même de la Seine-Saint-Denis, allant jusque 58 cas pour 100 000 habitants, notamment dans certaines villes autour de l'hôpital Avicenne. Bien qu'on assiste également à une baisse de l'incidence départementale, certaines villes essentiellement à l'ouest du département, voient leur taux augmenter (9).

### **III TUBERCULOSE ET VIH :**

#### **A ) EPIDEMIOLOGIE DU VIH**

##### 1) Dans le monde (5) :

En 2012, parmi les 8,6 millions de personnes ayant une TB, 1,1 millions (13%) étaient infectées par le VIH et parmi elles 320 000 en sont mortes. La région la plus touchée était l'Afrique avec plus de 75% des nouveaux cas de co-infection. Dans le monde seulement 46% des personnes ayant une TB ont été dépistées pour le VIH alors que ce taux s'élève à 74% en Afrique, voire à plus de 90% pour certains de ces pays.

##### 2) En France (10):

En 2010 on estimait à 149 900 le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en France, dont 65% qui ont été diagnostiqués avant 2002. Parmi elles, 111 500 étaient connues et prises en charges, et 28 800 ignoraient leur statut. En 2011 on estime à 6100 nouveaux diagnostics d'infection par le VIH. Les hommes sont les plus concernés : 68%. Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) restent la population la plus à risque représentant à eux seuls 39% des nouveaux cas. Le taux d'infection récente - moins de 6 mois - est de 26%, mais atteint 40% au sein des HSH. Seulement 35% sont diagnostiqués avec plus de 500 CD4/mm<sup>3</sup> ou au stade de primo infection alors que 29% le sont au stade SIDA ou à moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup>. En métropole les PVVIH sont à 24% des personnes immigrées originaires d'Afrique subsaharienne, 39% des HSH, et 11% des usagers de drogues par voie intraveineuse (UDI). La médiane d'ancienneté de l'infection par le VIH est de 12 ans mais avec une nette disparité, allant de 8 ans chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne à 22 ans chez les UDI. La tuberculose est la deuxième infection opportuniste inaugurale la plus fréquente du stade SIDA (18%), après la pneumocystose (28%) et devant la toxoplasmose cérébrale (11%) (11).

## **B ) PHYSIOPATHOLOGIE ET INTERACTION TB-VIH:**

### 1) La tuberculose:

Un sujet va s'infecter après inhalation de gouttelettes aérosolisées contenant, dans la majorité des cas, *mycobacterium tuberculosis*. Ce bacille, facultativement intracellulaire, va infecter le macrophage alvéolaire. Une fois au sein des alvéoles pulmonaires, il va être reconnu par les cellules de l'immunité innée. Il s'en suivra une réaction inflammatoire locale, et un recrutement massif de macrophages et de cellules dendritiques. Une fois activés par les cytokines, les macrophages infectés exerceront leur effet bactéricide. Les cellules dendritiques, après phagocytose du pathogène, iront dans les ganglions de drainage activer l'immunité adaptative : les lymphocytes T, plus particulièrement les CD4 et CD8. Ces derniers produiront de puissantes cytokines dont l'interféron gamma (IFN  $\gamma$ ), l'interleukine 12 (IL-12), et le TNF (tumor necrosing factor), qui permettront de contrôler l'infection. Ces mécanismes des réponses innées et adaptatives ne sont encore que partiellement connus (12-13).

### 2) Réactivation de la TB :

Au stade d'ITL le sujet est asymptomatique mais la bactérie n'est pas totalement éradiquée. Elle est contenue dans un granulome formé de multiples cellules et cytokines, notamment les macrophages, les LT-CD4 et CD8, et le TNF. C'est en cas d'altération - quantitative ou qualitative - de l'immunité adaptative ou innée que l'infection va se réactiver, conduisant au stade de TB active ou TM. Les mécanismes peuvent être : une diminution des LT-CD4 ou CD8, d'IFN  $\gamma$  ou de TNF ou une augmentation d'IL27 qui a un effet inhibiteur sur l'IFN-g et l'IL12 (12-13).

### 3) Effets du VIH sur la TB :

L'infection par le VIH est le facteur de risque le plus puissant de progression vers une TB maladie. Il multiplie ce risque par 21 à 34 (5). L'action principale du VIH sur l'immunité de la TB est la déplétion en LT-CD4. Le virus induit l'apoptose des CD4 et altère leurs qualités. Il diminue également la production thymique de LT-CD4 naïfs, ce qui conduit à l'impossibilité de pallier aux CD4 détruits. On sait que la TB se déclare souvent peu de temps après l'infection par le VIH. On sait aussi que le taux de CD4 est plus faible dans le liquide broncho alvéolaire (LBA) que dans le sang

indifféremment du statut VIH. Et pourtant, il a été montré que le taux de LT-CD4 avec antigène spécifique de *M. tuberculosis* est significativement plus faible dans le LBA des patients infectés par le VIH que les non infectés, alors que le pourcentage de CD4 est équivalent, et cela précocement après l'infection par le VIH (12-13).

4) Effets de la TB sur le VIH :

Il a été montré que *M. tuberculosis* augmente la transcription du VIH au sein des macrophages alvéolaires et des LT, via la réponse inflammatoire qu'il induit (notamment le TNF) pour contrôler l'infection tuberculeuse (12-13).

5) TB et VIH, une synergie :

Il y a donc de plus en plus de preuves que l'infection par le VIH et *M. tuberculosis* interagissent, pour s'amplifier mutuellement, accélérant leur progression, et conduisant à une mortalité accrue, constatée chez ces sujets co-infectés (14).

## IV THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES :

### A ) TRAITEMENT STANDARD DE LA TB MALADIE :

Le traitement dit: « standard » c'est-à-dire hors atteinte osseuse et neurologique correspond à :

❖ **Phase intensive** : quadrithérapie pendant 2 mois :

- Isoniazide 4-5 mg/kg/jour
- Rifampicine 10 mg/kg/jour
- Ethambutol 15-20 mg/kg/jour
- Pyrazinamide 20-30 mg/kg/jour

❖ **Puis une phase de « consolidation »** : bithérapie pendant 4 mois par isoniazide et rifampicine aux mêmes posologies ; soit au total 6 mois de traitement anti tuberculose. On privilégiera les formes combinées pour une meilleure observance. L'ethambutol est à prescrire systématiquement en début de traitement car il évite la sélection de mutants résistants à la rifampicine en cas de résistance primaire à l'isoniazide. Cette résistance à l' INH est de l'ordre de 5%, ce qui correspond à 250 cas évitables de TB-MDR par an. On y associera la pyridoxine (vitamine B6) pour prévenir le risque de neuropathie induite par l'isoniazide.

### B ) TRAITEMENT DES CAS PARTICULIERS :

- Les TB avec atteintes osseuses ou neuro-méningées nécessitent une bithérapie de 7 à 10 mois, soit une durée totale de 9 à 12 mois de traitement selon l'évolution clinico-radiologique (10).
- Les TB avec atteintes péricardiques ou neuro-méningées sont les deux seules localisations avec nécessité prouvée de mise sous corticothérapie. Le risque étant une aggravation des lésions à la phase initiale du traitement. Le schéma est :

Prednisone 1 mg/kg/jour pendant 3 semaines puis décroissance progressive sur 4 semaines (10-15)

- En cas de nécessité d'arrêt de l'isoniazide, de la rifampicine ou du pyrazinamide (effets secondaires graves, intolérance ou autres), le traitement devra être prolongé de 3 mois, soit 9 mois dans le cas d'un traitement standard.
- Si les cultures des expectorations réalisées à 2 mois de traitement sont toujours positives, la durée de traitement sera prolongée de 3 mois (10).

### **C ) TRAITEMENT DU PATIENT CO-INFECTÉ PAR LE VIH :**

- ❖ Le traitement anti tuberculose chez les patients infectés par le VIH est strictement identique à celui de ceux non infectés.
- ❖ Le délai d'introduction du traitement antirétroviral (ARV) sera fonction, de la profondeur du déficit immunitaire et de la localisation de la TB (Figure C). Les délais recommandés sont :
  - Si  $CD4 < 50/mm^3$  : introduction des ARV dans les 15 jours, car est associée à une diminution de la mortalité, bien que le risque d'IRIS soit plus élevé. La seule exception est l'atteinte méningée, car localisation à risque, avec morbidité élevée dans les premières semaines.
  - Si  $CD4 > 50/mm^3$  : introduction des ARV dans les 2 à 4 semaines afin de mieux évaluer la tolérance des ARV, car à distance des antituberculoses et du cotrimoxazole.
  - Si localisation méningée : introduction des ARV après au moins 4 semaines de traitement, sous réserve d'une amélioration clinique.

**Figure C** : délais avant introduction des antirétroviraux au cours du traitement d'une tuberculose (10):

IO	Délai préférable d'introduction des ARV par rapport à l'initiation du traitement de l'IO	Force de la recommandation
Tuberculose (sauf méningite)		
CD4 < 50/mm <sup>3</sup>	≤ 2 semaines	AI
CD4 > 50/mm <sup>3</sup>	2 à 4 semaines	AI
Méningite tuberculeuse	Amélioration clinique et biologique de la méningite ; ≥ 4 semaines	BIII

*IO : Infection opportunistes ; ARV : antirétroviraux.*

- ❖ Le choix du traitement ARV privilégiera une combinaison comprenant l'efavirenz à 600 mg/j. L'association avec le tenofovir et l'emtricitabine est efficace.
- ❖ Si le traitement doit comprendre un inhibiteur de protéase (IP) associé au ritonavir, la rifampicine devra être remplacée par la rifabutine à la dose de 150mg/48 heures ou 150 mg x3/semaine. Cette dernière présente moins d'interaction avec les IP que la rifampicine, mais son métabolisme est tout de même diminué, ce qui peut nécessiter des dosages pour adapter la posologie.

## **D ) TRAITEMENT DES FORMES RESISTANTES :**

- ❖ Lors du diagnostic de TB, une résistance, pour les formes primaires, doit être suspectée en fonction de l'origine géographique du patient ou de l'antibiogramme du contaminateur (si disponible). En cas de rupture thérapeutique ou de récurrence, les traitements antérieurs permettent parfois de prédire l'antibiogramme. Récemment ont été mis au point des tests moléculaires tels que le Xpert MTB/RIF pour la rifampicine, ou le MODS (sensibilité microscopique directement observée) pour la rifampicine et l'isoniazide, qui permettent de détecter respectivement, en quelques heures ou quelques jours, des résistances (14). La culture sur milieu liquide (plus rapide) ou solide, permettra secondairement d'obtenir un antibiogramme complet confirmant ou infirmant les résultats

moléculaires. Le choix du traitement reposera dans un 1<sup>er</sup> temps sur l'ensemble de ces données.

- ❖ Les principes généraux du traitement sont :
  - Toujours travailler avec une équipe spécialisée du centre national de référence.
  - Prescrire un traitement empirique « standard », en attendant l'antibiogramme de 2<sup>ème</sup> ligne, afin de ne pas sélectionner de résistances supplémentaires.
  - Ne jamais ajouter un médicament seul à un protocole thérapeutique inefficace.
  - Toujours avoir au moins 4 molécules efficaces, avec 3 molécules que le patient n'a jamais reçues.
  
- ❖ Le schéma comportera classiquement 5 molécules dont : une fluoroquinolone de dernière génération et 3 molécules de 2<sup>ème</sup> ligne ; une injectable : aminoside (arrêter dès que cultures stériles), et 2 orales : éthionamide et protionamide par exemple. Le pirazinamide est à garder en début de traitement si sensible. La phase « intensive » sera de 8 mois, avec une durée totale de traitement de 20 mois mais pouvant aller jusqu'à 30 mois si le patient à été traité auparavant (10).
  
- ❖ La résistance aux antituberculoses est plus importantes chez les patients précédemment traités, VIH, ou nés à l'étranger. Les TB mono-résistantes à l'isoniazide ou à la rifampicine (RR-TB) sont 1,5 à 2 fois plus fréquentes chez les PVVIH, qu'ils soient nés en France ou à l'étranger, avec respectivement 4% et 10,4% pour l'isoniazide et 1,7% et 3,6% pour la rifampicine (10).

## **E ) TRAITEMENT EN CAS DE SYNDROME INFLAMMATOIRE DE RESTAURATION IMMUNE (IRIS) :**

- ❖ Survenant dans 16% des cas, l'IRIS est un syndrome fréquent lors de la mise sous ARV. Il correspond à une réaction inflammatoire excessive liée à une restauration immune rapide entrainant des manifestations cliniques pathologiques. Il en existe 3 formes (10) :
  - **L'IRIS paradoxale** : dans le cas d'une infection opportuniste (IO) révélant l'infection par le VIH. Ce qui est par exemple le cas du CMV (37,7%), du

cryptococcus néoformans (19,5%) et de *M. tuberculosis* (16,7%) et avium. Le traitement initial de l'IO améliore les symptômes, mais les ARV les exacerbent dans un second temps.

- **L'IRIS infectieux** : la mise sous ARV va révéler une infection qui était latente, correspondant à une réponse immunitaire contre cet agent infectieux jusqu'alors quiescent mais viable. D'ailleurs le taux de CD4 est souvent paradoxalement élevé pour l'infection constatée.
- **L'IRIS auto-immun** : apparition ou exacerbation d'une pathologie auto-immune (thyroïdite), ou inflammatoire (sarcoïdose) sous ARV.

❖ Ce diagnostic reste un diagnostic d'élimination. Il existe des critères diagnostics d'IRIS précis ainsi que des critères spécifiques pour les formes paradoxales au cours de la TB et de la cryptococose. Les principaux facteurs de risques sont entre autre : une profonde immunodépression initiale ( $CD4 < 50-100/mm^3$ ), une dissémination de l'IO et un début précoce des ARV. La mortalité attribuable à l'IRIS concerne essentiellement les atteintes neuroméningées au cours de la TB ou de la cryptococose. L'évolution à long terme est cependant comparable aux patients n'ayant pas présenté d'IO.

❖ Le traitement de l'IRIS paradoxale de la TB consiste en :

- Poursuite du traitement ARV sauf en cas de pronostic vital engagé et poursuite des antiTB.
- En cas d'IRIS sévère ou invalidante et toujours en fonction de la balance bénéfice-risque (CMV...), introduction d'une corticothérapie par prednisone 1,5mg/kg/jour pendant 2 semaines puis 0,75mg/kg/j pendant 2 semaines puis arrêt. Elle permet une diminution de la durée d'hospitalisation et des symptômes, bien qu'il y ait 20% de rechutes à l'arrêt et que l'IRIS soit spontanément favorable sans traitement.

La prévention de l'IRIS paradoxale ou infectieux passe par la recherche systématique d'une IO pauci-symptomatique ou asymptomatique, avant l'introduction des ARV.

## V TUBERCULOSE ET ISSUES DE TRAITEMENTS :

### A ) CLASSIFICATION ET DEFINITIONS OMS-EUROPEENNES 2013 :

<b>Issue de traitement</b>	<b>des patients ayant une TB sensible</b> ( <i>Hors TB-RR et TB-MDR et TB-XDR</i> )
<b>Guéri</b>	Un patient ayant une TB pulmonaire avec confirmation bactériologique, ayant eu une culture ou un crachat négatif dans le dernier mois de traitement avec au moins un autre auparavant.
<b>Traitement achevé</b>	Un patient ayant terminé son traitement anti-TB sans preuve d'échec, mais sans preuve de guérison (cf supra), soit parce que les tests n'ont pas été faits, soit parce que les résultats ne sont pas disponibles.
<b>Échec de traitement</b>	Un patient ayant toujours des crachats ou cultures positives à 5 mois ou plus de traitement.
<b>Décès</b>	Un patient mort avant, ou à tout moment du traitement anti-TB.
<b>Perdu de vue</b>	Un patient ayant une TB mais n'ayant pas commencé de traitement ou ayant interrompu son traitement 2 mois consécutifs ou plus.
<b>Non évaluée</b>	Un patient pour lequel l'issue de traitement n'est pas renseignée. Cela inclut les patients transférés ainsi que ceux pour lesquels l'issue de traitement n'est pas connue.
<b>Succès thérapeutique</b>	La somme des patients correspondant aux définitions « guéri » et « traitement achevé ».

Ces définitions sont celles recommandées depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2013 par l'OMS et les instances européennes (16): Les patients ayant une TB-RR, TB-MDR et TB-XDR, quel que soit le moment de survenue, sont exclus de cette classification. Ils doivent débiter un traitement de deuxième ligne. Ils ont des définitions spécifiques. Si un traitement de deuxième ligne n'est pas possible, les définitions d'issue de traitement ci-dessus s'appliquent.

### B ) EPIDEMIOLOGIE :

#### 1) Les issues de traitement en Union Européenne (6) :

En 2010 le taux de succès thérapeutique pour les TB nouvellement diagnostiquées était de 67,2% avec de meilleurs taux pour les pays de l'Union Européenne économiques

(EEU) : 76,8% contre 63,4% pour les autres. Cette différence peut s'expliquer par le nombre élevé de TB-MDR dans ces autres pays, ainsi que par l'impact majeur de l'Ukraine et de la Russie qui représentent à eux seuls 61% des cas hors EEU, avec des taux de succès thérapeutique faibles : 59,8% et 53,1% respectivement. C'est pour ces raisons que l'OMS a revisité en 2013 la classification de 2006 concernant les issues de traitement, en séparant bien les TB sensibles des formes résistantes. Parmi les 8 321 patients ayant une TB pulmonaire nouvellement diagnostiquée 8,5% sont morts, 5,8% sont PDV et 11,7% ont eu un échec de traitement. Ces taux étaient plus importants dans les pays hors EEU pour les mêmes raisons que cité précédemment et également aussi du fait d'un taux plus important de patients co-infectés, alcooliques, toxicomanes avec par exemple, 23,1% d'échec thérapeutique en Russie. Dans les TB précédemment traitées, le taux de succès thérapeutique est plus élevé au sein de l'EEU : 53,7% contre 48,6% pour les autres pays.

Les issues de traitement sont difficiles à estimer au vu de la disparité de définitions utilisées en Europe dans les différentes études épidémiologiques (17).

## 2) Les issues de traitement en France :

La surveillance des issues de traitement des TB maladies n'a débuté qu'en 2007. Ce système de surveillance est basé sur un dialogue entre le service ayant déclaré la TB, l'Agence Régionale de Santé (ARS) et l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS).

Les définitions actuelles des issues de traitement en France diffèrent de celles recommandées par l'OMS depuis 2013 (Annexe 1):

- ❖ *Traitement achevé* : patient considéré comme guéri et qui a pris plus de 80% de la dose totale initiale prévue.
- ❖ *Traitement non achevé car* :
  - Le patient est décédé pendant le traitement (en lien ou non avec la TB)
  - Le traitement a été arrêté et non repris car :
    - Diagnostic de tuberculose non retenu.
    - Autre raison.
  - Le patient est toujours en traitement à 12 mois :
    - Traitement initialement prévu pour plus de 12 mois.

- Traitement interrompu plus de 2 mois.
- Traitement modifié car :
  - Résistance initiale ou acquise au cours du traitement.
  - Effets secondaires ou intolérance au traitement.
  - Echec du traitement initial (réponse clinique insuffisante ou non négativation des examens bactériologiques).

❖ *L'issue du traitement n'est pas connue car :*

- Le patient a été transféré.
- Le patient a été perdu de vue pendant le traitement et l'est toujours 12 mois après le début de traitement.
- Absence d'information.

Les données de 2009 ne rapportaient que 62,3% d'informations disponibles sur les issues de traitement, toutes localisations de TB confondues. Au sein de cette population, 9,3% des patients étaient PDV. Le taux de patients ayant achevé leur traitement était de 71,5%, avec une proportion significativement plus importante chez les patients ayant une TB extra pulmonaire ou une TB résistante ou avec présence de BAAR+ et antécédent de traitement (18).

3) Les issues de traitement en Ile-de-France :

En 2009, 1869 cas de TM ont été recensés. Les données sur l'issue de traitement sont connues pour 1065 (57%) d'entre eux. Parmi ceux-ci 131 (12%) étaient PDV (8).

4) Les issues de traitement en Seine-Saint-Denis :

En 2009, sur les 469 cas de TM déclarés, l'issue de traitement n'était connue que pour 286 (61%) d'entre eux. Parmi ceux-ci 49 (17%) étaient PDV (8).

## **C ) FACTEURS DE RISQUE DE PERTE DE VUE A TRAVERS LE MONDE :**

### 1) Dans les pays à forte incidence de TM :

L'incidence de la TM varie grandement : en fonction des régions du monde et de chaque pays, elle peut atteindre jusqu'à 1350 cas pour 1000 000 habitants au Swaziland. De multiples facteurs influençant positivement ou négativement l'issue de traitement ont été identifiés. Le taux de PDV dans divers pays d'Afrique et d'Asie varie de 10% à 23% en fonction des études. Concernant les facteurs associés à un risque plus important d'être PDV, on retrouve souvent le fait d'être un homme, éthylique ou tabagique, sans emploi, pauvre, habitant loin du centre de soins, ou d'avoir déjà été traité pour une TM (12-19-22-23-24). Les facteurs protégeant du risque d'être PDV sont principalement d'avoir bénéficié d'une éducation thérapeutique ainsi que d'une délivrance directement observée des antiTB, d'être fortement symptomatique initialement (23-24-25).

### 2) Dans les pays à faible incidence de TM :

Ces pays sont essentiellement ceux d'Europe de l'Ouest. Une revue de la littérature récente n'a pu conclure sur les issues de traitement en Europe au vu d'une grande variabilité des données recueillies, avec parfois des différences sur les définitions employées (17). Les données les plus récentes et fiables - bien qu'il leur manque 12 % des issues de traitement- sont celles communes à l'Angleterre, au Pays de Galles et à l'Irlande du nord. Ils disposent depuis 2001, d'un système de surveillance des cas de TM. Ces pays ont une incidence de TM de 15 cas pour 100 000 habitants. Les facteurs de risque d'être PDV identifiés sont entre autre : d'être un homme, jeune, récemment arrivé au Royaume-Uni ou ayant une TB pulmonaire bacillifère (26). En France, les données de 2009 sur les TB pulmonaires retrouvaient 9,5% de PDV, sachant que l'information n'était pas connue dans 37% des cas, avec comme facteurs de risque d'évolution défavorable (incluant les PDV) d'être un homme, né à l'étranger, en France depuis moins de 10 ans, vivant en foyer, ou un antécédent de TM traitée (18).

## **VI PLAN DE LUTTE**

### **A ) STRATEGIE HALTE A LA TUBERCULOSE :**

La stratégie Halte à la tuberculose de l'OMS vise à réduire drastiquement la TB, notamment par l'extension et le renforcement d'une stratégie DOT, la prise en charge de la co-infection VIH et des TB résistantes, l'implication de tous les soignants, la promotion de la recherche, et le renforcement des systèmes de santé. Grâce à cela depuis 1995, 56 millions de sujets ont été traités avec succès, sauvant 22 millions de vies à travers le monde (5).

Les objectifs OMS du millénaire pour 2015 sont de réduire de moitié la mortalité, l'incidence et la prévalence de la TB par rapport à 1990. En 2012 on constatait une réduction de 45% de l'incidence comparée à 1990, mais chaque année 9 millions de personnes déclarent une TB et encore 3 millions d'entre elles n'ont pas d'accès aux soins, soit 1 personne sur 3.

### **B ) LES OBJECTIFS OMS APRES 2015 :**

Les objectifs OMS après 2015 seront de :

- réduire la mortalité, et la prévalence de 50% pour 2025,
- éliminer la TB d'ici 2050, ce qui correspondrait à réduire l'incidence annuelle à moins de un cas par million d'habitants. Ceci nécessite une diminution de 1000 fois l'incidence actuelle en moins de 40 ans. Il faudra pour ce faire, améliorer le taux de guérison des TM, avec une détection plus précoce des cas afin d'interrompre sa transmission, associé à des méthodes pour neutraliser les ITL. Un premier pas sera fait vers l'élimination de la TB lorsque le taux de mortalité passera en dessous de la barre de 1 pour 100 000 habitants, ce qui pourrait être atteint dans 10 à 20 ans dans de nombreux pays (27).

# **Etude**

**Tuberculose en Seine-Saint-Denis :**

**Déterminants de la perte de vue.**

## **INTRODUCTION :**

La tuberculose (TB) est la deuxième maladie infectieuse la plus meurtrière au monde après le VIH/SIDA (5). C'est actuellement un enjeu majeur de santé publique, qui fait partie des objectifs du millénaire de l'OMS (28).

En 2012 bien qu'un traitement efficace et peu onéreux existe, 8.6 millions de personnes ont déclaré une TB maladie et 1.3 million en sont morts. Quatre-vingt-quinze pourcent des cas se situent dans les pays en voie de développement et les trois quarts sont en Asie et en Afrique. L'Afrique subsaharienne a l'incidence la plus élevée au monde avec plus 255 cas pour 100 000 habitants en 2012. Ce taux majeur est en lien direct avec l'infection par le VIH. La TB et le VIH se potentialisent l'un l'autre, exerçant une action synergique sur l'aggravation de chacun d'entre eux (12-13). Les patients co-infectés par le VIH et le bacille tuberculeux ont ainsi 21 à 34 fois plus de risques de développer une tuberculose maladie (29). Ce qui fait de l'infection par le VIH le plus puissant facteur de risque connu de progression de la TB. En 2012, la TB reste la principale cause de décès des patients vivant avec le VIH dans le monde, soit 25% des cas (29). Grâce à différents moyens comme par exemple la stratégie « Halte à la tuberculose », l'OMS observe une diminution de l'incidence mondiale de la TB de 2%, avec une diminution de 45% de la mortalité depuis 1990. Elle estime que 22 millions de vies ont pu ainsi être sauvées entre 1995 et 2012.

En France en 2012 l'incidence de la TB maladie est de 7,6 cas pour 100 000 habitants soit 4975 cas. La majorité des cas déclarés provient de l'étranger, de patients en provenance de pays à forte prévalence. Le département de la Seine-Saint-Denis est le département français ayant la plus forte incidence de TB : 27,1 pour 100 000 habitants, devant la Guyane et l'Ile-de-France (8).

Le traitement de la TB est bien codifié et efficace, à condition d'une observance thérapeutique rigoureuse. Le traitement dit « standard » antituberculose, est le même depuis plusieurs dizaines d'années. Des résistances sont observées partout à travers le monde et les cas de TB-MDR, voire de TB-XDR, sont en augmentation, en particulier dans les pays où les techniques de détection sont peu disponibles. L'OMS estime en 2012, à 450 000 le nombre de cas de TB-MDR, alors que seulement 94000 ont pu être détectés et 77 000 traités. Le taux d'échec thérapeutique est majeur : plus de 50%, en lien entre autre avec un nombre important de PDV pouvant s'expliquer par un traitement prolongé nécessitant des molécules de 2<sup>ème</sup> ligne, souvent contraignantes et non dénuées d'effets secondaires (14).

L'arrêt prématuré du traitement antituberculose expose à un risque de réactivation de la TB, ainsi qu'à sa transmission, mais aussi à l'émergence de résistances acquises (26-14). Il est donc essentiel de lutter contre ces ruptures thérapeutiques notamment en identifiant au mieux les facteurs de risque de perte de vue. En France les issues de traitement sont surveillées depuis 2007. Mais leur interprétation reste toute fois limitée du fait de l'absence d'information dans plus d'un tiers des cas.

A notre connaissance, aucune étude française ne s'est intéressée spécifiquement aux déterminants de la perte de vue au cours de la TB, en dehors des données nationale de surveillance.

Le but de cette étude est d'identifier les déterminants de la PDV, 6 mois après le début du traitement d'une tuberculose maladie. L'impact du VIH au cours du suivi est aussi étudié.

## **MATERIEL ET METHODE :**

### ❖ Schéma de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique observationnelle, réalisée du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2011, dans le service de maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital universitaire Avicenne à Bobigny en Seine-Saint-Denis. Conformément à la législation française pour ce type d'étude, l'approbation du Comité de Protection des Personnes n'était pas nécessaire. L'anonymat des patients a été préservé.

### ❖ Sélection de la population :

#### Critères d'inclusion :

Ont été inclus tous les patients hospitalisés dans le service de maladies infectieuses et tropicales entre janvier 2009 et décembre 2011 pour lesquels un diagnostic de tuberculose maladie à été fait et chez lesquels un traitement anti tuberculose a été instauré. Il pouvait s'agir de n'importe quelle localisation de tuberculose.

#### Critères d'exclusion :

Les patients mineurs au moment du diagnostic étaient exclus.

### Sélection des patients :

La sélection des patients a été faite de façon rétrospective à partir du registre de codage des hospitalisations du service. Tous les dossiers des patients ayant été codés avec un diagnostic principal et/ou associé significatif contenant le mot : « tuberculose » ou « mycobactérie » entre janvier 2009 et décembre 2011 ont été analysés. Ces informations ont été recoupées à partir de l'analyse des dossiers patients papiers archivés, ainsi qu'à partir des dossiers informatisés, (comptes-rendus d'hospitalisation, de consultation, de microbiologie et anatomopathologique...). Pour les patients VIH, ces données ont été en plus recoupées par le logiciel national de suivi de patients VIH : NADIS®. Cette méthode de sélection n'a permis de ne retenir que les patients ayant eu un diagnostic de tuberculose maladie traitée comme telle et sans autre diagnostic au décours.

#### ❖ Définition :

Le diagnostic de tuberculose maladie était posé soit, après mise en évidence de Bacille Acido-Alcool-Résistant (BAAR) puis confirmation microbiologique et/ou examen anatomopathologique concordant, soit sur une forte présomption clinico-radiologique sans confirmation microbiologique, mais avec évolution favorable sous traitement antituberculeux.

Une TB était définie comme « pulmonaire » : en cas d'atteintes du parenchyme, de l'arbre trachéo-bronchique ou du larynx (hors ganglion intra thoracique ou localisation pleurale).

Une TB était définie comme « extra pulmonaire » : pour toute autre localisation non pulmonaire, dont les autres formes respiratoires : ganglion intra thoracique ou localisation pleurale. Les patients ayant une atteinte dite « disséminée » (atteintes pulmonaire et extrapulmonaire) appartenaient au TB pulmonaires.

Un patient était défini comme perdu de vue (PDV) s'il était PDV pendant le traitement et l'était toujours 12 mois après le début de celui-ci. Les patients transférés en cours de traitement n'étaient pas considérés comme PDV sauf si ce statut se confirmait au décours.

#### ❖ Les données recueillies incluaient:

Des données sociodémographiques : l'âge, le sexe, l'origine géographique (définie à partir du lieu de naissance), la langue parlée couramment, la présence ou non d'une couverture sociale au moment de la prise en charge, le type de logement, ainsi que leur catégorie socioprofessionnelle

(classification PCS 2003 niveau 1), la présence d'un emploi actif ou non et la date d'arrivée en France pour les étrangers. La variable composite « précarité », regroupait au moins 2 des 3 critères suivants : absence de couverture sociale, absence d'emploi actif, absence de logement personnel. Avoir un logement personnel était défini comme vivre dans son propre logement ou celui d'un membre de sa famille au 1<sup>er</sup> degré. A l'inverse un logement était considéré comme collectif, si le patient vivait dans un foyer ou à plus de 2 par chambre.

Des données évaluant les principales addictions : un tabagisme actif (ou sevré depuis moins de 3 mois), une consommation d'alcool excessive chronique (supérieure à 3 verres par jour ou équivalent à 30 g/j) et une toxicomanie ancienne ou actuelle ont été relevées. La variable composite : « addiction », regroupait au moins 2 de ces 3 variables.

La façon dont les patients ont été orientés vers le service de maladies infectieuses et tropicales a été recueillie : soit via le service d'accueil des urgences (SAU), soit via le médecin traitant ou équivalent, ou encore suite à un transfert d'une autre structure médicalisée.

Les caractéristiques des patients telles que leur antécédents, leurs signes cliniques, leur statut vis-à-vis du VIH, ont été relevés, ainsi que la localisation de l'atteinte tuberculeuse. La variable composite « symptomatique » regroupait au moins 2 des variables suivantes : asthénie, toux, sueurs nocturnes, douleurs thoraciques.

Les données paracliniques telles que la survenue d'effets secondaires durant le traitement ainsi que les modalités de suivi et de prise en charge ont été recueillis. Un effet secondaire était défini comme grave s'il nécessitait une modification du traitement antiTB.

L'objectif principal de cette analyse était d'identifier les caractéristiques associées à la PDV des patients, 6 mois après le début d'un traitement antituberculose.

La raison de cette PDV était relevée quand disponible.

L'impact de l'infection VIH dans le suivi de la tuberculose était aussi évalué.

#### ❖ Analyse statistique :

Les variables quantitatives sont décrites en termes de moyenne, écart type, et médiane. Les variables qualitatives sont décrites en termes de pourcentages et effectifs. Les groupes VIH/ non VIH, puis PDV/non PDV, ont été comparés à titre exploratoire : à l'aide du test T de Student en ce qui concerne les variables quantitatives, à l'aide du test du Khi 2 ou du test exacts de Fisher si les conditions d'utilisation du Khi2 n'étaient pas remplies, en ce qui concerne les variables qualitatives. Une analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'une procédure de régression logistique avec comme variable dépendante le statut de perdu de vue et comme covariables, les

variables liées à ce statut en univarié, les variables proches de la significativité (avec un  $p < 0,20$ ) et les autres facteurs de risques reconnus dans la littérature. Un premier modèle tient compte de l'ensemble de ces variables. Un deuxième modèle est issu d'une procédure de sélection descendante des variables (procédure stepwise du modèle logistique avec  $p = 0,05$ ). Les résultats sont présentés en Odds Ratio ajustés avec leur intervalle de confiance à 95% et leur degré de significativité. Afin de rendre les résultats plus lisibles, les Odds Ratio non ajustés ont également été calculés pour chacune des covariables. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS v9.1 et Stata v13.1.

## **RESULTATS :**

Entre janvier 2009 et décembre 2011, 308 patients ont été codés avec un diagnostic, principal ou associé, de TB dont 98 (31,8%) PVVIH. Après analyse des dossiers, 144 patients n'étaient pas des TM. Parmi ces 166 patients éligibles, 2 patients mineurs furent exclus. Les 164 patients restant furent inclus dans l'analyse dont 144 (87,8%) non VIH et 20 (12,2%) PVVIH (Figure 1).

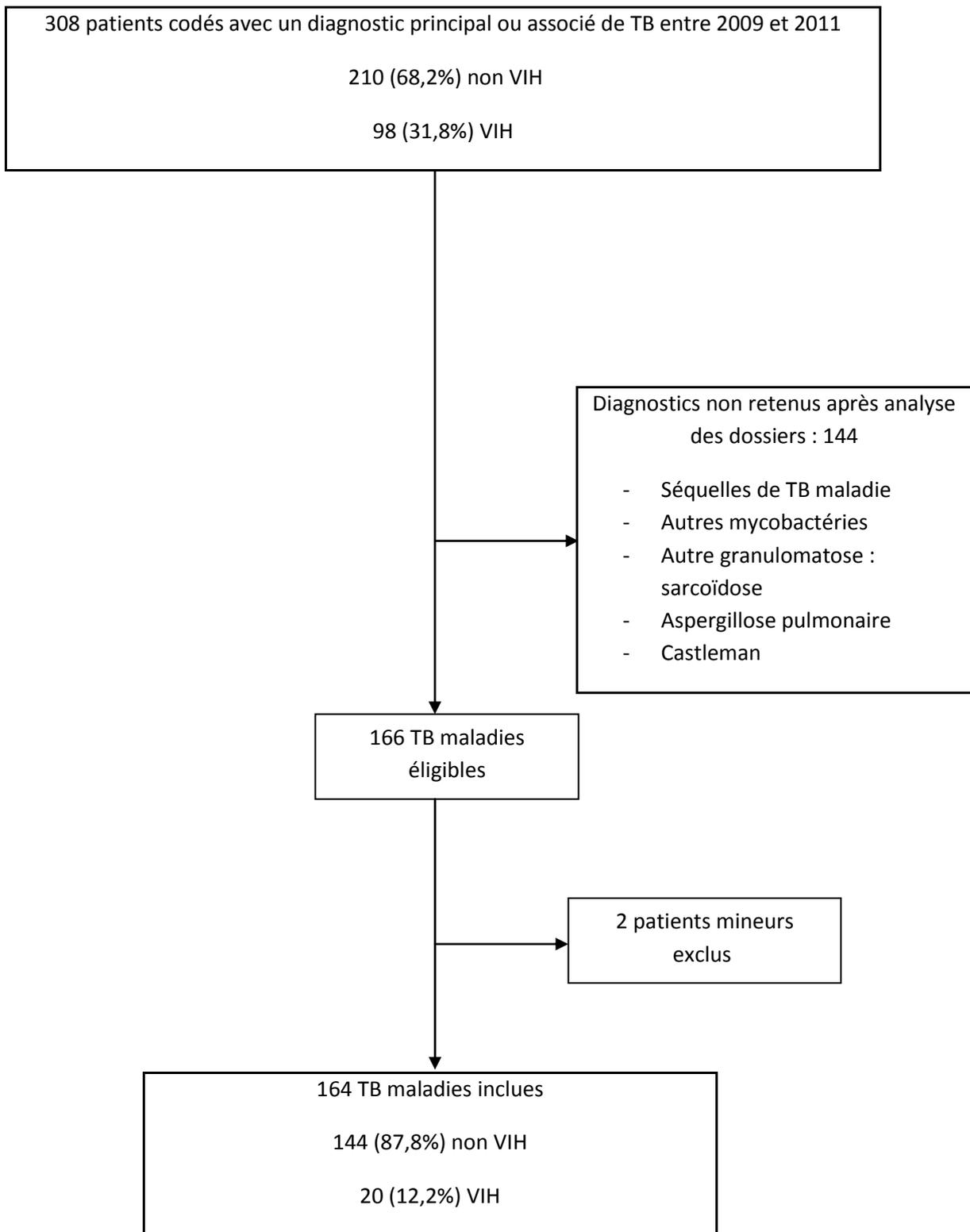
### ❖ Caractéristiques de la population :

La moyenne d'âge était de 37,7 ( $\pm 12$ ) ans, 80% étaient des hommes, dont 20% vivaient avec le VIH (Table 1). La grande majorité des patients étaient des migrants (86%). Les patients originaires d'Afrique subsaharienne représentaient 34% des TM, contre 26 % pour ceux du continent asiatique, 14 % pour le Maghreb et 14% pour l'Europe de l'Ouest. Au sein du groupe « Europe de l'Ouest », 14 % étaient nés en France (Figure 2). Quarante pour cent des patients parlaient français (Figure 9). 44% des patients n'avaient pas de logement personnel, dont 27 % vivaient en collectivité et 5 % étaient SDF (Figure 3). Les patients sans emploi représentaient 54% des cas et 35% de ceux qui travaillaient n'étaient pas déclarés (Figure 4). La catégorie socioprofessionnelle la plus représentée était celle des ouvriers avec 45% des cas de TM (Figure 5). Au moment de la prise en charge, 1 patient sur 4 (25%) n'avait aucune couverture sociale, et 15% bénéficiaient de l'aide médicale Etat (Figure 6).

Trois quart des patients étaient admis dans le service via le service d'accueil des urgences (SAU), dont 15% étaient adressés initialement par le médecin traitant. Dans 21% des cas ils étaient transférés d'une autre structure ou d'un autre service (Figure 7). Il s'agissait de TB pulmonaires pour 71% des cas, dont 45% étaient bacillifères, 29% étaient des TB extrapulmonaires (Figure 11). Un patient sur 2 (51%) avait une caverne à l'imagerie pulmonaire (Table1). L'atteinte « disséminée » représentait 23% des formes pulmonaires et l'atteinte ganglionnaire seule 14% des formes extrapulmonaires. Les localisations tuberculeuses les plus fréquentes étaient à 71% le parenchyme pulmonaire, 57% ganglionnaires, 13% hépatiques et/ou spléniques, 11% pleurales, 9% digestives, et 8% ostéoarticulaires (Figure 8). Chez 5 (3%) patients était retrouvés des résistances aux antiTB dont 2 ont été PDV (40%). Il y avait 3 cas de résistance à l'isoniazide, dont 1 seul était de haut niveau (PVVIH), 1 cas de résistance à la rifampicine et 1 cas au pirazynamide.

Le suivi des patients était assuré pour 83% des cas par le service de MIT seul et dans 14% des cas en collaboration avec un autre service (Figure 12).

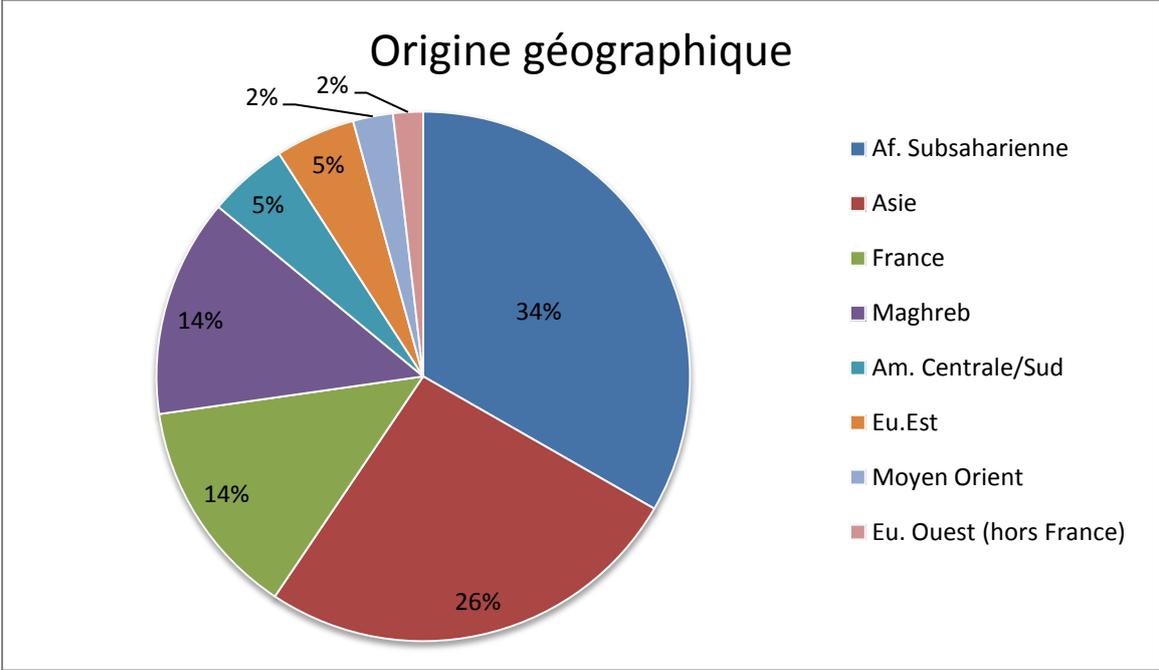
Concernant les PVVIH, 80% ont été contaminées de façon hétérosexuelle. Pour 60% d'entre eux, le diagnostic de TM révélait l'infection par le VIH. Le taux moyen de CD4 au diagnostic était de 160/mm<sup>3</sup> ( $\pm 201$ , médiane 64,5) avec une charge virale en moyenne de 1 128 888 copie/mL ( $\pm 1823\ 483$ , médiane 498 704) (Table 2). Il n'y avait pas de différence significative avec les patients non infectés par le VIH, excepté en terme de durée moyenne d'hospitalisation, respectivement 25,8 ( $\pm 15,07$ ) jours et 14,3 ( $\pm 8,74$ ) jours ( $p < 0,01$ ). Les PVVIH avaient 25% de localisation ganglionnaire seule, contre 13% pour les autres patients.



**Figure 1. Algorithme de l'inclusion des cas dans l'analyse sur la perte de vue à 6 mois de traitement d'une TM de 2009 à 2011.**

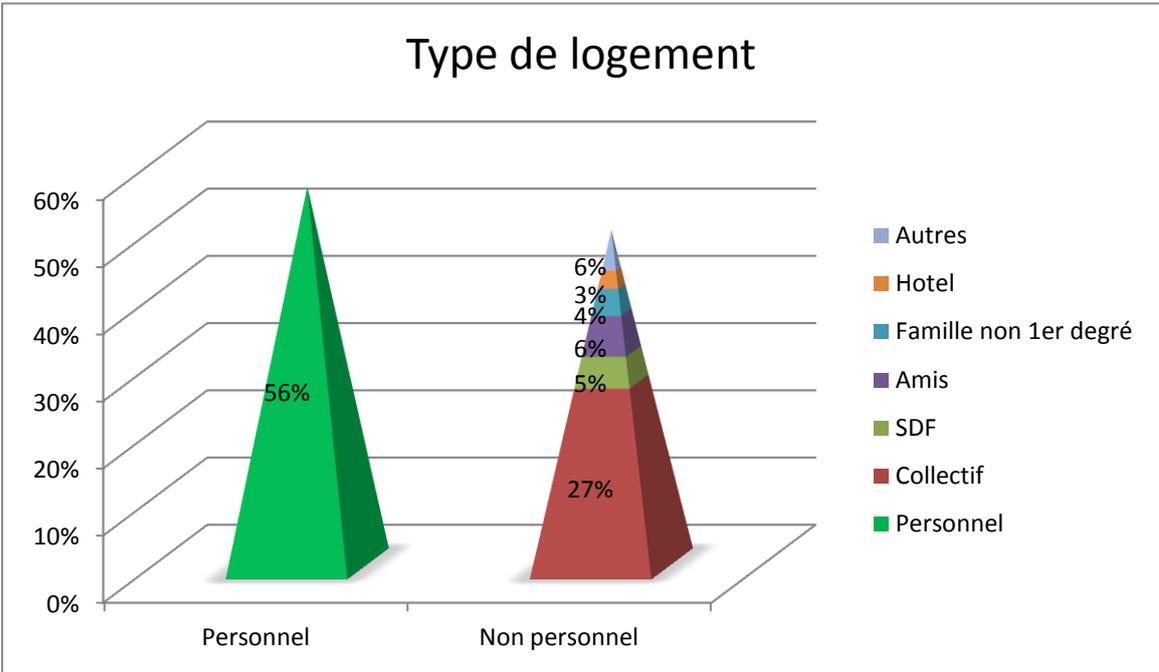
*TB : tuberculose ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.*

Figure 2. Origine géographique des cas de tuberculose maladie de 2009 à 2011.

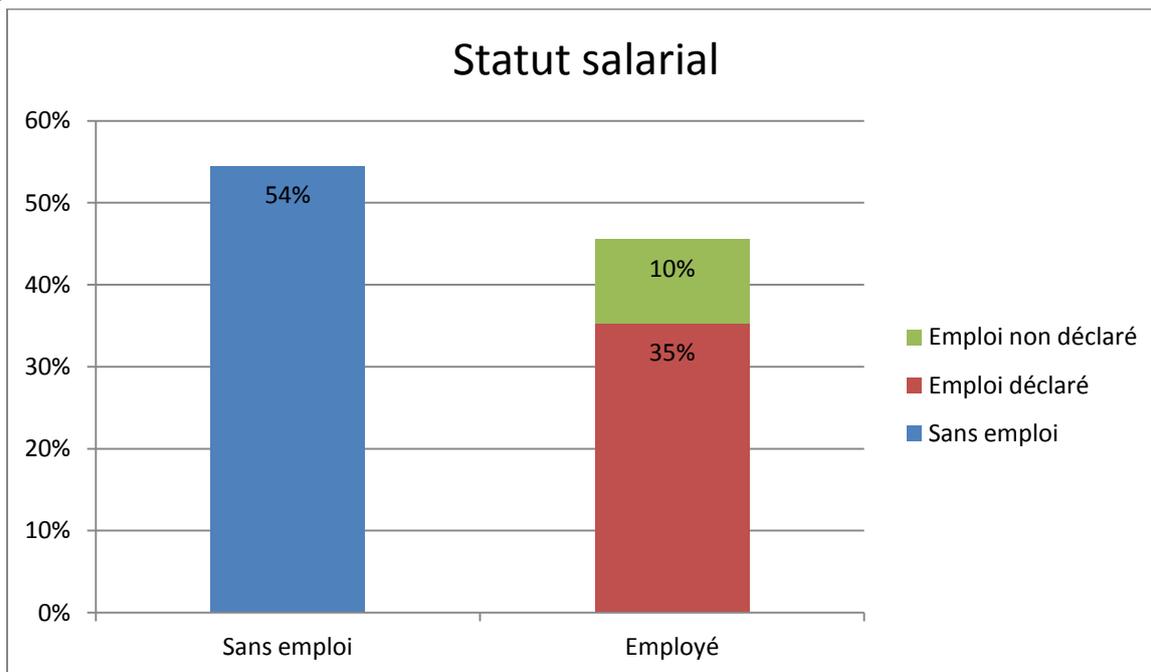


Af : Afrique ; Am : Amérique ; Eu : Europe.

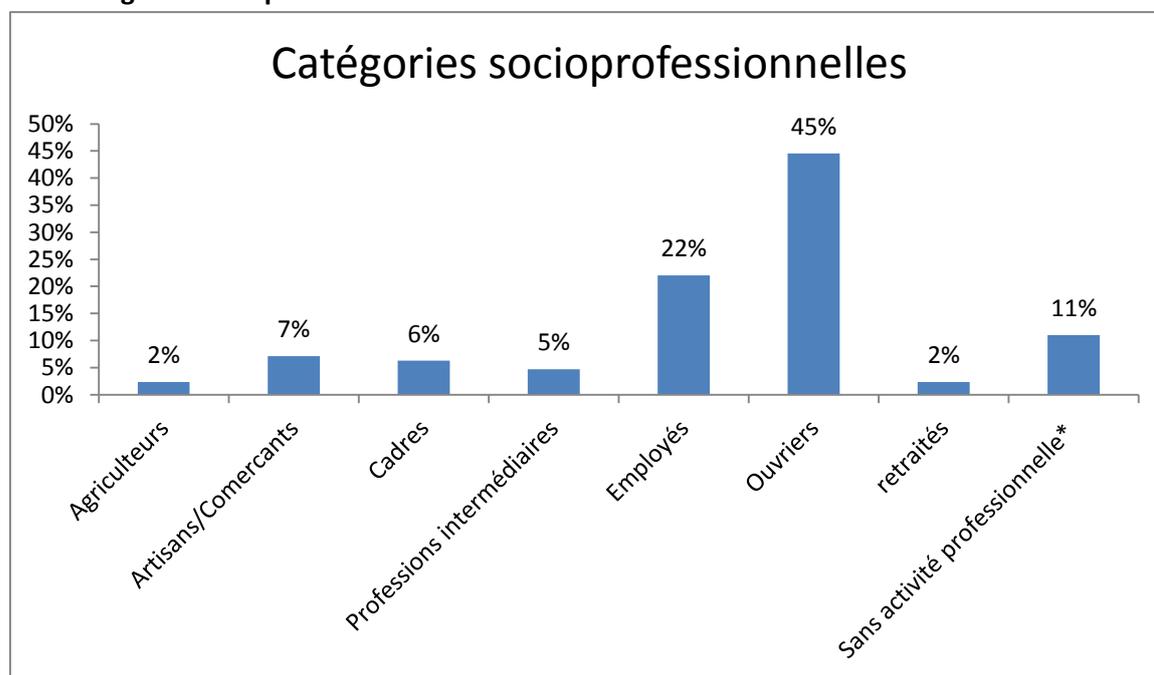
Figure 3. Type de logement des cas de tuberculose maladie de 2009 à 2011.



**Figure 4. Statut salarial des cas de tuberculose maladie de 2009 à 2011.**

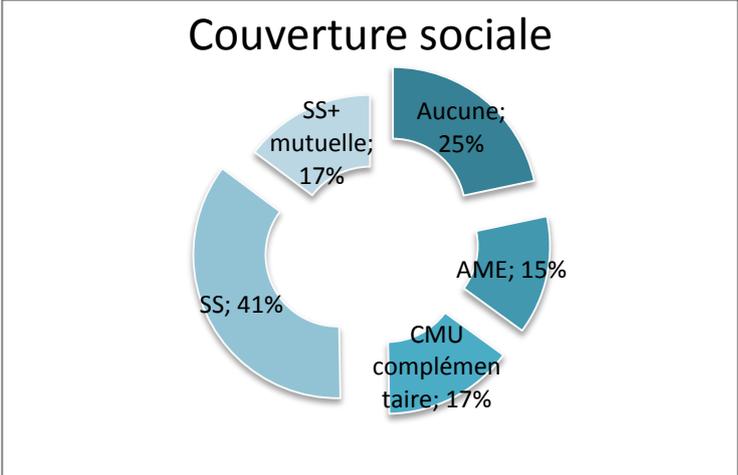


**Figure 5. Catégories socioprofessionnelles des cas de tuberculose maladie de 2009 à 2011.**



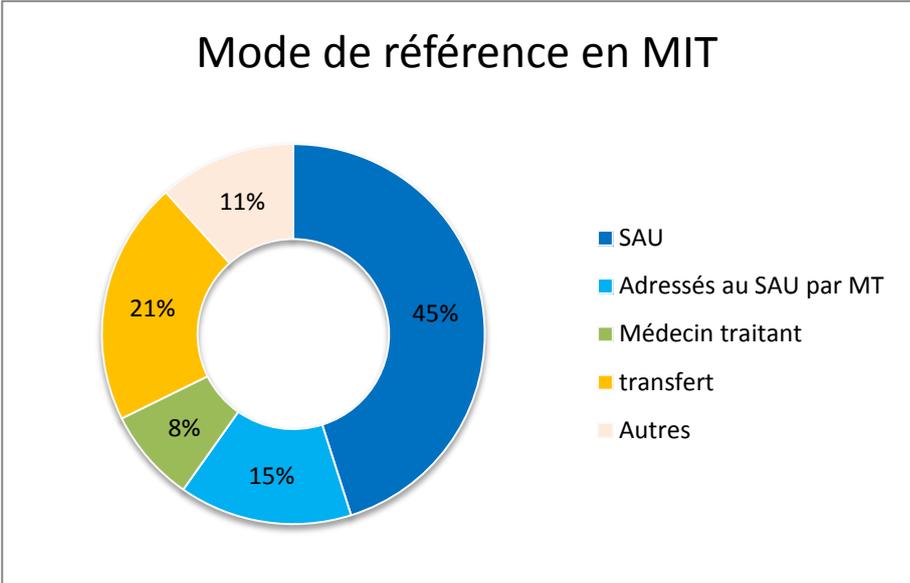
*\*hors chômeurs classés dans la catégorie de leur dernier emploi.*

Figure 6. Type de couverture sociale lors du diagnostic de tuberculose maladie.



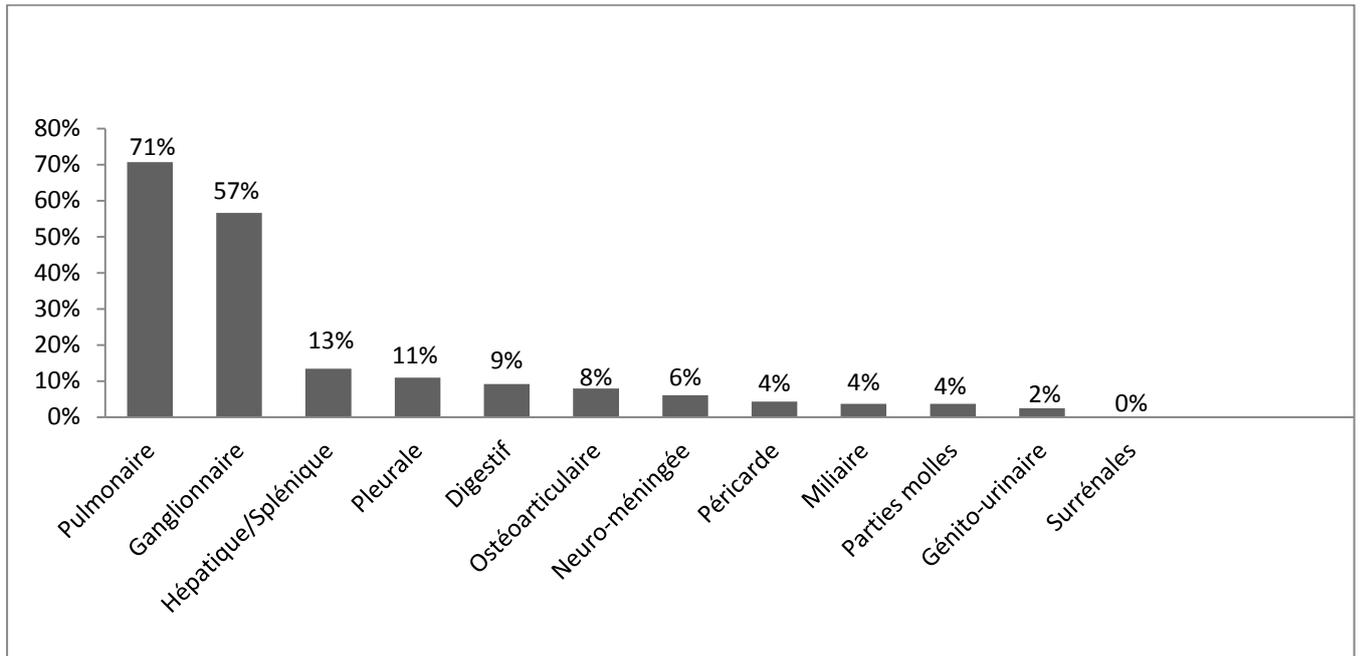
AME : aide médicale état ; CMU : couverture médicale universelle ; SS : sécurité sociale.

Figure 7. Mode de référence en maladies infectieuses des cas de tuberculose maladie.



SAU : service d'accueil des urgences ; MT : médecin traitant ; MIT : maladies infectieuses et tropicales.

**Figure 8. Topographie des sites atteints par la tuberculose.**



**Figure 9. Langue couramment parlée par les patients ayant une tuberculose maladie de 2009 à 2011.**

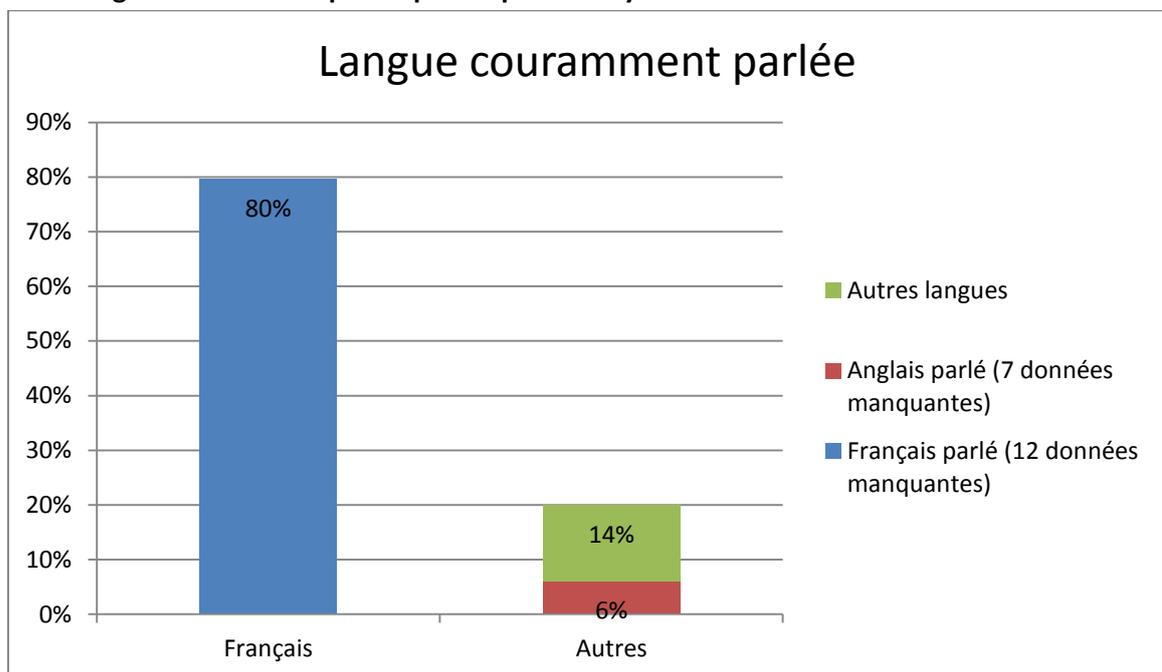
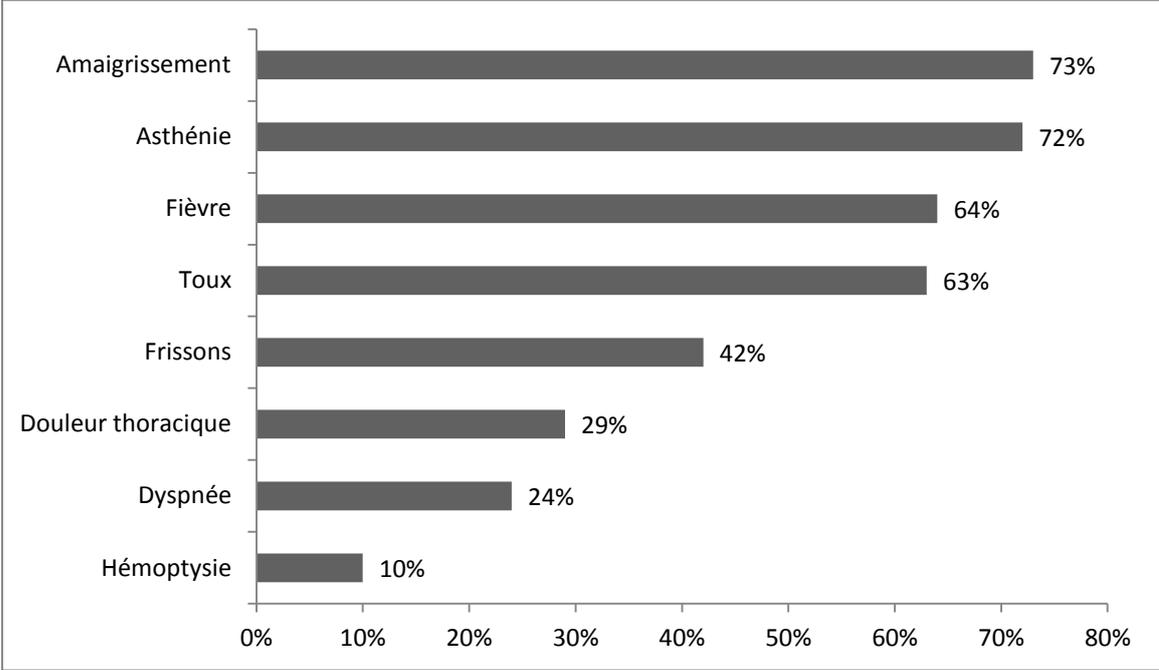
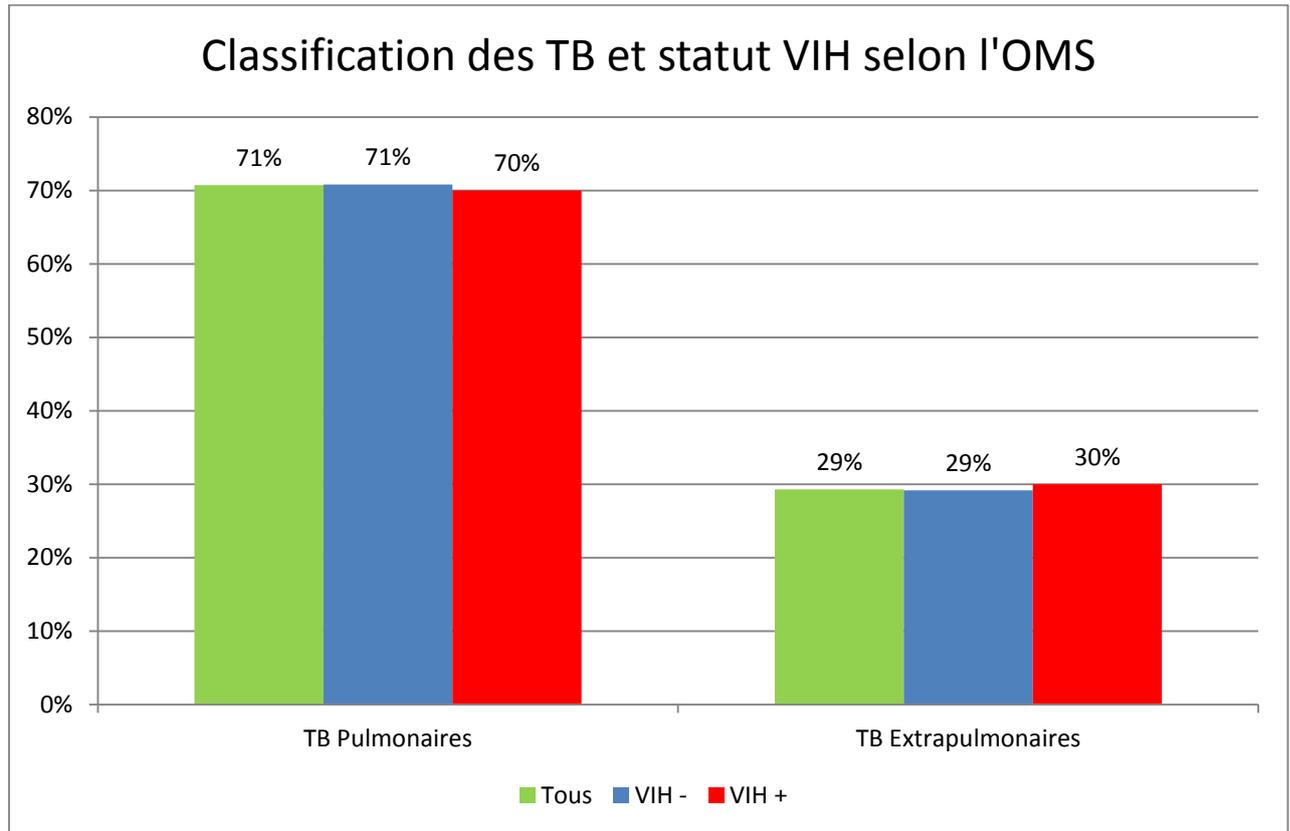


Figure 10. Signes et symptômes cliniques des cas de tuberculoses maladies de 2009 à 2011.

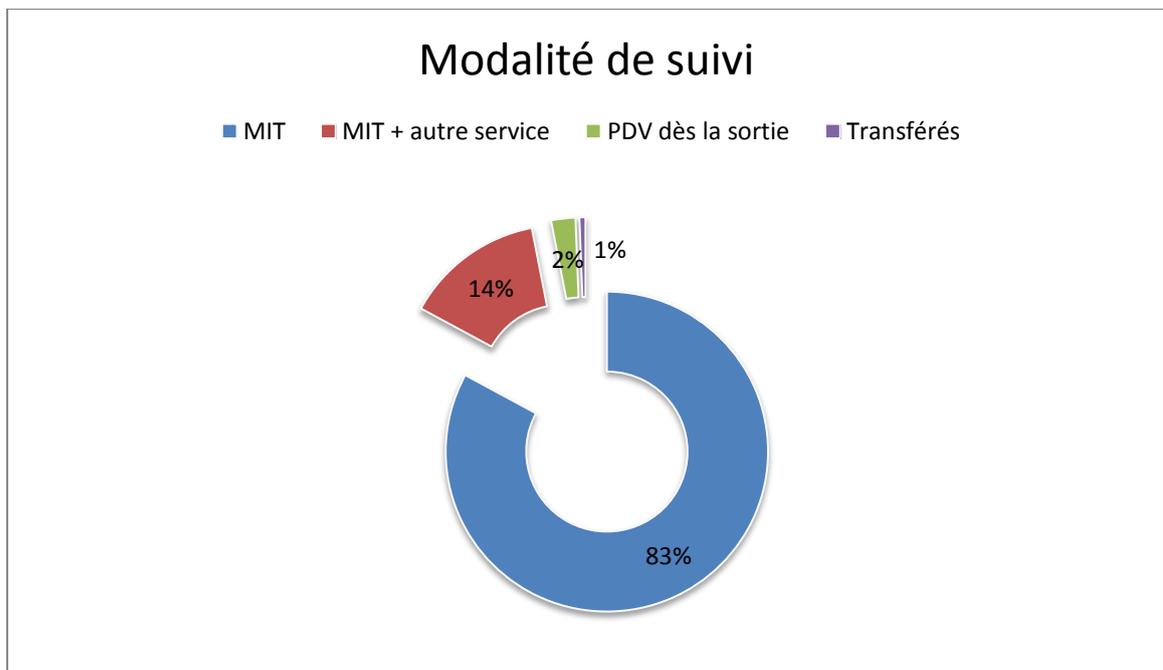


**Figure 11. Classification anatomique des cas de tuberculose maladie et statut VIH selon les définitions OMS.**



*TB : tuberculose ; VIH+ : patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine ; VIH - : patient non infecté par le virus de l'immunodéficience.*

**Figure 12. Modalités de suivi des cas de tuberculose maladie de 2009 à 2011**



*MIT : maladies infectieuses et tropicales ; PDV : perdu de vue*

**Table 1.** Caractéristiques des patients retenus pour l'analyse ayant une tuberculose maladie.

Caractéristiques	TB maladie	Données manquantes	Non VIH	VIH
<b>Total patients</b>	164 (100%)		144 (88%)	20 (12%)
<b>Age</b>	37,7 ±12		41 ±9,5	37 ±12
18-45	124 (76%)		76%	75%
45-88	39 (24%)		24%	25%
<b>homme</b>	131 (80%)		80%	20%
<b>Femme</b>	33 (20%)		80%	20%
<b>Né en France</b>	20 (14%)	16	15%	5%
<b>En France depuis (ans)</b>		15		
< 2 ans	29 (20%)		18%	29%
2-5 ans	32 (21%)		21%	24%
> 5 ans	68 (46%)		46%	41%
<b>Durée hospitalisation (jours)</b>	15,7 ±10,4		14,3 ±8,7	25,8 ±15,1
<b>Addiction</b>				
Tabac	63 (41%)	10	38,2%	40%
Alcool	23 (14%)	11	12,5%	25%
Toxicomanie	12 (7%)	30	20%	5,6%
<b>Pas de couverture sociale</b>	35 (26%)	29	20,8%	25%
<b>Logement</b>		9		
personnel	87 (56%)		56,2%	30%
Non personnel	68(44%)			
<b>Langue française</b>	121(80%)	12	71,5%	90%
<b>Absence d'emploi</b>	85 (54%)	8	51,4%	55%
<b>Antécédent</b>				
TB maladie	18 (11%)	2	11,1%	10%
Diabète	11 (7%)	1	6,9%	5%
Cirrhose	3 (2%)	8	2%	0%
Cancer	1(1%)	1	1%	0%
MAI	2 (1%)	1	1%	0%
VHB ou VHC	7 (4%)		4,2%	5%
Psychiatrique	5 (3%)	1	3%	0%
<b>Clinique</b>				
Amaigrissement	109 (73%)	15	65%	75%
Asthénie	107 (72%)	16	65%	65%
Fièvre	100 (64%)	7	57,6%	85%
Frissons	27 (42%)	99	15,3%	25%
Sueurs nocturnes	68 (57%)	45	45%	15,6%
Toux	101 (63%)	4	62,5%	55%
Dyspnée	38 (24%)	5	20,1%	45%
Douleur thoracique	44 (29%)	12	26,4%	30%
Hémoptysie	16 (10%)	5	10%	0%
TB pulmonaire	116 (71%)		70,8%	70%
TB pulmonaire bacillifère	52 (45%)	4	80,3%	57,1%
<b>RP anormale</b>	112 (70%)	2	68%	70%
Caverne	56 (51%)	5	37,5%	10%
Apex	82 (77%)		31,2%	40%
Atteinte Bilatérale	54 (50%)	5		
<b>CRP</b>	62 ±61		63 ±63	60 ±45
<b>Effet secondaire &lt;6 mois</b>	37 (30%)	41	22,9%	35%
<b>Effet secondaire grave</b>	16 (12,5%)	36	8,3%	25%
<b>Éducation thérapeutique</b>	50 (31%)	5	26,4%	60%
<b>DOT</b>	35 (22%)	8	19,5%	35%
<b>SSR</b>	39 (25%)	5	21,5%	40%

TB : tuberculose ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; DOT : traitement directement observé; SSR : soins de suite et de réadaptation ; RP : radiographie pulmonaire ; MAI : maladie auto immune ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; CRP : C réactive protéine.

**Table 2.** Caractéristiques des PVVIH au diagnostic.

Total	Variables qualitatives % (n=20)	Variables quantitatives	
		Moyenne ±écart type	Médiane
<b>VIH inaugural</b>	60% (12)		
<b>Ancienneté VIH (année)</b>		6,45 ±6,23	4,83
<b>Mode de contamination</b>			
Hétérosexuelle	80% (16)		
Toxicomanie IV	5% (1)		
Homosexuelle	0% (0)		
Données manquantes	15% (3)		
<b>Traitement en cours</b>			
ARV	25% (5)		
Cotrimoxazole	0% (0)		
Anti-tuberculoses	0% (0)		
<b>Stade VIH au diagnostic*</b>			
Stade A	15% (3)		
Stade B	10% (2)		
Stade C	75% (15)		
<b>Taux de CD4/mm<sup>3</sup></b>		160 ±201	64,5
<b>Charge virale (copie/ml)</b>		1 128 888 ±1 823 483	498 704

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; PVVIH : patients vivants avec le VIH ; IV : intraveineux ; ARV : anti rétro-viraux ; \* : classification du CDC de 1993.

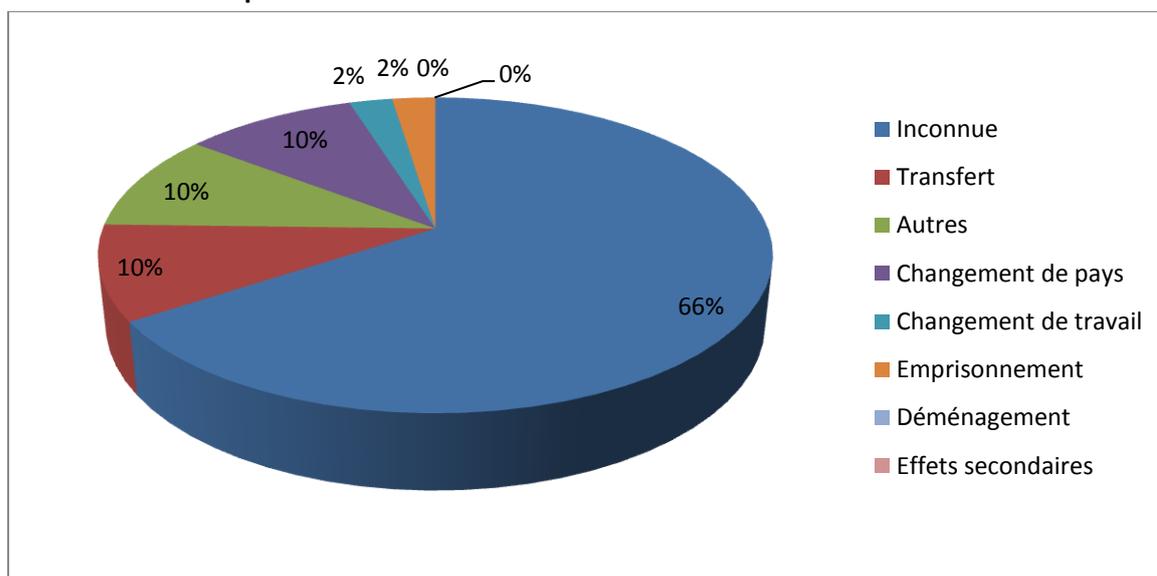
#### ❖ Caractéristiques associées à la perte de vue :

Au sein de cette population, 26,2% (43/164) des patients ont été PDV. Les raisons sont, dans la majorité des cas, inconnues (Figure 13).

En analyse univariée, le fait d'avoir un âge inférieur à 45 ans était significativement associé à un risque plus élevé de perte de vue (OR 2,97 ; IC 95% 1,08-8,18 ; p=0,02) ainsi que le fait d'avoir une TB miliaire (OR 6,15 ; IC 95% 1,09-34,9 ; p=0,038). On constatait une tendance à être plus PDV chez les patients ayant une toxicomanie ancienne ou actuelle (OR 3,36 ; IC 95% 1,00-11,35 ; p= 0,14), les tabagiques (OR 1,88 ; IC 95% 0,90-3,95 ; p=0,06), et ceux nés en France (p=0,15), ou ayant une TB strictement ganglionnaire (OR 2,04 ; IC 95% 0,81 5,13 ; p=0,08) (Table 3 et 4). On constatait significativement moins de PDV pour les patients ayant eu soit une éducation thérapeutique (OR 0,31 ; IC 95% 0,12-0,81 ; p<0,01), soit une DOT (OR 0,32 ; IC 95% 0,12-0,96 ; p=0,03), ou étant allé en SSR (OR 0,34 ; IC 95% 0,12-0,94 ; p=0,06). Ces résultats étaient retrouvés également chez ceux ayant deux de ces précédentes variables (OR 0,31 ; IC95% 0,12-0,81 ; p=0,01). On ne retrouvait pas d'autre différence significative que ce soit en termes de symptomatologie initiale, de localisation (hormis miliaire), de formes de TB, de critères sociodémographiques, de précarité, ainsi que d'effets secondaires (Table 4 et 5). Les patients infectés par le VIH n'étaient pas plus PDV (p= 0,95).

En analyse multivariée, être né en France était significativement associé à un risque plus élevé de PDV (aOR 4,57 ; IC95% 1,17-17,73), alors qu'avoir reçu une éducation thérapeutique l'était moins (aOR 0,17 ; IC 95% 0,02-0,96). En revanche le tabagisme était lui aussi significativement associé à un risque plus élevé de PDV (aOR 2,40 ; 1,08-5,31) en analyse multivariée par méthode stepwise (Table 6).

**Figure 13. Raisons de la perte de vue des 43 cas de tuberculose maladie de 2009 à 2011.**



**Table 3.** Analyse univariée des caractéristiques socio-démographiques, des co-morbidités et du statut perdu de vue, à 6 mois de traitement d'une tuberculose maladie.

<b>Caractéristiques</b>	<b>PDV %</b>	<b>Données manquantes</b>	<b>p</b>
<b>Total</b>	26,2 %	0	
18-45 ans	30,4%		0,02
45-88 ans	12,8%		
<b>Homme</b>	25,9%	0	
<b>Femme</b>	24,2%	0	0,84
<b>Né en France</b>	40%	16	
<b>Né à l'étranger</b>	21,1%	16	0,09
<b>En France depuis</b>			0,07
< 2 ans	31,0%		
2-5 ans	15,6%		
> 5 ans	20,6%		
inconnu	46,7%		
<b>VIH</b>		0	
Oui	25%		0,95
Non	25,7%		
<b>Tabac</b>		10	
Oui	30,2%		0,14
Non	19,8%		
<b>Alcool</b>		11	
Oui	26,1%		0,82
Non	23,8%		
<b>Toxicomanie</b>		30	
Oui	50%		0,07
Non	22,1%		
<b>Addiction</b>			
Oui	31,6%		0,57
Non	24,8%		
<b>Couverture Sociale</b>		29	
Oui	24%		0,39
Non	31,4%		
<b>Logement personnel</b>			
Oui	27,6%	9	0,57
Non	23,5%	9	
<b>Emploi actif</b>	26,4%	8	0,85
<b>Absence d'emploi</b>	24,7%	8	
<b>Précarité</b>			
Oui	30,6%		0,25
Non	22,5%		
<b>Parle Français</b>	25,6%	12	0,73
<b>Ne parle pas français</b>	22,6%	12	
<b>Antécédents</b>			
TB maladie		2	
Oui	27,8%		0,78
non	25,7%		
Diabète		1	
Oui	9,1%		0,29
non	27%		
Cirrhose		8	
Oui	66,7%		0,18
Non	26,1%		
Psychiatrique		1	
Oui	20%		0,40
Non	25,9%		

PDV : perdue de vue ; OR : odd ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95%

**Table 4.** Analyse univariée des caractéristiques clinico-radiologiques et du statut perdu de vue.

Caractéristiques	PDV (%)	Données manquantes	p	Caractéristiques	PDV (%)	Données manquantes	p
<b>CLINIQUE</b>				<b>LOCALISATION TB</b>			
<b>Amaigrissement</b>		15		<b>Pulmonaire</b>		0	
Oui	27,5%			Oui	16,5%		0,29
Non	22,5%		0,72	Non	9,1%		
<b>Asthénie</b>		16		<b>Bacillifère</b>			
Oui	24,3%			Oui	26,9%		0,97
Non	26,8%		0,75	Non	28,6%		
<b>Fièvre</b>		7		<b>Miliaire</b>			
Oui	27%			Oui	66,7%		0,04
Non	24,6%		0,74	Non	24,0%		
<b>Frissons</b>		99		<b>Pleurale</b>			
Oui	14,8%			Oui	16,7%		0,57
Non	31,6%		0,12	Non	26,7%		
<b>Sueurs nocturnes</b>		45		<b>Ganglionnaire seule</b>			
Oui	30,9%			Oui	40,9%		0,08
Non	19,6%		0,17	Non	23,2%		
<b>Toux</b>		4		<b>Hépatosplénique</b>			
Oui	24,7%			Oui	13,6%		0,17
Non	28,8%		0,57	Non	27,5%		
<b>Dyspnée</b>		5		<b>Digestive</b>			
Oui	18,4%			Oui	6,8%		0,12
Non	26,4%		0,32	Non	27,5%		
<b>Douleur thoracique</b>		12		<b>Ostéoarticulaire</b>			
Oui	18,2%			Oui	15,4%		0,52
Non	29,6%		0,15	Non	26,5%		
<b>Symptomatique</b>				<b>Péricardique</b>			
Oui	22,7%			Oui	0%		0,20
Non	28,1%		0,43	Non	26,7%		
<b>RADIOLOGIQUE</b>				<b>Neuroméningée</b>			
<b>Caverne</b>		2		Oui			1
Oui			0,86	Non	20%		
Non	26,8%				26,1%		
<b>Bilatérale</b>		8					
Oui	25,5%		0,18				
Non	20,4%						
	30,4%						

TB : tuberculose ; TM : tuberculose maladie  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

PDV : perdue de vue ; OR : odd ratio  
IC 95% : intervalle de confiance à 95%

**Table 5.** Analyse univariée des effets secondaires, du suivi et du statut perdu de vue.

<b>Caractéristiques</b>	<b>PDV (%)</b>	<b>p</b>
<b>Effets II &lt;6 mois</b>		
Oui	8,1%	0,08
Non	1,2%	
<b>Effets II graves</b>		
Oui	6,2%	1
Non	5,4%	
<b>IRIS</b>		
Oui	16,7%	0,25
Non	10,2%	
<b>Suivi double</b>		
Oui	8,7%	0,06
Non	27,2%	
<b>DOT</b>		
Oui	11,4%	0,03
Non	28,9%	
<b>ETP</b>		
Oui	12%	<0,01
Non	30,3%	
<b>SSR</b>		
Oui	12,8%	0,06
Non	30%	
<b>DOT-SSR-ETP (2/3)</b>		
Oui	11,1%	0,01
Non	29,5%	
<b>Durée hospitalisation (jours)</b>	14,52 ±2,85	0,41
<b>Durée SSR (mois)</b>	2,1 ±1,78	0,26

*PDV : perdue de vue ; OR : odd ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; Effet II : effet secondaire ; IRIS : syndrome inflammatoire de restauration immune ; DOT : traitement directement observé ; ETP : éducation thérapeutique ; SSR : soins de suite et de réadaptation.*

**Table 6.** Analyse univariée puis multivariée des facteurs associés à la perte de vue pendant le traitement d'une tuberculose maladie.

Analyse univariée					Analyse multivariée					
					Avec toutes les variables			Par sélection descendante des variables		
	N	OR	IC 95%	p	aOR	IC 95%	p	aOR	IC 95%	p
<b>Sexe</b>	164			0,77						
femmes	33	1,00			1,00					
hommes	131	1,14	0,47-2,76		0,83	0,26-2,67	0,76			
<b>Classe d'âge</b>	164			0,02						
18-45 ans	125	2,97	1,08-8,18		2,21	0,68-7,22	0,19			
45-88 ans	39	1,00			1,00					
<b>Alcoolisme</b>				0,35						
non	130	1,00			1,00					
oui	23	1,08	0,39-2,98		0,75	0,17-3,31	0,71			
inconnu	11	2,55	0,73-8,93		0,00	0-	0,99			
<b>Tabagisme</b>				0,06						
non	91	1,00			1,00			1,00		
oui	63	1,88	0,90-3,95		2,55	0,95-6,82	0,06	2,40	1,08-5,31	0,03
inconnu	10	4,06	1,05-15,52		703240,50	0-	0,98	4,59	1,14-18,44	0,03
<b>Toxicomanie</b>				0,14						
non	122	1,00			1,00					
oui	12	3,36	1,00-11,23		2,07	0,38-11,15	0,4			
inconnu	30	1,44	0,59-3,50		1,14	0,28-4,54	0,85			
<b>Durée du séjour en Fr</b>				0,08						
né en France	20	2,57	0,88-7,49		4,57	1,17-17,73	0,03			
<2 ans	29	1,74	0,65-4,63		1,18	0,36-3,97	0,78			
2-5 ans	32	0,71	0,23-2,19		0,42	0,11-1,63	0,21			
>5 ans	68	1,00			1,00					
inconnu	15	2,02	1,04-10,9		2,92	0,68-12,81	0,16			

TB : tuberculose ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; PDV : perdue de vue ; OR : odd ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; aOR : Odd Ratio ajusté ; Effet II : effet secondaire ; Fr : France.

**Table 6. Suite.** Analyse univariée puis multivariée des facteurs associés à la perte de vue pendant le traitement d'une tuberculose maladie.

	Analyse univariée				Analyse multivariée					
	N	OR	IC 95%	p	Avec toutes les variables			Par sélection descendante des variables		
					aOR	IC 95%	p	aOR	IC 95%	p
<b>Logement</b>				0,68						
collectif	42	0,84	0,37-1,90		1,27	0,43-3,74	0,67			
autres	122	1,00			1,00					
<b>ATCD de TM</b>				0,87						
oui	18	1,09	0,36-3,26		2,09	0,58-7,53	0,26			
non	146	1,00			1,00					
<b>VIH</b>				0,89						
non	144	1,00			1,00		0,44			
oui	20	0,93	0,31-2,73		0,47	0,07-3,21				
<b>TB</b>				0,19						
Pulmonaire	116	1,00			1,00					
Extrapulmonaire	48	1,64	0,78-3,45		2,16	0,87-5,38	0,1			
<b>TB pulmonaire bacillifère</b>				0,97						
non	111	1,00								
oui	53	1,01	0,48-2,13							
<b>DOT</b>				0,03						
non	121	1,00			1,00					
oui	35	0,32	0,10-0,96		11,56	0,07-1932,01	0,35			
NSP	8	2,45	0,58-10,38		13,19	0,49-354,93	0,13			
<b>ETP</b>				<0,01						
non	109	1,00			1,00			1,00		
oui	50	0,31	0,12-0,81		0,17	0,02-0,96	0,05	0,27	0,10-0,73	0,009
NSP	5	9,21	0,99-85,59		19,63	0,80-482,07	0,07	13,07	1,11-103,32	0,04
<b>SSR</b>				0,06						
non	120	1,00			1,00					
oui	39	0,34	0,12-0,94		0,13	0,001-6,42	0,38			
NSP	5	1,55	0,25-9,71		0,09	0,001-6,42	0,27			
<b>DOT et/ou ETP et/ou SSR</b>	158			0,01						
non	104	1,00								
oui	49	0,31	0,12-0,81							
NSP	11	1,88	0,53-6,60							

TB : tuberculose ; TM : tuberculose maladie ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; PDV : perte de vue ; OR : odd ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; aOR : Odd Ratio ajusté ; Effet II : effet secondaire ; IRIS : syndrome inflammatoire de restauration immune ; DOT : traitement directement observé ; ETP : éducation thérapeutique ; SSR : soins de suite et de réadaptation.

## **DISCUSSION**

Être perdu de vue au cours du traitement d'une TB active peut avoir des conséquences potentiellement graves aussi bien pour le patient, qu'en termes de santé publique au vu du risque de cas secondaires. Dans notre étude on retrouvait un taux de PDV à 6 mois de traitement d'une TM nettement plus élevé (26,2%) qu'au niveau national (9,3%) ou départemental (17%) en 2009 (8). Bien qu'aucun critère sociodémographique ne soit associé à la PDV dans notre étude, il se peut que nous ayons manqué de puissance pour mettre en évidence cette différence. En effet la population étudiée est en majorité sans emploi, 44% n'ont pas de logement personnel ou logent chez un membre de la famille au 1<sup>er</sup> degré et 25% n'ont pas de couverture sociale. Par ailleurs les données de l'InVS sous estiment possiblement la situation car elles sont basées sur l'analyse de seulement 63% des issues de traitement en 2009 (8-18), les issues de traitement les moins renseignées pouvant correspondre aux patients les plus difficiles à suivre. Une étude française prospective hospitalière parisienne, réalisée sur 10 ans, retrouvait un taux de PDV de 19,5%, plus proche du notre (et 7,9% de patients transférés) (29). De même dans des centres médico-sociaux parisiens ce taux était de 20% (30).

Dans notre étude le jeune âge ainsi que le tabagisme étaient associés à un risque plus important de PDV alors qu'avoir bénéficié d'une DOT, était associé à un risque plus faible. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature (23-26-31) mais ne se confirment pas lors de l'analyse multivariée excepté pour le tabagisme. Un manque de puissance est possiblement imputable. L'ETP semble diminuer le risque d'être PDV au cours du traitement d'une TB. Il n'y a pas d'étude à notre connaissance évaluant l'impact d'une ETP au cours du traitement d'une TB. Mais l'étude prospective de *Rodrigo et al.* montre que les patients ayant une faible compréhension de leur maladie sont 2,9 fois plus à risque d'être PDV (35).

Dans notre étude, les patients nés en France sont associés à un risque plus important d'être PDV. Cet élément est discordant avec les données de la littérature. En effet, dans les pays Européens de faible incidence de la TB comme aux Royaume-Uni, ce sont les migrants arrivés récemment, qui sont les plus PDV, et particulièrement les caucasiens (26). Cette différence peut s'expliquer par la spécificité du système français sanitaire et social. En effet,

les migrants déclarant une TB sur le sol français, qu'ils soient en situation régulière ou non, bénéficient d'une ouverture de droit donnant accès à une prise en charge à 100% des soins de santé, et ce même s'ils sont en France depuis moins de 3 mois. Mais cette prise en charge nécessite une collaboration médico-sociale régulière, incitant très probablement le patient migrant à plus d'assiduité dans son suivi thérapeutique.

L'étude de *Rodrigo et al.* a récemment mis au point un score prédictif du risque de PDV au cours du traitement d'une TB. Ce modèle est basé à partir des résultats multivariés de 2 cohortes espagnoles prospectives multicentriques, retrouvant comme facteurs de risques de PDV : les migrants, ceux vivants seuls ou en institution, ou ayant une faible compréhension de la maladie, ainsi que ceux précédemment traités. Ils proposent de se baser sur ce modèle (en fonction du score obtenu) pour cibler au mieux les patients à risques, nécessitant une DOT ou d'autres stratégies afin d'améliorer l'adhérence au traitement.

Les avantages de notre étude sont : l'inclusion de toutes les TB actives adultes, sans aucun autre critère de sélection, nous affranchissant ainsi de ce biais. Le nombre important de variables recueillies, notamment sociodémographiques, couplé à la méthode de recueil, recoupant les données informatisées des CRH à celles dans les dossiers patients, ont permis une bonne caractérisation et maîtrise de notre population. Cela associé à l'exhaustivité des informations sur les issues de traitement, nous assure d'avoir un résultat final au plus proche de la réalité et de s'affranchir au maximum du risque de co-variables non maîtrisées comme cela a pu être une des limites dans l'interprétation des résultats de certaines études (18-32).

Les limites de notre étude sont en premier lieu son caractère rétrospectif et monocentrique, au sein d'une population non représentative de la population nationale. Ainsi qu'un manque de puissance, qui ne nous a pas permis de mettre en évidence des facteurs de risques connus dans la littérature et existant probablement dans notre étude, tels que: l'alcoolisme (33-20-34-23-22), les patients UDI (35) et ceux ayant un antécédent de traitement d'une TB (35) ou une résistance au traitement (22). Par ailleurs le faible effectif de PVVIH nous invite à être prudent dans l'interprétation des résultats de ce sous-groupe.

## **CONCLUSION**

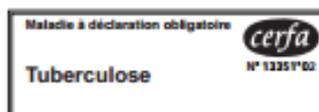
Notre étude monocentrique a permis d'identifier comme facteurs de risque de PDV au cours du traitement de la TB, le tabagisme et le fait d'être né en France. Cette dernière donnée n'est probablement pas extrapolable à l'échelle nationale, étant donné le caractère spécifique de notre population de Seine-Saint-Denis. Il semble indispensable de mettre en place des mesures pour diminuer le plus possible ce risque de perte de vue. L'ETP est une approche séduisante utilisée de façon large dans de multiples pathologies, mais peu évaluée dans la TB. Son efficacité est montrée ici au cours du traitement d'une TB et permet de réduire le risque d'être PDV. L'intérêt d'un accompagnement thérapeutique prolongé et renforcé incluant l'ETP se confirme, afin de diminuer le risque de PDV et par conséquent le risque de rechute, voire de TB multirésistantes. L'utilisation d'un score prédictif du risque de PDV pourrait aider à cibler au mieux les patients nécessitant cet accompagnement, mais cela doit être confirmé dans des études prospectives à plus grande échelle.

# **ANNEXE 1**

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



La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire.  
Critères de notification de la tuberculose maladie :  
**Cas confirmé :** maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculois 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

<input type="checkbox"/> Traitement achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement Date de fin de traitement : _____ Si culture positive en début de traitement, négativation de la culture en cours de traitement : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas	<b>Traitement achevé :</b> le patient est considéré comme guéri par le médecin et a pris au moins 80 % de la dose totale prescrite du traitement
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

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

Le traitement a été arrêté et non repris car :

- diagnostic de tuberculose non retenu
- autre raison, préciser : \_\_\_\_\_

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) :

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 : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

Sans information

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)  
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Supply P, Marceau M, Mangenot S, Roche D, Rouanet C, Khanna V, et al. Genomic analysis of smooth tubercle bacilli provides insights into ancestry and pathoadaptation of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Genet.* févr 2013;45(2):172-179.
2. Iwai K, Maeda S, Murase Y. [Archaeology of tubercle bacilli and tuberculosis]. *Kekkaku.* mai 2010;85(5):465-475.
3. Guide des vaccinations 2012 - Vaccination contre la tuberculose par le BCG et les tests tuberculiniques.  
<http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guidevaccination->
4. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJD. Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review. *PLoS ONE.* 4 avr 2011;6(4):e17601.
5. WHO | Global tuberculosis report 2013. WHO.  
[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html)
6. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013.  
<http://www.euro.who.int/en/healthtopics/communicablediseases/tuberculosis/publications/2013/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-in-europe-2013>
7. team EC for DP and C (ECDC)-HCU-E editorial. Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European Union and European Economic Area countries. 2014  
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20726>
8. Données épidémiologiques / Tuberculose / Infections respiratoires / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques.  
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques>
9. Trends of tuberculosis in the Île-de-France region (France) from 2000 to 2010 .  
[http://www.invs.sante.fr/beh/2014/8/2014\\_8\\_1.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2014/8/2014_8_1.html)
10. Rapport Morlat 2013.  
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Morlat\\_2013\\_Mise\\_en\\_ligne.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf)
11. DO VIH sida 2011.pdf.  
[http://www.invs.sante.fr/surveillance/vih-sida/PDF/DO\\_VIH\\_sida\\_2011.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/vih-sida/PDF/DO_VIH_sida_2011.pdf)
12. Kwan CK, Ernst JD. HIV and Tuberculosis: a Deadly Human Syndemic. *Clin Microbiol Rev.* 4 janv 2011;24(2):351-376.

13. Pawlowski A, Jansson M, Skold M, Rottenberg ME, Kallenius G. Tuberculosis and HIV Co-Infection. *PLoS Pathog.* févr 2012
14. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2013;368(8):745-755.
15. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 1996
16. Revised definitions and reporting framework for tuberculosis <http://www.euro.who.int/en/healthtopics/communicablediseases/tuberculosis/news/news/2013/04/revised-definitions-and-reporting-framework-for-tuberculosis>
17. Van Hest R, Ködmön C, Verver S, Erkens CGM, Straetemans M, Manissero D, et al. Tuberculosis treatment outcome monitoring in European Union countries: systematic review. *Eur Respir J.* mars 2013;41(3):635-643.
18. Antoine D, Che D. Treatment outcome monitoring of pulmonary tuberculosis cases notified in France in 2009. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013;18(12).
19. Kizito KW, Dunkley S, Kingori M, Reid T. Lost to follow up from tuberculosis treatment in an urban informal settlement (Kibera), Nairobi, Kenya: what are the rates and determinants? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* janv 2011;105(1):52-57.
20. Santha T, Garg R, Frieden TR, Chandrasekaran V, Subramani R, Gopi PG, et al. Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India, 2000. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* sept 2002;6(9):780-788.
21. Kizito KW, Dunkley S, Kingori M, Reid T. Lost to follow up from tuberculosis treatment in an urban informal settlement (Kibera), Nairobi, Kenya: what are the rates and determinants? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* janv 2011;105(1):52-57.
22. Kliiman K, Altraja A. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* avr 2010;14(4):454-463.
23. Finlay A, Lancaster J, Holtz TH, Weyer K, Miranda A, van der Walt M. Patient- and provider-level risk factors associated with default from tuberculosis treatment, South Africa, 2002: a case-control study. *BMC Public Health.* 2012;12:56.
24. Horo K, Kouassi AB, Brou-Gode CV, Ahui J-MB, Diaw A, Kone-Konate F, et al. [Predictive factors of lost to follow-up status during tuberculosis treatment]. *Rev Mal Respir.* sept 2011;28(7):894-902.
25. Anuwatnonthakate A, Limsomboon P, Nateniyom S, Wattanaamornkiat W, Komsakorn S, Moolphate S, et al. Directly observed therapy and improved tuberculosis treatment outcomes in Thailand. *PloS One.* 2008;3(8):e3089.

26. Millett ERC, Noel D, Mangtani P, Abubakar I, Kruijshaar ME. Factors associated with being lost to follow-up before completing tuberculosis treatment: analysis of surveillance data. *Epidemiol Infect.* 30 juill 2012;141(06):1223-1231.
27. Dye C;Glaziou P;Floyd K;Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. *Annu Rev Public Health.* 1 janv 2013;34:271-286.
28. OMS | Politique de l’OMS pour les activités conjointes de lutte contre la tuberculose et le VIH. WHO.
29. OMS | Tuberculose. WHO.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/index.html>
30. Antoun F, Momas I, Vieu V, Poinard R, Crespy M. [Epidemiologic followup of cases of tuberculosis in the medical-social centers of Paris for the year 1994]. *Rev Mal Respir. avr 1998;15(2):171-176.*
31. Kittikraisak W, Burapat C, Kaewsard S, Watthanaamornkiet W, Sirinak C, Sattayawuthipong W, et al. Factors associated with tuberculosis treatment default among HIV-infected tuberculosis patients in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* janv 2009;103(1):59-66.
32. BEH n°32/2011 / 2011 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2011/BEH-n-32-2011>
33. Diel R, Niemann S. Outcome of tuberculosis treatment in Hamburg: a survey, 1997-2001. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* févr 2003;7(2):124-131.
34. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lonroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health.* 5 déc 2009;9:450.
35. Rodrigo T, Cayla JA, Casals M, Garcia-Garcia JM, Caminero JA, Ruiz-Manzano J, et al. A predictive scoring instrument for tuberculosis lost to follow-up outcome. *Respir Res.* 2012;13(1):75.



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Objectif :** mettre en évidence les facteurs de risques associés à la perte de vue (PDV), 6 mois après le début du traitement d'une tuberculose maladie. Evaluer l'impact de l'infection VIH dans le suivi de la tuberculose (TB).

**Méthode :** étude rétrospective monocentrique observationnelle, de janvier 2009 à décembre 2011, au CHU Avicenne en Seine-Saint-Denis. Analyse univariée et multivariée des facteurs sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques 6 mois après le début d'un traitement des patients hospitalisés dans notre service pour une TB pulmonaire ou extra-pulmonaire (indépendamment de leur statut pour le VIH).

**Résultats :** l'étude a porté sur 164 patients dont 20 (12,2%) étaient infectés par le VIH. A 6 mois de traitement 43 (26%) patients étaient PDV. En analyse univariée, les patients de moins de 45 ans étaient plus PDV (OR 2,97 ; IC 95% 1,08-8,18 ;  $p=0,02$ ). En revanche l'origine étrangère ( $p=0,09$ ) n'influaient pas sur le taux de PDV. De même, ceux vivant en situation de précarité ou ayant 1 à 2 addictions ou des effets secondaires sous traitement n'étaient pas plus PDV. On constatait significativement moins de PDV chez les patients ayant eu une éducation thérapeutique (ETP) ( $p=0,01$ ), une DOT (traitement directement observé) ( $p=0,03$ ). La durée d'hospitalisation pour TB chez les patients VIH + était plus longue : 25,8 jours en moyenne [ET 4-74] contre 14,3 jours [ET 2-55] pour les patients non VIH ( $p=0,003$ ), mais ils n'avaient pas plus d'effets secondaires sous traitement ( $p=0,24$ ). La proportion de PDV entre ces groupes ne différait pas : respectivement 5 (25,0%) contre 37 (25,7%) ( $p=0,94$ ). En analyse multivariée l'ETP était indépendamment associée à un taux plus faible de PDV (aOR 0,17 ; IC 95% 0,02-0,96). En revanche les patients nés en France ou tabagiques étaient plus PDV, respectivement (aOR 4,57 ; IC 95% 1,17-17,73), et (aOR 2,40 ; IC 95% 1,08-5,31).

**Conclusion :** Dans notre étude, le taux de PDV est plus élevé que la moyenne nationale. Le statut VIH ne semble pas influencer sur le risque d'être PDV. L'intérêt d'un accompagnement thérapeutique prolongé et renforcé se confirme, pour optimiser le suivi et diminuer le risque de récurrences voire de TB multirésistantes.

---

## TITRE EN ANGLAIS

***Factors associated with being lost of follow-up during tuberculosis treatment in Seine-Saint-Denis.***

---

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2014

---

**MOTS CLEFS :** tuberculose, perdu de vue, issue de traitement

---

INTITULÉ ET ADRESSE :

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---