



Évolution de la mono-résistance à l'INH en Belgique, contribution du Registre sur 13 années

Patrick de Smet

Data manager FARES

Evolution de la mono-résistance à l'INH en Belgique, contribution du Registre sur 13 années

—

19 mars 2019

Objectif Décrire les associations transversales de la mono-résistance à l'isoniazide (MRI) avec quelques facteurs influents et reporter sur la prévalence estimée des souches résistantes en circulation dans un passé éloigné de même que sur l'évolution récente de cette prévalence.

1 Matériel - Méthode

Le Registre de la Tuberculose collecte de manière exhaustive des informations sur les cas de tuberculose maladie détectés sur l'ensemble du territoire. La méthodologie utilisée pour l'inclusion des cas ainsi que pour la standardisation des contenus des variables utilisées dans cette étude suit les recommandations internationales¹. De même, l'information bactériologique classique (culture, antibiogramme de première ligne) est issue d'un réseau de laboratoires participant à un exercice de contrôle de qualité annuel organisé par un laboratoire de référence national, ce dernier étant évalué par un laboratoire supranational². Les données collectées durant les années 2004 à 2017 sont utilisées. Les informations concernent la situation des sujets au moment du diagnostic.

Echantillon La Table 1.1 donne la répartition des effectifs après stratification pour l'origine nationale et regroupement par tertiles de date de diagnostic. Par étrangers

¹Rieder H, Watson J, Raviglione M, et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Resp J* 1996 ; 9 :1097-1104.

²Schwoebel V, Lambregts-van Weezenbeeck CSB, Moro ML, et al. Standardisation of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. Recommendations of a World Health Organization (WHO) and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Working Group. *Eur Resp J* 2000 ; 16 : 364-371.

établis on désigne les personnes de nationalité étrangère inscrites au registre de la population étrangère, par étrangers non-établis on entend les malades demandeurs d’asile ou non-documentés. Les périodes structurées sous forme de tertiles de dates de diagnostic correspondent pour T₁, T₂ et T₃ respectivement à 09/2003-05/2008, 06/2008-12/2012 et 01/2013-12/2017 soit encore les p50 dans chaque quantile : 2006, 2010 et 2015. La taille de l’échantillon net s’établit à 10.747 sujets (culture positive et DST disponible) issus d’un total de 14.645 cas enregistrés sur la période.

TAB. 1.1 : Description de l’échantillon

	T ₁			T ₂			T ₃		
	tous	c+†	dst+‡	tous	c+	dst+	tous	c+	dst+
Belges	2461	1917(77,9)	1751(91,3)	2309	1829(79,2)	1719(94,0)	2343	1787(76,3)	1727(96,6)
Etrangers établis	1583	1256(79,3)	1170(93,2)	1602	1245(77,7)	1197(96,1)	1760	1380(78,4)	1335(96,7)
Etrangers non-établis	903	662(73,3)	628(94,9)	874	654(74,8)	629(96,2)	810	615(75,9)	591(96,1)
total	4947	3835(77,5)	3549(92,5)	4785	3728(77,9)	3545(95,1)	4913	3782(77,0)	3653(96,6)

†cultures positives [n(%)]
‡dst disponible pour inh, rmp et emb pari les c+ [n(%)]

Statistiques Pour l’analyse bivariée les prévalences de résistance sont reportées avec leur intervalle de confiance binomial à 95% et la p valeur du test χ^2 d’hétérogénéité des proportions est restituée (éventuellement remplacé le cas échéant par la p valeur du test de Fisher exact).

Pour estimer les prévalences de mono-résistance dans un passé éloigné, les sujets ont été assignés à des cohortes rétrospectives d’années de naissance structurées en quartiles.

Pour décrire l’évolution récente, l’analyse stratifiée des prévalences au cours du temps dans les niveaux des confondants potentiels a été utilisée de même que les prévalences ajustées¹ dérivées de modèles multivariés ont été calculées. Dans ce dernier cas les tests de rejet de nullité des coefficients du facteur temps sont données ainsi que les intervalles de confiance à 95% autour des valeurs ajustées.

2 Résultats

2.1 Associations bivariées

La Figure 2.1 montre, pour le prédicteur important de résistance que constitue la présence d’antécédents de maladie tuberculeuse, un contraste modeste de prévalence

¹à la valeur moyenne des covariables dans l’échantillon

(+1,1% absolus, ns) entre les sujets n'ayant jamais présenté de tuberculose maladie et les récidivistes ; on observe pour près de vingt pour-cent des sujets (n=2.012) que ce statut est indisponible.

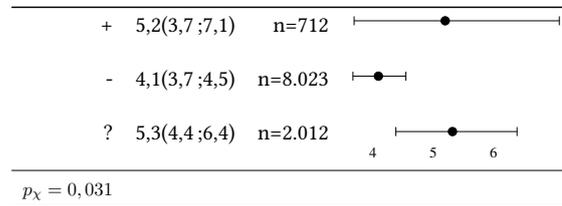


FIG. 2.1 : Proportion de MRI stratifiée pour les antécédents de tuberculose

La Figure 2.2a montre une prévalence mesurée parmi les non-Belges qui s'établit à un niveau presque deux fois plus élevé que celui relevé parmi les nationaux ; l'écart s'accroît encore lorsque une distinction est faite entre étrangers établis et étrangers non-établis, en défaveur de ces derniers (rapport de prévalence vs Belges = 2,3 ; Figure 2.2b).

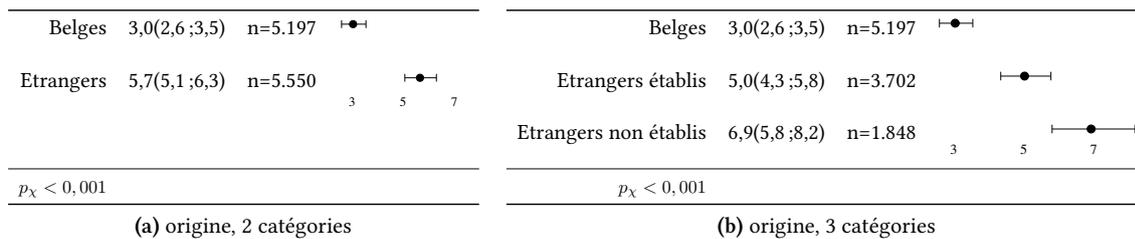


FIG. 2.2 : Proportion de MRI stratifiée pour l'origine nationale

La ventilation plus détaillée des nationalités permet encore d'accroître les écarts (Figure 2.3) ; une proportion de près de neuf pour-cent est enregistrée dans le groupe des personnes dont les nationalités correspondent à la catégorie "Afrique centrale" de la classification ONU (représentées principalement les deux Congos et le Cameroun dans notre échantillon). La catégorie "Europe de l'Est" reprend les pays d'Europe centrale mais aussi la Fédération de Russie, de même les Etats baltes sont repris sous "Europe du Nord", ceci peut expliquer un effet de dilution. A l'autre extrémité du spectre on remarque la faible proportion de résistance observées parmi les nationaux issus d'Afrique du Nord, lesquels représentent un contingent historiquement important des malades de nationalité étrangère (+- 20%).

En approche bivariable, la stratification de la résistance par quartile d'âge fait apparaître schématiquement deux niveaux, soit 2,6% parmi les sujets âgés de plus de 59 ans et approximativement 5% pour les trois premiers quartiles (Figure 2.4).

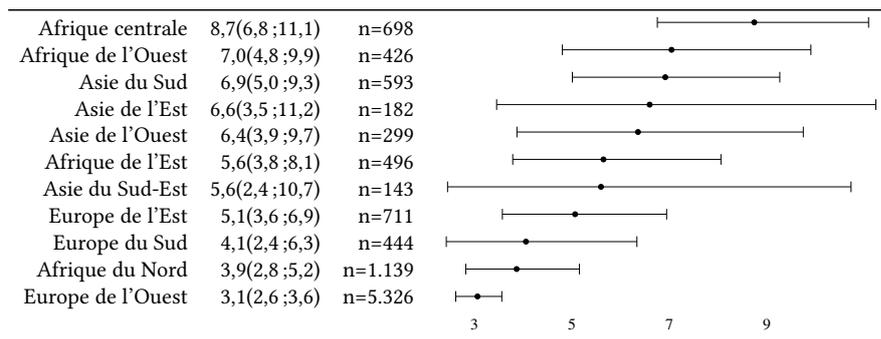


FIG. 2.3 : Proportion de MRI stratifiée pour l'origine nationale, détail (sous-régions ONU)

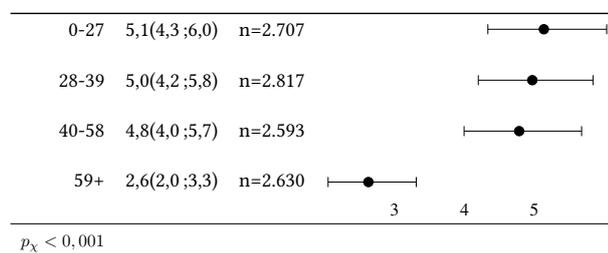


FIG. 2.4 : Proportion de MRI stratifiée par quartile d'âge au moment du diagnostic

La proportion de résistance mesurée chez les sujets masculins est très légèrement plus élevée que celle obtenue pour les sujets féminins (4,5% vs 4,3% ; ns ; Figure 2.5).

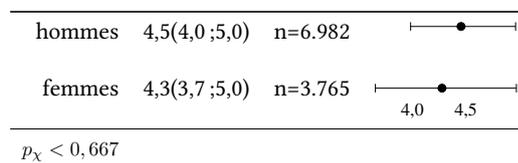


FIG. 2.5 : Proportion de MRI stratifiée pour le sexe

La Figure 2.6 suggère une prévalence plus élevée de résistance parmi les cas extra-pulmonaires stricts ; ces localisations se rencontrent plus fréquemment chez les jeunes malades (résultats non présentés).

On n'observe pas de différence de prévalence entre Régions de résidence (résultats non présentés, $p=0,940$).

2.2 Estimation de la prévalence historique

Principe L'infection du sujet par *Mycobacterium tuberculosis* est la condition nécessaire au développement d'une tuberculose active. Dans les populations en bonne santé,

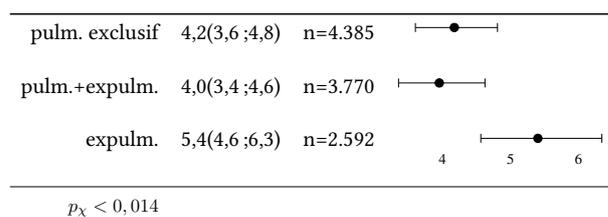


FIG. 2.6 : Proportion de MRI stratifiée selon la localisation de la maladie

il est estimé¹ que, en moyenne, dans moins de dix pour-cent des cas seulement l'infection sera suivie endéans les cinq ans d'un passage à la forme active. Le sujet infecté conservera la souche quiescente (la forme "latente") au cours de sa vie jusqu'à l'apparition de conditions favorables² à l'épanouissement de la maladie³ (on parle ici de tuberculose "endogène" ou réactivation). Le sujet sera à ce moment enregistré de même que les caractéristiques bactériologiques de la souche active seront déterminées. A l'autre extrémité du cycle vital, chez les enfants (idéalement les moins de 5 ans), les tuberculoses actives détectées ne pourront être que l'expression d'une infection récente par une souche en circulation à ce moment (tuberculose "exogène"). Pour synchroniser la provenance temporelle des cas collectés dans une large fenêtre transversale (13 années) ceux-ci seront identifiés par leur année de naissance, puis agrégés en quartiles.

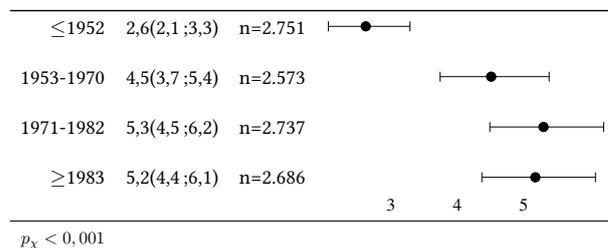


FIG. 2.7 : Proportion de MRI par quartile d'année de naissance

Résultats La Figure 2.7 montre globalement une différence marquée de la prévalence de résistance entre les sujets nés en 1952 ou avant (1er quartile) et les malades nés après 1952 ; pour ces derniers les proportions observées dans les trois derniers quartiles apparaissent proches et statistiquement indistinctes.

¹Sloot R., Schim van der Loeff M., Kouw P., Borgdorff M. Risk of Tuberculosis after Recent Exposure. A 10-Year Follow-up Study of Contacts in Amsterdam. Am J Respir Crit Care Med Vol 190, Iss 9, pp 1044 :1052, Nov 1, 2014

²comorbidités, traitements immunosuppresseurs, ...

³Mathema B., Kurepina N., Bifani P., Kreiswirth B. Molecular epidemiology of tuberculosis : current insights. Clinical microbiology reviews. 2006 ; 19(4) :658±85.

TAB. 2.1 : Proportion de MRI par quartile d'année de naissance, stratifié pour l'origine nationale (2 catégories)

	≤1952		1953-1970		1971-1982		≥1983	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Belges	2,6(1,9 ;3,3)	2.103	3,7(2,8 ;4,9)	1.338	3,7(2,5 ;5,2)	818	2,6(1,6 ;3,8)	938
Etrangers	2,8(1,7 ;4,4)	648	5,3(4,2 ;6,7)	1.235	6,0(5,0 ;7,1)	1.919	6,6(5,5 ;7,8)	1.748

Après stratification pour l'origine nationale en 2 catégories (Table 2.1 et Figure 2.8a) on remarque que les prévalences de résistance estimées chez les sujets belges et étrangers nés en 1952 ou avant (p50 intraquartile = 1937) sont presque identiques (2,6 et 2,8% respectivement); ces valeurs sont peu modifiées si on restreint l'échantillon aux sujets n'ayant pas d'antécédents : 2,4 et 3,0% respectivement (résultats non présentés). Rapidement, au-delà de cette origine commune, la proportion augmente parmi les non-Belges à mesure que l'on considère les cohortes de naissance plus récentes pour atteindre 6,6% pour les sujets nés en 1983 ou au-delà ; parmi les Belges la prévalence reste statistiquement équivalente soit 2,57% pour le premier quartile et 2,56% pour le quatrième quartile.

TAB. 2.2 : Proportion de MRI par quartile d'année de naissance, stratifié pour l'origine nationale (3 catégories)

	≤1952		1953-1970		1971-1982		≥1983	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Belges	2,6(1,9 ;3,3)	2.103	3,7(2,8 ;4,9)	1.338	3,7(2,5 ;5,2)	818	2,6(1,6 ;3,8)	938
Etrangers établis	2,6(1,5 ;4,3)	577	4,7(3,4 ;6,3)	869	5,1(4,0 ;6,5)	1.209	6,5(5,1 ;8,2)	1.047
Etrangers non-établis	4,2(0,9 ;11,9)	71	6,8(4,5 ;9,9)	366	7,5(5,6 ;9,7)	710	6,7(5,0 ;8,8)	701

Lorsque l'on stratifie de manière plus détaillée en distinguant les sujets non-Belges établis et les non-établis (Table 2.2 et Figure 2.8b), on remarque que la prévalence parmi les étrangers non-établis évolue parallèlement à celle mesurée parmi les étrangers établis pour les trois premiers quartiles, avec une translation verticale de + 2,6% en moyenne sur cet intervalle ; au-delà, l'augmentation de prévalence chez les non-belges établis semble s'accélérer et cette fois on observe pour les sujets nés en 1983 ou après, que les proportions se confondent (6,5 et 6,7% respectivement).

Pour sonder le "passé le plus récent", l'exercice est répété en sélectionnant les sujets nés après 1997, soit encore âgés de moins de 20 ans dans ce sous-échantillon. Cette restriction confirme (Figure 2.9a) la poursuite de la divergence entre Belges et non-Belges avec cette fois un rapport de prévalence de 5.3. La limite inférieure de l'intervalle de

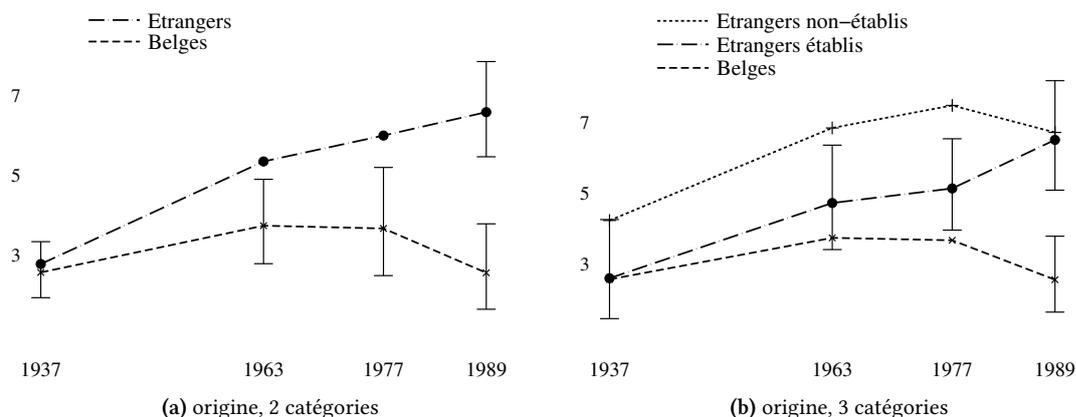


FIG. 2.8 : Proportion de MRI par quartile d'année de naissance (p50 intraquartile), stratifié pour l'origine nationale

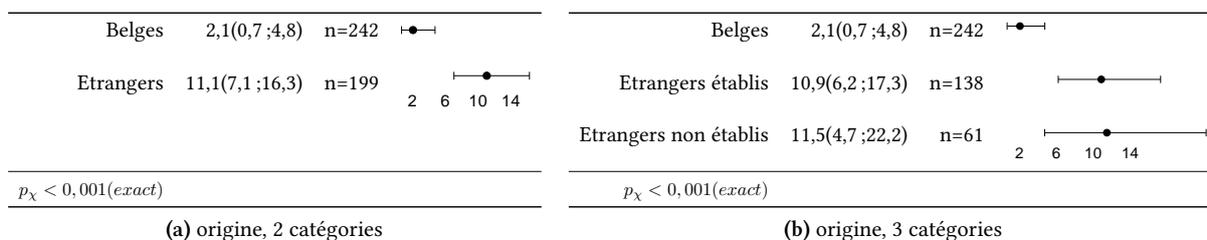


FIG. 2.9 : Proportion de MRI nés après 1997, stratifiée pour l'origine nationale

confiance chez les Belges s'approche de zéro. La Figure 2.9b confirme le rapprochement des prévalences entre non-Belges établis et non-établis. Il est important de noter que les proportions de cas pour lesquels on dispose d'une culture positive ici est de 49,1% vs 79,4% chez les plus de vingt ans (résultats non montrés).

2.3 Evolution récente

Principe La fenêtre transversale de 13 années est décomposée en trois périodes correspondants aux tertiles de date de diagnostic comme décrit dans la Section 1 ; les prévalences sont comparées entre ces groupes après contrôle pour les confondants potentiels.

La Figure 2.10 montre la faible amplitude de l'évolution, toutefois la ligne de régression des proportions au temps attire l'attention sur une possible composante linéaire ; effectivement le test de linéarité des proportions est significatif ($p=0,005$) et la pente vaut 0,14% l'an (résultats non montrés).

L'analyse bivariable avait établi l'association entre la prévalence de résistance et l'ori-

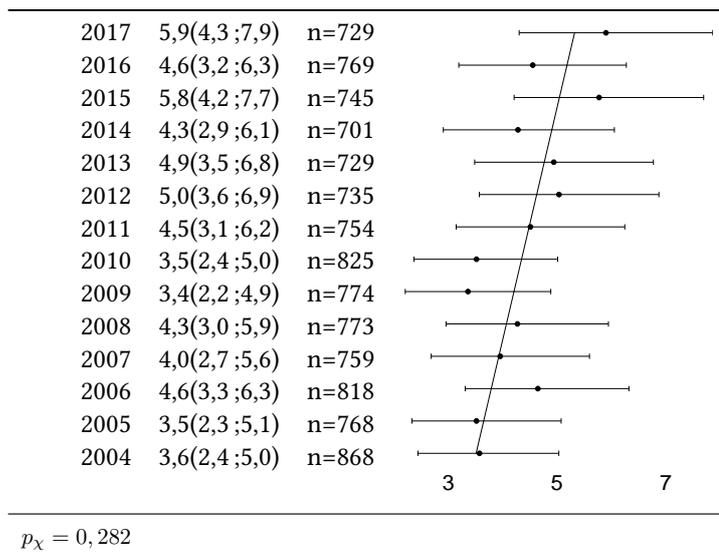


FIG. 2.10 : Proportion de MRI par exercice de collecte du Registre

TAB. 2.3 : Distribution des origines nationales par période Registre

	P1	P2	P3	p_{χ}
Belges	49,3(47,7 ;51,0)	48,5(46,8 ;50,2)	47,3(45,6 ;48,9)	0,015
Etrangers établis	33,0(31,4 ;34,5)	33,8(32,2 ;35,3)	36,5(35,0 ;38,1)	
Etrangers non-établis	17,7(16,5 ;19,0)	17,7(16,5 ;19,0)	16,2(15,0 ;17,4)	
	n=3.549	n=3.545	n=3.653	

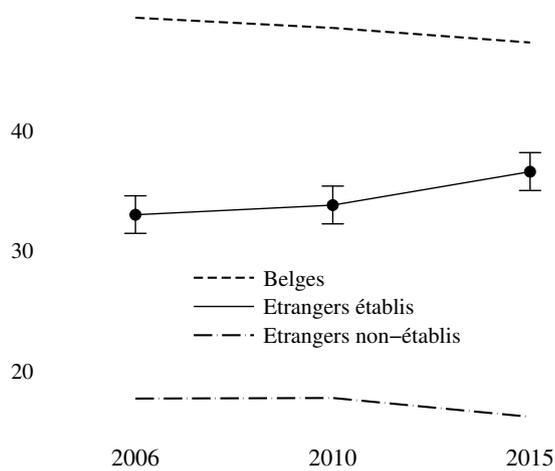


FIG. 2.11 : Distribution des origines nationales par période Registre

gine nationale d'une part (Figure 2.2b) et l'âge d'autre part (Figure 2.4). La composition

de l'échantillon se modifie significativement au cours du temps en terme d'origine nationale (Figure 2.11 et Table 2.3) avec une diminution de la représentation des Belges et, dans une moindre mesure des étrangers établis mais surtout une progression des étrangers établis parmi les malades.

Le rôle potentiellement confondant de l'âge est clairement suggéré par la diminution importante de la représentation des 59+ et la progression des 0-27 ans et dans une moindre mesure des 28-39 ans (Figure 2.12 et Table 2.4).

TAB. 2.4 : Distribution des quartiles d'âge par période Registre

	P1	P2	P3	pχ
0-27	24,0(22,6 ;25,4)	25,4(24,0 ;26,9)	26,1(24,7 ;27,6)	<0,001
28-39	25,2(23,7 ;26,6)	26,6(25,1 ;28,1)	26,9(25,4 ;28,4)	
40-58	23,8(22,4 ;25,2)	23,6(22,2 ;25,0)	25,0(23,6 ;26,4)	
59+	27,1(25,6 ;28,6)	24,4(23,0 ;25,9)	22,0(20,6 ;23,4)	
	n=3.549	n=3.545	n=3.653	

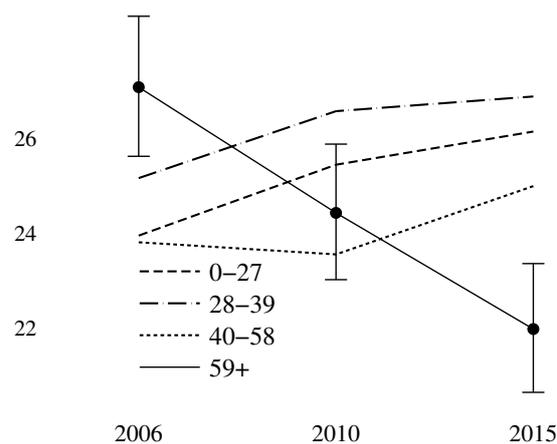


FIG. 2.12 : Distribution des quartiles d'âge par période Registre, stratifié pour l'origine nationale

L'examen de l'évolution de la prévalence de résistance après stratification pour l'origine (Figure 2.13 et Table 2.5) suggère pour les étrangers (établis et non-établis) une stabilité entre les deux premières périodes puis une augmentation en P3; chez les Belges on note une augmentation plus régulière; le seuil de signification statistique du test d'hétérogénéité des proportions entre périodes n'est atteint dans aucune des trois strates.

TAB. 2.5 : Proportion de MRI par période Register, stratifié pour l'origine nationale

	P1	P2	P3	n	p χ
Belges	2,7(2,0 ;3,6)	3,0(2,2 ;3,9)	3,5(2,7 ;4,4)	n=5.197	0,389
Etrangers établis	4,5(3,4 ;5,9)	4,5(3,4 ;5,8)	5,9(4,7 ;7,3)	n=3.702	0,174
Etrangers non-établis	6,4(4,6 ;8,6)	6,2(4,4 ;8,4)	8,3(6,2 ;10,8)	n=1.848	0,283

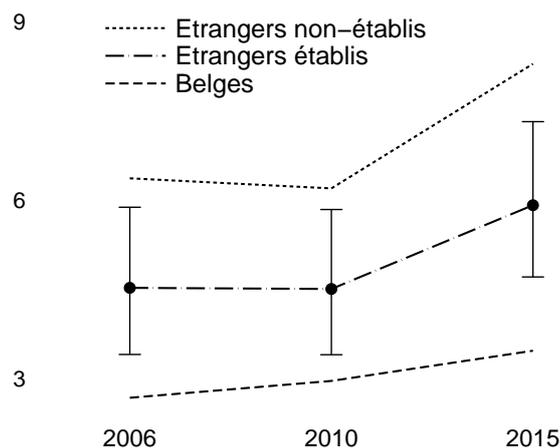


FIG. 2.13 : Proportion de MRI par période Register, stratifié pour l'origine nationale

Lorsque l'on regarde l'évolution de la résistance en dedans des quartiles d'âge (Table 2.6 et Figure 2.14), on remarque principalement une élévation de la proportion parmi les 59+ et dans une moindre mesure parmi les 40-58 ans ; la prévalence est doublée entre P1 et P3 chez les plus âgés et le seuil de signification statistique du test d'hétérogénéité des proportions dans cette strate est atteint. C'est parmi les 59+ que l'on observe la prévalence la plus basse en P1, soit 1,9% (lorsque l'échantillon est restreint aux sujets sans antécédents, les proportions s'établissent respectivement chez les 59+ à 1,3, 2,3 et 4,5% soit un niveau encore plus bas en P1 et légèrement plus élevé en P3 ($p=0,002$) ; résultats non montrés).

TAB. 2.6 : Proportion de MRI par période Register, stratifié par quartile d'âge

	P1	P2	P3	n	p χ
0-27	5,1(3,7 ;6,8)	4,5(3,3 ;6,1)	5,8(4,4 ;7,4)	n=2.707	0,492
28-39	5,4(4,0 ;7,1)	4,4(3,1 ;5,9)	5,2(3,9 ;6,8)	n=2.817	0,556
40-58	3,7(2,5 ;5,2)	5,1(3,8 ;6,9)	5,5(4,1 ;7,2)	n=2.593	0,172
59+	1,9(1,1 ;2,9)	2,2(1,3 ;3,4)	4,0(2,7 ;5,6)	n=2.630	0,014

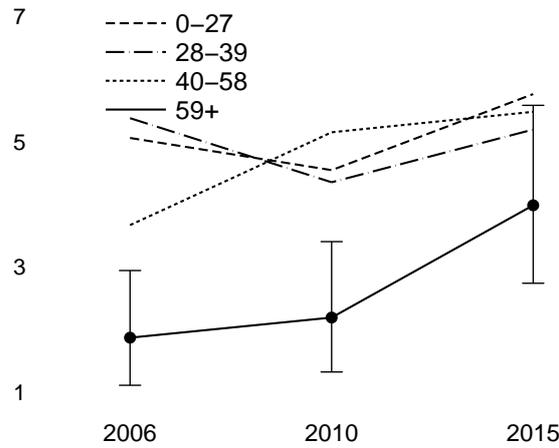


FIG. 2.14 : Proportion de MRI par période Registre, stratifié par quartile d'âge

Afin d'essayer d'obtenir une image synthétique cette fois de l'évolution récente les prévalences standardisées pour l'âge (4 catégories) et pour l'âge et l'origine nationale (3 catégories) ont été dérivées d'un modèle multivariable. L'observation des valeurs dans la Table 2.7 ainsi que la Figure 2.15 suggère qu'une part de l'évolution dans le temps est liée à une modification de la composition de l'échantillon en termes d'âge ou d'âge et d'origine nationale. Toutefois, globalement, après standardisation, la prévalence de résistance reste significativement associée au temps avec un effet concentré sur l'intervalle P3/P2.

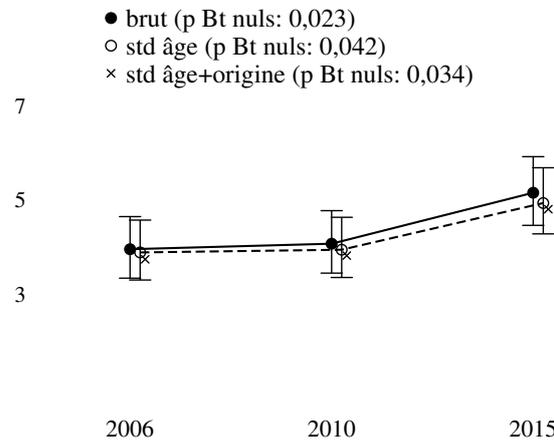


FIG. 2.15 : Proportion brute et standardisée de MRI par période Registre, standardisation pour l'âge puis pour l'âge et l'origine nationale

TAB. 2.7 : Proportion brute et standardisée de MRI par période Registre, standardisation pour l'âge puis pour l'âge et l'origine nationale

n=10.747	P1	P2	P3
brut	3,90(3,33 ;4,64)	4,10(3,44 ;4,76)	5,10(4,45 ;5,91)
std âge	3,88(3,29 ;4,56)	3,93(3,34 ;4,62)	4,93(4,27 ;5,68)
std âge, origine	3,75(3,18 ;4,43)	3,85(3,27 ;4,53)	4,90(4,24 ;5,64)

2.4 Discussion

La description de l'échantillon (Table 1.1) montre une proportion élevée et stable dans le temps de cas confirmés par culture(s) pour les Belges et les étrangers établis ; pour les étrangers non-établis un léger accroissement de ce pourcentage au cours du temps est visible, celui-ci dérive principalement de la réduction des effectifs ayant un statut inconnu pour la culture, son amplitude est faible et non significative ($p=0,457$; résultats non montrés). La disponibilité des résultats de l'antibiogramme de première ligne excède 90% et montre également une amélioration de faible amplitude au cours du temps mais significative cette fois ; elle a été obtenue par une meilleure intégration des résultats de laboratoire au registre et ne devrait pas présenter pour cette raison de caractère sélectif. La collecte est exhaustive et couvre la totalité du territoire.

La construction de cohortes d'années de naissance de malades permet l'étiquetage approprié de provenance de ces capsules temporelles dont le contenu va être évalué lors de leur éclosion devant notre fenêtre transversale de 13 années. Comme expliqué au seuil de la section 2.2, ce type de stratégie analytique est plus apte à évaluer les caractéristiques des souches en circulation en un temps déterminé (matérialisé sur une échelle facile à interpréter) que des sondages transversaux qui vont renvoyer une réalité plus difficile à saisir puisque résultant de l'éclosion plus ou moins simultanée de maladies dont la provenance temporelle est diverse¹. Les années de naissance ont été agrégées en quartiles et, par un heureux hasard, la limite supérieure du premier quartile est constituée par l'année 1952. C'est durant cette année que l'isoniazide fut introduit en remplacement avantageux de la streptomycine. Lorsque l'on croise simplement la MRI avec les catégories d'année de naissance, une situation dichotomique apparaît : 1952 et avant vs après 1952 ; le fait que l'on ne mesure pas une prévalence nulle de MRI chez les malades nés en 1952 et avant résulte du caractère imparfait des hypothèses de départ, en effet, il est inévitable que certains aient développé plusieurs épisodes de tuberculose entre leur naissance et notre fenêtre d'observation et/ou que quelques uns aient été contaminés plus tardivement dans leur vie (Figure 2.7). La stratification de

¹la stratification pour l'âge pourra donner des indices si un échantillon transversal volumineux peut être accumulé sur un intervalle de temps relativement étroit

ces “prévalences historiques” pour l’origine nationale en 2 catégories (voir force d’association dans la section 2.1) permet des constats multiples :

— les Belges et les non-Belges établis ont été exposés à des souches non résistantes s’ils sont nés en 1952 et avant (ce qui constitue un indicateur de validité du set de variables collectées par le registre) ;

— au delà de 1952 les souches en circulation parmi les Belges restaient aussi peu fréquemment résistantes qu’avant l’introduction de l’isoniazide tandis que la proportion de MRI en circulation parmi les non-Belges augmente linéairement en parcourant les (p50 des) quartiles d’années de naissance pour atteindre un rapport de prévalence non-Belges/Belges de 2,6 pour les sujets nés en 1983 et au-delà. Cette divergence constitue une confirmation indirecte *sur le long terme* du caractère exceptionnel des contaminations entre allochtones et autochtones, ce qui est régulièrement reporté par des investigations génotypiques^{1,2}. L’accroissement parmi les non-Belges s’il reflète la réalité des souches circulantes n’est certainement pas indépendant des fluctuations en termes de provenance géographique de ce groupe de population ; cette instabilité sera encore plus marquée parmi les étrangers non-établis.

La stratification de ces “prévalences historiques” pour l’origine nationale en 3 catégories cette fois

— permet de distinguer une atténuation de la vitesse de divergence entre Belges et non-Belges établis en dedans des deux premiers quartiles puis une accentuation au delà ;

— ne modifie pas la prévalence de MRI pour les sujets non-Belges établis nés en 1983 et après ;

— suggère l’équivalence du risque de MRI parmi les étrangers établis et non-établis nés en 1983 et après.

La translation vers le haut des prévalences parmi les étrangers non-établis constitue le symptôme à la fois de la plus grande fréquence de récidivistes ainsi que des caractéristiques des souches prévalentes dans leur région d’origine.

L’accroissement d’une inégalité de santé entre Belges et non-Belges parmi les sujets les plus jeunes (conversion temps naissance-âge 4ème quartile : 0-34 ans) ainsi que le partage d’un même niveau de prévalence entre les non-Belges établis et non-établis constituent sans doute une observation originale en approche descriptive. Cette dégradation récente de la situation incite à tenter de voir ce qui se passe où la transmission

¹Diel R., Rüsç-Gerdes S., Niemann S. Molecular Epidemiology of Tuberculosis among Immigrants in Hamburg, Germany. J. Clin. Microbiol., Vol. 42, No. 7, p. 2952–2960.

²Sandgren A., Schepisi M., Sotgiu G., Huitric E., Migliori G., Manissero D., van der Werf M., Girardi E. Tuberculosis transmission between foreign- and native-born populations in the EU/EEA : a systematic review. Eur Respir J. 2014 Apr ;43(4) :1159–71.

est la plus active¹, c'est à dire le plus près de nous, parmi les sujets nés après 1997 (âgés de maximum 19 ans en 2017) ; ce changement de focale montre une considérable accentuation de l'écart entre Belges et non-Belges avec un rapport de prévalence non-Belges/Belges de 5,3 d'une part ainsi que la persistance de l'équivalence entre étrangers établis et non-établis à des niveaux supérieurs à dix pour-cent. Un problème de représentativité pourrait affecter les résultats parmi ces jeunes malades, en effet la proportion de cas pour lesquels on dispose d'une culture positive et d'un antibiogramme de première ligne est de 49,1% vs 79,4% pour les 20 ans et plus.

3 Synthèse

Dans la population Belge la circulation estimée de souches présentant une mono-résistance à l'isoniazide est très réduite et est restée comparable à ce quelle était avant l'introduction de cet agent thérapeutique.

Dans la population étrangère établie, la circulation de ces souches s'est significativement accrue tout au long de la période étudiée ; parmi les cohortes de naissance les plus récentes les prévalences estimées sont équivalentes entre étrangers établis et non-établis.

Parmi les moins de vingt ans de nationalité étrangère la prévalence de MRI dépasse les dix pour-cent.

Limitations La distinction classique entre nouveaux cas et récurrences est rarement utilisée dans ce travail pour plusieurs raisons, soit d'une part le caractère moins discriminant des antécédents de maladie qui est l'indicateur disponible dans le registre vs les antécédents de traitement et, la proportion assez élevée (+-20%) de statut manquant pour cet indicateur d'autre part ; La Figure 2.1 montre un très faible écart de prévalence de MRI entre sujets sans et avec antécédents ; d'autres reportent des différences un peu plus importantes : respectivement 4,9% et 8,3%² mais des contrastes plus importants s'observent lorsque l'on traite de la résistance *quelconque* à l'isoniazide avec de prévalences de résistance de 4,4 et 16,8% respectivement pour les sujets n'ayant jamais été traités et ceux ayant déjà été traités³.

En ce qui concerne la provenance géographique, l'utilisation du pays de naissance au lieu de la nationalité aurait conduit à une meilleure assignation du risque, en effet le

¹Borgdorff M., Nagelkerke N., de Haas P., van Soolingen D. Transmission of Mycobacterium tuberculosis depending on the age and sex of source cases. Am J Epidemiol Vol. 154, No. 10, 2001

²Hoopes A, Kammerer J, Harrington T, Ijaz K, Armstrong L. Isoniazid-monoresistant tuberculosis in the United States, 1993 to 2003. Arch Intern Med 2008 ; 168 : 1984.

³Forssbohm M, Loddenkemper R, Rieder H. Isoniazid resistance among tuberculosis patients by birth cohort in Germany. Int J Tuberc Lung Dis 2003 ; 7 : 973-9

contingent de ressortissants étrangers ayant acquis la nationalité belge éventuellement dans un passé assez récent est dilué dans le compartiment des nationaux alors qu'ils ne partagent pas encore le même profil de risque. Le pays de naissance n'est pas disponible sur l'ensemble des exercices registre retenus pour les analyses.

Les cohortes Belges comme non-Belges ne sont pas étanches ; pour les Belges les incorporations seront fortement diluées, pour les non-Belges les apports externes seront plus influents.

On ne peut exclure une sélection des sujets (décès) provenant des cohortes d'années de naissance les plus distales, néanmoins cette sélection ne devrait pas être associée à la variable étudiée (MRI).