

EFFET DE LA TUBERCULOSE MULTI RESISTANTE DANS LA TRANSMISSION DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE EN COTE D'IVOIRE

EFFECT OF MULTI DRUG RESISTANT IN THE SPREADING OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN COTE D'IVOIRE

BY. ATTOUMBRE KOUAKOU DEGAH¹, ISSIAKA TIEMBRE²

RÉSUMÉ

Dans cet article, nous proposons un modèle mathématique spatio-temporel pour analyser l'effet de la tuberculose multirésistante dans la transmission de la maladie à l'aide d'une chaîne de Markov à états finis. Le modèle mathématique est formulé en utilisant des équations différentielles ordinaires. Nous présentons également une analyse mathématique du modèle proposé en montrant l'existence, l'unicité et la stabilité des points d'équilibre du système qui a permis de définir l'expression analytique du nombre de reproduction de base (R_0) nombre à partir duquel la tuberculose disparaît ou persiste. La principale question qui se pose est de savoir l'effet de la tuberculose multirésistante (TBMR) dans la transmission de la tuberculose pulmonaire à microscopie positive en Côte d'Ivoire de

2008 à 2021. Sur la période 2013 à 2021, le nombre annuel moyen de cas de TBMR enregistré était de 343 cas. Il y avait une hausse des cas de TBMR à partir de 2017 jusqu'en 2021 avec un taux de croissance annuel moyen de 9%. Les résultats montrent aussi que les cas de TBMR contribuent à propager la tuberculose dans la population (la croissance de la vitesse avec laquelle un infecté devient MDR augmente le nombre de nouveaux cas de tuberculose). Les taux de succès thérapeutique des TBMR et des infectés latents sont des facteurs qui font régresser R_0 (plus ces taux sont élevés, plus R_0 diminue).

MOTS-CLÉS : TUBERCULOSE, NOMBRE DE REPRODUCTION DE BASE

ABSTRACT

In this study, we propose a mathematical model of tuberculosis transmission to analyze the effect of multidrug resistant (MDR) to tuberculosis in the spread of this disease with Markov chain. The model is written using ordinary differential equations. Then, we define the threshold at which tuberculosis persists or disappears, called the basic reproduction number (R_0). From 2013 to 2021, the number of cases of MDR recorded was 343. There was an increase number of cases of TBMR

from 2017 to 2021 with a mean annual rate 9%. The results also show that TBMR cases contribute to spreading tuberculosis in the population (the rate at which an infected person becomes MDR increases the number of new TB cases). The therapeutic success rates of MDR and latent infected person are the factors that cause R_0 to regress (the higher these rates are, the more R_0 decreases).

KEYWORDS: MULTIDRUG RESISTANT, BASIC REPRODUCTION NUMBER

1- Doctorant à UFR des Sciences Médicales d'Abidjan, Ecole Doctorale de Biologie Humaine et Tropicale,
Analyste statisticien économiste, mathématicien : attoungbreyao@yahoo.fr ; +225 07 07 19 64 38

2- Professeur titulaire de santé publique, Institut National d'Hygiène Publique

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, mortelle mais curable. Elle est causée par le bacille de Koch (BK) encore appelé *Mycobacterium tuberculosis*. Ce germe entraîne généralement une affection au niveau des poumons. Cependant, d'autres organes peuvent être atteints (foie, rate). Elle est due au Complexé tuberculosis qui regroupe *Mycobacterium tuberculosis hominis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium canetti*. (Rapport d'activités PNLT, 2020).

Il existe deux autres types de tuberculose à savoir la tuberculose multirésistante et la tuberculose ultrarésistante.

* La tuberculose multirésistante (TBMR) est une forme de la maladie difficile et coûteuse à guérir, qui ne répond pas aux traitements classiques de médicaments de première intention. L'OMS a estimé à 440 000 les nouveaux cas et à 150 000 le nombre de décès dus à la tuberculose multirésistante en 2020. Sur tous les nouveaux cas de tuberculose, l'OMS a évalué à 3,3 % le nombre de ceux atteints de TBMR. En 2020, les données collectées par l'OMS font état des plus forts taux de TBMR jamais enregistrés, avec des records de 28% des nouveaux cas. De nombreux pays ont développé des plans de lutte contre la tuberculose multirésistante mais la réponse au niveau mondial reste toujours insuffisante.

* La tuberculose ultrarésistante (TBUR) apparaît lorsque la résistance aux médicaments de seconde intention s'installe lors d'un traitement de la forme multirésistante de la maladie.

La résistance aux antituberculeux revêt une importance clinique considérable lorsque le patient héberge des bacilles résistants aux antituberculeux essentiels au traitement. À des fins pratiques, la résistance aux antituberculeux est divisée en deux catégories : résistance chez des patients qui n'ont jamais été traités pour une tuberculose ou traités depuis moins d'un mois (nouveaux patients) et résistance chez des patients qui ont déjà reçu un traitement antituberculeux pendant plus d'un mois (patients déjà traités). Bien que le risque de tuberculose multirésistante soit plus élevé chez les patients déjà traités, cette forme de tuberculose peut se développer chez les patients n'ayant jamais été

traités pour une tuberculose mais ayant été en contact avec un patient atteint de tuberculose à souche résistante. La tuberculose multirésistante est caractérisée au minimum par une résistance aux deux principaux antituberculeux (isoniazide et rifampicine).

La résistance aux médicaments antituberculeux est un phénomène qui prend de l'ampleur partout dans le monde. Une étude menée par l'OMS et l'Union en 1997 a permis de conclure à l'émergence de souches résistantes aux antituberculeux dans tous les pays étudiés. La tuberculose multirésistante est la conséquence du traitement inefficace de cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive. Des lacunes dans les programmes de traitement (approvisionnement irrégulier en médicaments) ou dans les pratiques des médecins (erreur dans la prescription d'antibiotiques) et le non respect du traitement par les patients sont des facteurs qui exacerbent le problème (Wood, 2011). L'OMS estime que 50 millions de personnes sont infectées par des souches de bacilles tuberculeux résistants (OMS, 1997).

Selon le rapport annuel du Programme National de Lutte contre la Tuberculose de 2020, environ 3% des individus infectés deviennent des TBMR. Ce type de malades joue un grand rôle dans la propagation de la tuberculose. Par conséquent, cette classe de malades ne peut pas être négligée par l'épidémiologie mathématique.

La problématique de notre étude consiste à savoir l'effet de la tuberculose multirésistante dans la transmission de la tuberculose pulmonaire à microscopie positive en Côte d'Ivoire de 2008 à 2021.

L'être humain se différencie selon sa sensibilité avant et après sa contamination. C'est ce qui nous motive à proposer un modèle mathématique qui subdivise l'hôte humain en deux grands types : «non-immuns» (vulnérables) et «semi-immuns» (non vulnérables) selon le degré de l'immunité de l'individu.

La compréhension d'une telle étude passe à la fois par une approche pluridisciplinaire : épidémiologie, statistique, mathématique et médicale de la tuberculose.

Nous proposons des modèles nouveaux basés sur une bonne compréhension des mécanismes de transmission du bacille de Koch qui stimule-

ront la réflexion sur les problèmes épidémiologiques de la tuberculose et de devenir des outils d'aide à la décision en santé publique.

1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1.1. MÉTHODES

Dans ce travail, nous étudions le rôle des MDR dans la dynamique de transmission de la tuberculose à l'aide d'une chaîne de Markov à états finis. Pour cela, nous divisons les infectés en deux classes : la classe des infectés (I) et celle des MDR (M). Ce sont des personnes qui, ayant suivi une chimiothérapie de traitement n'ont pas obtenu la guérison aux deux premières lignes de traitement de tuberculose. On les appelle également des excréteurs chroniques de bacilles tuberculeux. Ce sont des sujets qui continuent à excréter des bacilles tuberculeux après avoir suivi un régime complet de retraitement. Ils portent des bacilles résistants à plusieurs médicaments antituberculeux et ne répondent en général à aucun traitement.

Nous présentons également une analyse mathématique du modèle proposé en montrant l'existence, l'unicité et la stabilité des points d'équilibre du système. A partir des valeurs propres de la matrice jacobienne, nous définissons le seuil à partir duquel la tuberculose persiste ou disparaît appelé le nombre de reproduction de base (R_0).

Considérons le modèle de transmission de la tuberculose dont le graphe de transmission est donné par la figure ci-dessous. Dans ce modèle, S représente la classe des susceptibles, E celle des individus latents, I celle des infectés contagieux, la classe M représente la classe des «MDR = tuberculeux multi résistants». Ce sont des personnes qui, ayant suivi une chimiothérapie de traitement n'ont pas obtenu la guérison aux deux premières lignes de traitement de tuberculose. Nous supposons qu'une proportion δ d'entre eux transmet aussi l'infection et qu'ils sont affectés d'un taux de mortalité μ dû à la maladie. Le coefficient d'infectiosité de la maladie est représenté par

β et la proportion d'infectés qui deviennent des malades contagieux est modélisé par k .

La population totale est constituée de :

$$N = S + E + I + M + R$$

avec :

S = susceptibles ; E = infectés latents ; I = infectés contagieux ; M = multirésistants et R = guéris.

Notre hypothèse de travail est que le nombre de reproduction de base (seuil à partir duquel la maladie disparaît ou persiste) est fonction de la proportion des individus multirésistants dans les classes de malades.

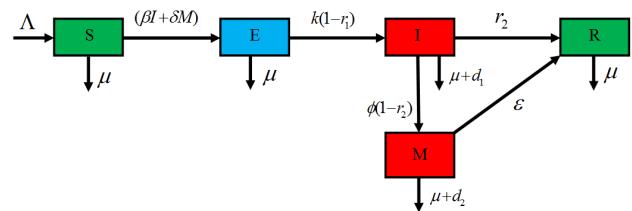


Figure : Diagramme de transmission de la tuberculose avec double infectivité

Le coefficient $\phi(1 - r_2)$ représente la proportion des «MDR» dans les classes de malades, ε modélise le taux de guérison des «MDR», r_i , $i = 1, 2$ les taux de guérisons thérapeutiques ou naturelles respectifs des individus latents, des infectés et des «MDR», μ le taux de mortalité naturelle dans la population, Λ taux de recrutement comprenant taux d'immigration et taux de natalité.

1.2. MATÉRIEL

Nous écrivons les équations décrivant la propagation de la tuberculose sous la forme du système d'équations différentielles ordinaires suiv

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda - (\beta I + \delta M)S - \mu S & (1.a) \\ \frac{dE}{dt} = (\beta I + \delta M)S - [\mu + k(1-r_1)]E & (1.b) \\ \frac{dI}{dt} = k(1-r_1)E - [\mu + d_1 + r_2 + \phi(1-r_2)]I & (1.c) \\ \frac{dM}{dt} = \phi(1-r_2)I - (\mu + d_2 + \varepsilon)M & (1.d) \\ \frac{dR}{dt} = r_2 I + \varepsilon M - \mu R & (1.e) \end{cases}$$

En additionnant les équations (1.a) à (1.e), on obtient l'équation pour la population totale :

$$\frac{dN}{dt} = \Lambda - \mu N - d_1 I - d_2 M \quad (2)$$

Nous avons collecté un ensemble de paramètres de notre modèle de transmission de la tuberculose à travers la littérature, portant sur des études antérieures correspondant à une zone de haute transmission de même caractéristique que la Côte d'Ivoire. Les paramètres décrits dans notre modèle sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau I : Paramètres épidémiologiques

Paramètres	Description biologique
ϕ $r_i, i = 1, 2$	proportion des «MDR» dans les classes de malades taux de guérison thérapeutique des individus latents et infectieux
δ	proportion des MDR qui transmet l'infection
μ $d_i, i = 1, 2$	taux de mortalité naturelle taux de mortalité induite par la tuberculose
ε	taux de guérison des MDR
Λ	taux de recrutement comprenant taux d'immigration et taux de natalité
β k	coefficient d'infectiosité de la maladie proportion d'infectés qui deviennent des malades contagieux

Le coefficient $\phi(1-r_2)$ représente la proportion des «MDR» dans les classes de malades, ε modélise le taux de guérison des «MDR», $r_i, i = 1, 2$ les taux de guérisons thérapeutiques ou naturelles respectifs des individus latents, des infectés et des «MDR», μ le taux de mortalité naturelle dans la population, Λ taux de recrutement comprenant taux d'immigration et taux de natalité.

Nous écrivons les équations décrivant la propagation de la tuberculose sous la forme du système d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda - (\beta I + \delta M)S - \mu S & (1.a) \\ \frac{dE}{dt} = (\beta I + \delta M)S - [\mu + k(1-r_1)]E & (1.b) \\ \frac{dI}{dt} = k(1-r_1)E - [\mu + d_1 + r_2 + \phi(1-r_2)]I & (1.c) \\ \frac{dM}{dt} = \phi(1-r_2)I - (\mu + d_2 + \varepsilon)M & (1.d) \\ \frac{dR}{dt} = r_2 I + \varepsilon M - \mu R & (1.e) \end{cases}$$

En additionnant les équations (1.a) à (1.e), on obtient l'équation pour la population totale :

$$\frac{dN}{dt} = \Lambda - \mu N - d_1 I - d_2 M \quad (2)$$

1.3. EXISTENCE DE SOLUTIONS ET POINTS D'ÉQUILIBRE

Nous réécrivons le système (1) sous la forme suivante :

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x), i = (1, 2 \dots 5) \quad (3)$$

Un point d'équilibre endémique est une solution d'équilibre où la maladie persiste dans la population.

Un point d'équilibre sans maladie couramment appelé Disease Free Equilibrium (DFE) est un point d'équilibre où il n'y a pas de maladie dans la population.

Afin de contrôler l'évolution de la tuberculose, nous allons rechercher des conditions sur les paramètres de transmission qui garantiront l'existence d'un DFE localement stable et la non existence d'un état d'équilibre endémique stable.

Il y aura absence de maladie dans la population si $E = I = M = R = 0$. Soit X_{dfe} le point d'équilibre pour le modèle (1). Le théorème suivant donne l'existence et l'unicité de ce point.

Le modèle (1) de tuberculose possède un unique point d'équilibre sans maladie dans Ω

où : $X_{dfe} = (S^*, 0, 0, 0, 0)$

L'existence locale des solutions de notre système d'équations découle directement de la régularité de la fonction $f_i(x)$ qui est de classe C^1 dans Ω .

Une fonction f est dite de classe C^1 dans Ω

si et seulement si les n dérivées partielles $\frac{\partial f}{\partial x_i}$;

$i = 1, 2, \dots, n$ existent et sont continues en tout point de Ω .

Si la fonction f est de classe C^1 dans Ω alors elle est différentiable sur Ω .

L'existence locale des solutions de notre système d'équations découle directement de la régularité de la fonction $f_i(x)$ qui est de classe C^1 dans un ensemble Ω .

On considère le système C^1 , $x = f(x)$ et x_0 un point d'équilibre.

Si $D(f(x_0))$ a toutes ses valeurs propres à partie réelle strictement négative, alors x_0 est asymptotiquement stable.

Si $D(f(x_0))$ a (au moins) une valeur propre à partie réelle strictement positive alors x_0 est instable.

Le disease free equilibrium (DFE) est localement et asymptotiquement stable si toutes les

valeurs propres de la matrice jacobienne ont chacune une partie réelle négative et instable si cette matrice a au moins une valeur propre possédant une partie réelle positive.

Ce théorème est utilisé pour démontrer la stabilité locale et asymptotique des valeurs propres de notre matrice jacobienne formée à partir des équations différentielles ordinaires.

1.4. INTERACTIONS ENTRE LES CLASSES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les individus (immuns) entrent dans la classe des susceptibles (S) par naissance au taux Λ .

Lorsqu'un individu susceptible est contaminé, il passe de la classe sensible (S) à la classe latente (E) au taux $(\beta I + \delta M)$.

Après un certain temps, l'individu de la classe latente qui développe la maladie passe de cette classe à la classe infectieuse (I) au taux $k(1 - r_1)$.

Selon la mémoire immunologique, certains patients contagieux deviennent des multirésistants (classe M) au taux ϕ et d'autres recourent la guérison au taux (r_2) . Les individus infectieux quittent la population à travers un taux de mortalité naturelle μ ou une mortalité due à la tuberculose (d_1).

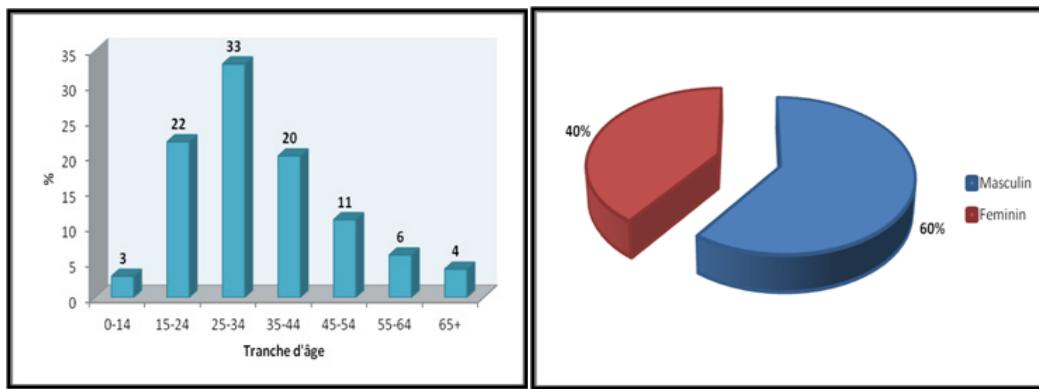
Quant aux patients multirésistants, certains recourent la guérison au taux ε et d'autres quittent la population à travers une mortalité naturelle μ ou une mortalité due à la tuberculose (d_2).

2. RÉSULTATS

2.1. DISTRIBUTION DE LA TUBERCULOSE EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE

Il existe de grandes différences d'incidence de la tuberculose selon l'âge et le sexe. Théori-

quement, ces disparités peuvent être attribuées à des différences au niveau du risque ou de la prévalence de l'infection, ainsi qu'aux différences de risque de développer la maladie une fois que l'infection a eu lieu, ou bien aux deux.



Graphique I : Répartition des patients TPM+ en fonction de la tranche d'âge et du sexe

L'analyse du graphique (1) montrant la répartition des TPM+ selon la tranche d'âge indique que le nombre de cas de tuberculose augmente avec l'âge avec un maximum de cas pour la tranche d'âge 25-34 ans, puis diminue à partir de la tranche d'âge 35-44 ans (graphique 3). Ce résultat est cohérent avec la vaccination obligatoire des enfants avant 6 ans. L'efficacité du vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin) s'atténue au fil des années et l'on assiste à la possibilité de réactivation de la maladie après plusieurs dizaines d'années de vie.

La tendance communément observée d'une incidence de la maladie s'élevant avec l'âge peut être en partie expliquée par la dynamique cumulative de la prévalence de l'infection tuberculeuse. Les adolescents et les jeunes adultes apparaissent comme particulièrement susceptibles de passer d'une infection tuberculeuse latente à la tuberculose maladie tandis que les enfants âgés de 10 ans environ le sont moins.

La répartition des cas de tuberculose selon la tranche d'âge en Côte d'Ivoire est très inégale. Il existe une préférence pour les personnes jeunes (25 à 34 ans) en pleine période d'activité sociale d'autant plus que ces personnes sont aussi les plus touchées par l'infection à VIH+.

L'analyse du graphique (1) montrant la répartition des TPM+ selon le sexe indique que la tuberculose touche beaucoup plus les hommes que les femmes en Côte d'Ivoire (respectivement 60% contre 40%). Ce résultat est similaire à celui de Rouillon et al., (1996) qui dit que les hommes ont un taux d'infection régulièrement plus élevé que les femmes.

Les résultats sous le logiciel Stata montrent que le test statistique est significatif : les hommes ont une probabilité plus élevée de contracter la tuberculose que les femmes (Prob > |z| = **0.0374**) au seuil de 5%.

De même, on a un test non significatif (Prob > |z| = **0.6134**). On ne met pas en évidence de lien entre le sexe et la survenue de la co-infection TB/VIH.

Selon les données du PNLT (2020), la proportion des patients coinfectés TB/VIH+ est de 27%.

Tableau II : Ratio estimation (masculin/féminin)

	Linearized			
	Ratio	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	
ratio	1.486034	.0213231	1.394289	1.57778

D'après le RGPH (2014), il y a 51% d'hommes et 49% de femmes en Côte d'Ivoire. Le ratio homme/femme des cas de tuberculose est de **1,48**.

Le degré d'intensité des activités sociales entre hommes et femmes diffère dans une large mesure selon les sociétés. La probabilité d'exposition à un cas contagieux, aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur d'un ménage diffère donc pour les femmes et les hommes.

2.2. PRINCIPAUX INDICATEURS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE LA TB

L'analyse des principaux indicateurs épidémiologiques de la TB dans différents types de population se base sur les indicateurs suivants :

2.2.1. Risque annuel d'infection (RAI)

Mis au point en 1969 par les travaux de Styblo de l'Union, le risque annuel d'infection indique la probabilité qu'un individu sera infecté ou réinfecté par *M. tuberculosis* au cours d'une année (Styblo *et al.*, 1969). Cet indicateur permet d'apprécier l'importance de la transmission bacillaire dans une population, chainon le plus important dans l'épidémiologie de la TB. Après avoir diminué depuis le début du XX^{ème} siècle, le RAI est en augmentation dans de nombreux pays en voie de développement. Cet indicateur est de moins en moins utilisé de nos jours.

Les données de tuberculose utilisées pour tous nos calculs proviennent du service suivi et évaluation du Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) de 2008 à 2021.

2.2.2. Incidence et prévalence de la tuberculose

L'incidence fait référence au nombre de nouveaux cas dans une population à risque de développer une maladie dans un intervalle de temps donné (année). C'est un indicateur servant à l'évaluation de la situation globale de la TB et définit la fréquence annuelle de nouveaux cas. La formule de calcul du taux d'incidence (I) est la suivante :

$$I = \frac{\text{Nombre de nouveaux cas notifiés par an}}{\text{population totale}} * 100.000$$

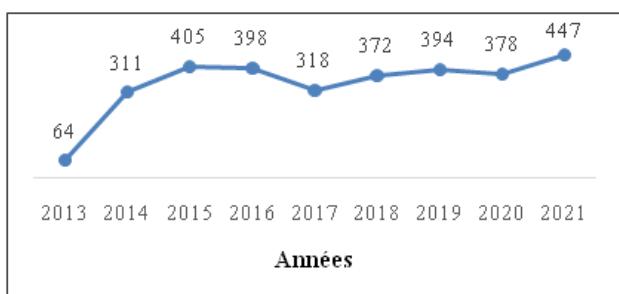
La prévalence se définit comme l'ensemble de cas ou de foyers en évolution (en traitement ou non) à un moment donné, dans une population rapportée à 100.000 individus. Elle exprime la probabilité qu'un individu parmi ceux qui sont observés, soit malade ou infecté au moment de l'observation (PNLT, 2020).

La formule de calcul du taux d'incidence toutes formes de TB (incidence cumulée I_c) est la suivante :

$$I_c = \frac{\text{Nombre de cas toutes formes notifiés par an}}{\text{population totale}} * 100.000$$

Tableau III : Cas de TBMR et taux de perdus de vue

Années	Cas de TBMR	Perdus de vue
2008	Non disponible	Non disponible
2009		
2010		
2011		
2012		
2013	64	3
2014	311	3
2015	405	9
2016	398	6
2017	318	7
2018	372	4
2019	394	8
2020	378	6
2021	447	Non applicable



Graphique II : Evolution de cas de TBMR

Sur la période 2013 à 2021, le nombre annuel moyen de cas de TBMR enregistré est de 343 cas. Il y a une hausse des cas de TBMR à partir de 2017 jusqu'en 2021 avec un taux de croissance annuel moyen de 9%. Les autorités sanitaires doivent prendre les mesures nécessaires pour faire baisser le nombre de cas de TBMR pour l'année 2022. Les chiffres ont légèrement baissé de 2015 à 2017 (de 405 à 318 cas, soit une baisse de 21%).

Quant aux perdus de vue, ils contribuent à propager la tuberculose dans la population saine. Les données de perdus de vue présentent une tendance globale à la hausse (moyenne de 6% par an).

Un moyen usuel pour évaluer l'importance quantitative de la tuberculose est de calculer l'incidence c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas infectés par rapport à la population totale sur une période de temps donné (1 an). L'incidence est en constante diminution depuis 2008 : de 74 cas, on est passé à 64 cas pour 100.000 habitants en 2020. Cela peut se traduire par une lutte efficace contre la tuberculose menée par les structures en charge de la maladie. Il en est de même pour l'incidence cumulée qui a baissé de 116 cas en 2008 à 103 cas pour 100.000 habitants en 2020.

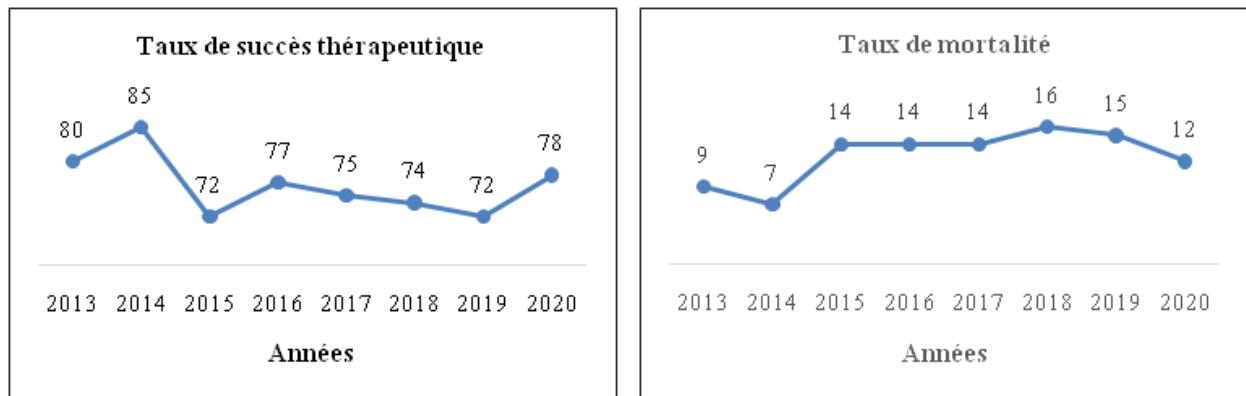
2.2.3. Taux de succès thérapeutique et de mortalité

L'analyse de cohortes de malades admis au traitement permet de mesurer le taux de succès du traitement en additionnant dans la cohorte des nouveaux cas de tuberculose contagieuse : la proportion des malades guéris avec confirmation

bactériologique « guéri » et celle des malades ayant achevé leur traitement sans preuve bactériologique « traitement terminé ».

Tableau IV : Taux de succès thérapeutique

Années	Taux de guérison en %	Taux de mortalité en %
2008		
2009		
2010		
2011		
2012		
2013	80	9
2014	85	7
2015	72	14
2016	77	14
2017	75	14
2018	74	16
2019	72	15
2020	78	12



Graphique III : Evolution du taux de succès thérapeutique et de mortalité

Depuis 1993, la stratégie de la lutte contre la tuberculose recommandée par l'OMS connue sous le nom de « Stratégie DOTS : Directly Observed Treatment Short Course » s'est fixée l'objectif d'assurer le succès du traitement dans 85 % de ces cas.

Les taux de succès thérapeutique enregistrés sur la période 2013 à 2020 sont toujours en-deçà de l'objectif fixé par l'OMS sauf celui de 2014. Le taux de succès thérapeutique annuel moyen est de 77%.

Le taux de mortalité dû à la tuberculose multirésistante est en nette baisse de 16% en 2018 à 12% en 2020, avec une moyenne de 13% par

an. Pourtant, le taux d'application de la stratégie « DOTS » en Côte d'Ivoire atteint 100 % comme recommandé par l'OMS.

Les faibles taux de succès thérapeutique du PNLT sont plus spécifiquement liés aux taux élevés de mortalité due à la tuberculose classique (7%), d'abandon de traitement (9%) ou de transfert de malades (6,6 %).

2.3. CALCUL DU NOMBRE DE REPRODUCTION DE BASE R_0

En épidémiologie, R_0 est le nombre moyen d'individus infectés par un seul individu infecté

dans une population complètement sensible durant sa période entière d'infection. Le corollaire immédiat de cette définition est :

Si $R_0 < 1$, alors chaque individu infecté génère en moyenne moins d'un nouvel individu infecté pendant sa période infectieuse et nous pouvons nous attendre à ce que l'infection soit éliminée.

Si $R_0 > 1$, alors chaque individu infecté génère en moyenne plus d'un nouvel infecté et la maladie est capable d'envahir la population.

Détermination pratique de R_0

Dans les modèles mathématiques, le nombre de reproduction est déterminé par le rayon spectral de l'opérateur de la prochaine génération. Il peut être déterminé par la valeur propre dominante de la matrice jacobienne évaluée au point d'équilibre sans maladie (Diekmann et al., 1990, 2000 et Van den Driessche P., Watmough J., 2002).

Selon Van den Driessche P. et Watmough J. (2002), pour des états donnés de la population (x_i) :

$(i, j) = 1, \dots, n$, la dynamique est :

$$\frac{dx_i}{dt} = \dot{x} = F_i(x) + V_i^+(x) - V_i^-(x) \quad (9)$$

Pour cela, il faut prendre en compte deux aspects. Premièrement, des individus peuvent avoir été nouvellement infectés, et proviennent ainsi des états autres que les m premiers. Deuxièmement, les individus infectés peuvent se déplacer entre les états infectés. Formellement, le taux d'individus nouvellement infectés rejoignant l'état i est dénoté $F_i(x)$.

La différence entre les taux d'individus sortant et entrant dans l'état i par d'autres moyens que l'infection est notée $V_i(x)$.

La matrice jacobienne s'écrit :

$$J(x^*) = DF(x^*) + D(V^+ - V^-)(x^*) \quad (10)$$

avec : $DF(x^*) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$ et $D(V^+ - V^-)(x^*) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$

où $F \geq 0$ est une matrice positive et V est une matrice de Metzler (termes extra diagonaux ≥ 0), stable (inversible).

Déterminer l'évolution d'un état dépend de tous les autres états, ce qui conduit à l'expression du système par deux matrices carrées F et V de taille $m \times m$, définies par :

$$F = \frac{\partial F_i}{\partial x_j}(x_0) \text{ et } V = \frac{\partial V_i}{\partial x_j}(x_0)$$

sont telles que : F est non négative et V est inversible (c'est-à-dire que $\det V \neq 0$).

Le nombre de reproduction de base est donné par :

$$R_0 = \rho(-F \times V^{-1}) \quad (11)$$

où ρ est le rayon spectral, i.e. le plus grand module des valeurs propres de la matrice de prochaine génération (*next generation matrix*) donnée par :

$$K = -F \times V^{-1} \quad (12)$$

Une propriété de cette matrice est que si sa plus grande valeur propre est supérieure à 1, alors les générations grandissent en taille ; à l'opposé, si la plus grande valeur propre est inférieure à 1, alors les générations diminuent. La plus grande valeur propre correspond donc au nombre de reproduction de base (Hartemink et al., 2008). La plus grande valeur propre d'une matrice A est connue comme son [rayon spectral](#) (ρ).

Soit un individu infecté introduit dans l'état j .

Le terme (i, j) de $-V^{-1}$ indique son temps moyen passé dans l'état i .

Le terme (i, j) de F donne l'incidence qu'il génère dans l'état i .

Ainsi le terme (i, j) de $-F \times V^{-1}$ correspond au nombre d'infections générées dans l'état i par un individu infecté introduit dans l'état j .

Nous rappelons que si $R_0 > 1$, alors le DFE instable et si $R_0 < 1$, alors le DFE localement asymptotiquement stable.

La matrice jacobienne au point d'équilibre endémique est :

$$J^* = \begin{bmatrix} -[\mu + \beta(I + \delta M)] & 0 & -\beta S & 0 & 0 \\ \beta(I + \delta M) & -[\mu + k(1 - r_1)] & \beta S & 0 & 0 \\ 0 & k(1 - r_1) & -[\mu + d_1 + r_2 + \phi(1 - r_2)] & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \phi(1 - r_2) & -(\mu + d_2 + \varepsilon) & 0 \\ 0 & 0 & r_2 & \varepsilon & -\mu \end{bmatrix}$$

La matrice jacobienne au point d'équilibre sans maladie (DFE) donne :

$$J_0^* = \begin{bmatrix} -\mu & 0 & -\beta S & 0 & 0 \\ 0 & -[\mu + k(1 - r_1)] & \beta S & 0 & 0 \\ 0 & k(1 - r_1) & -[\mu + d_1 + r_2 + \phi(1 - r_2)] & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \phi(1 - r_2) & -(\mu + d_2 + \varepsilon) & 0 \\ 0 & 0 & r_2 & \varepsilon & -\mu \end{bmatrix}$$

Par conséquent :

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \phi(1 - r_2) \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \text{ et } V = \begin{bmatrix} -(\mu + d_2 + \varepsilon) & 0 \\ k(1 - r_1) & -[\mu + d_1 + r_2 + \phi(1 - r_2)] \end{bmatrix}$$

$$\det V = (\mu + d_2 + \varepsilon)[\mu + d_1 + r_2 + \phi(1 - r_2)]$$

L'inverse de la matrice V est :

$$V^{-1} = \frac{1}{\det V} {}^T C_V \text{ avec } {}^T C_V \text{ transposée de la comatrice de } V$$

$$V^{-1} = \frac{1}{\det V} \begin{bmatrix} -[\mu + d_1 + r_2 + \phi(1 - r_2)] & 0 \\ k(1 - r_1) & -(\mu + d_2 + \varepsilon) \end{bmatrix}$$

Le calcul de la matrice de la prochaine génération donne :

$$-F \times V^{-1} = \frac{1}{\det V} \begin{bmatrix} 0 & \phi(1 - r_2) \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} [\mu + d_1 + r_2 + \phi(1 - r_2)] & 0 \\ k(1 - r_1) & \mu + d_2 + \varepsilon \end{bmatrix}$$

$$-F \times V^{-1} = \frac{1}{(\mu + d_2 + \varepsilon)[\mu + d_1 + r_2 + \phi(1 - r_2)]} \begin{bmatrix} \phi k(1 - r_1)(1 - r_2) & \phi(1 - r_2)(\mu + d_2 + \varepsilon) \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Les valeurs propres de la matrice jacobienne sont :

$$[0 \text{ et } \phi k(1 - r_1)(1 - r_2)]$$

On notera $\rho(V)$ le rayon spectral de la matrice V qui est défini si $Sp(V)$ représente le

spectre de V par : $\rho = \max \{|\lambda| \mid \lambda \in Sp(V)\}$ i.e. le plus grand module des valeurs propres de la matrice de la prochaine génération (next gene-

ration matrix) est : $\rho = \phi k(1 - r_1)(1 - r_2)$

et le module de stabilité de $\alpha(V)$ par :

$$\alpha(V) = \max \{|\Re \lambda| \mid \lambda \in Sp(V)\}$$

Le taux de reproduction de base :

$$R_0 = \frac{\phi k(1 - r_1)(1 - r_2)}{(\mu + d_2 + \varepsilon)[(\mu + d_1 + r_2 + \phi(1 - r_2))]} \quad (7)$$

Grâce à cette caractérisation, il est possible de mesurer l'efficacité d'une intervention pour prévenir une épidémie par l'effet qu'elle aura sur le nombre de reproduction de base. Le nombre de reproduction de base R_0 peut intégrer l'effet des interventions selon leur efficacité à réduire le taux de contact (quarantaine), la transmission lors des contacts (protection individuelle, meilleure hygiène, vaccination) ou la durée de la période infectieuse (diagnostic, traitement). L'obtention d'une expression analytique du nombre de reproduction de base R_0 est de ce point de vue intéressant.

2.4. ETUDE DE LA STABILITÉ DU POINT D'ÉQUILIBRE SANS MALADIE

La principale préoccupation dans la dynamique des populations en général et dans les modèles épidémiologiques en particulier est d'estimer la dynamique à long terme présentée par un système donné. Ceci implique que le point d'équilibre soit globalement asymptotiquement stable.

La stabilité locale de l'état d'équilibre sans maladie X_{dfe} est gouvernée par le nombre de reproduction de base R_0 . Le théorème suivant confirme ce résultat :

L'état d'équilibre sans maladie X_{dfe} est localement et asymptotiquement stable lorsque $R_0 < 1$ tandis qu'il est instable pour $R_0 > 1$.

Le théorème ci-dessus montre que l'introduction d'un petit nombre d'individu proche de l'état sans maladie ne conduit pas au développement d'une épidémie pour $R_0 < 1$.

Soit un système autonome $\dot{x} = f(x)$ de classe C¹ et un point d'équilibre x_0 , on appelle système linéarisé en x_0 le système linéaire $\dot{x} = D(f(x_0))x$ où $D(f(x_0))$ est la dérivée de f en x_0 .

On considère le système C¹, $\dot{x} = f(x)$ et x_0 un point d'équilibre.

1. Si $D(f(x_0))$ a toutes ses valeurs propres à partie réelle strictement négative, alors x_0 est asymptotiquement stable.

2. Si $D(f(x_0))$ a (au moins) une valeur propre à partie réelle strictement positive alors x_0 est instable.

Le DFE est localement et asymptotiquement stable si toutes les valeurs propres de la matrice jacobienne ont chacune une partie réelle négative et instable si cette matrice a au moins une valeur propre possédant une partie réelle positive.

A partir de J_0 , il est facile de voir que S_0 est asymptotique stable puisque la matrice J_0 a toutes ses valeurs propres à partie réelle strictement négative.

Les deux points d'équilibre endémiques I_e^* et S_a^* sont donnés par :

$$I_e^* = \frac{p\Lambda k R_0}{cv_{ea}(k+f)} \text{ et } S_a^* = \frac{(1-p)\Lambda + \frac{p\Lambda k R_0}{k+f}}{cv_{ea}+f} \quad (8)$$

2.5. COMPORTEMENT GÉNÉRAL DU MODÈLE

Dans cette section, nous allons simuler le modèle proposé ci-dessus pour explorer le rôle que joue le paramètre de reproduction de base R_0 sur l'évolution des différentes classes épidémiologiques M (MDR) et S (susceptibles).

Nous rappelons le résultat analytique de R_0 :

$$R_0 = \frac{\phi k(1-r_1)(1-r_2)}{(\mu + d_2 + \varepsilon)[(\mu + d_1 + r_2 + \phi(1-r_2))]}$$

Maintenant, déterminons l'influence des MDR dans la dynamique de propagation de la tuberculose dans la population. Supposons qu'il n'y a pas de MDR dans la population, c'est-à-dire que $\phi = \varepsilon = 0$.

Dans ce cas, le nombre de reproduction de base devient :

$$R_0^* = \frac{k(1-r_1)}{(\mu + d_2)(\mu + d_1 + r_2)}$$

En comparant, on montre que : $R_0^* \prec R_0$, ce qui implique que les paramètres de R_0 influencent la propagation de la tuberculose dans la population. Par conséquent, les MDR jouent un rôle important dans la propagation de la tuberculose.

A partir de (11), nous avons :

$$\lim_{\phi \rightarrow \infty} R_0 = \frac{k(1-r_1)(1-r_2)}{(\mu + d_2)(\mu + d_1 + r_2)} \succ 0$$

Donc la lutte contre la tuberculose sera efficace si le membre de droite est inférieur à l'unité.

Etudions l'influence de certains paramètres du modèle sur la valeur analytique du nombre de reproduction de base R_0 .

* **Influence de ε sur R_0** (ε est le taux de guérison des MDR)

La dérivée partielle de R_0 par rapport à ε est :

$$\frac{\partial R_0}{\partial \varepsilon} \prec 0$$

Il vient que ε est un facteur qui fait régresser R_0 c'est-à-dire que plus ε est grand, plus R_0 sera petit. Ce qui est vrai biologiquement car plus la proportion de malades multirésistants que l'on guérit est importante, moins on aura des nouveaux cas de tuberculose.

* **Influence de r_1 sur R_0** (r_1 est le taux de guérison des infectés latents)

La dérivée partielle de R_0 par rapport à r_1 est :

$$\frac{\partial R_0}{\partial r_1} < 0$$

Il vient que r_1 est un facteur qui fait régresser

R_0 c'est-à-dire que plus r_1 est grand, plus R_0 sera petit. Ce qui est vrai biologiquement car plus la proportion d'individus latents que l'on guérit est élevée, moins on aura des nouveaux cas de tuberculose.

* **Influence de ϕ sur R_0** (r_1 est le taux de guérison des infectés latents)

La dérivée partielle de R_0 par rapport à ϕ

$$\text{satisfait : } \frac{\partial R_0}{\partial \phi} = 0$$

$$\phi_0 = -\frac{(\mu + d_1 + r_2)[k(1-r_1)(1-r_2)(\mu + d_2 + \varepsilon) - 1]}{k(1-r_1)(1-r_2)^2(\mu + d_2 + \varepsilon)} < 0$$

On distingue les cas suivants :

3. DISCUSSION

L'obtention d'une expression analytique du nombre de reproduction de base R_0 est d'un point de vue intéressant. Grâce à cette caractérisation, il est possible de mesurer l'efficacité d'une intervention pour prévenir une épidémie par l'effet qu'elle aura sur le nombre de reproduction de base. Le nombre de reproduction de base R_0 peut intégrer l'effet des interventions selon leur efficacité à réduire le taux de contact (quarantaine), la transmission lors des contacts (protection individuelle, meilleure hygiène, vaccination) ou la durée de la période infectieuse (diagnostic, traitement).

Notre étude a montré que le résultat analytique de R_0 obtenu était fonction des paramètres suivants : proportion des MDR (ϕ), proportion d'infectés qui deviennent des malades contagieux (k), les taux de guérison thérapeutique des individus latents et infectieux (r_i , $i = 1, 2$) le taux de guérison des MDR (ε), le taux de mortalité

1^{er} cas : si $k(1-r_1)(1-r_2)(\mu + d_2 + \varepsilon) > 1$ alors ϕ_0 est négatif, ce qui est impossible, ce cas est à exclure.

2^e cas : si $k(1-r_1)(1-r_2)(\mu + d_2 + \varepsilon) < 1$ alors ϕ_0 est positif, nous avons les possibilités suivantes :

Si $0 \leq \phi \leq \phi_0$ alors, $\frac{\partial R_0}{\partial \phi} < 0$ i.e. que R_0 décroît lorsque ϕ croît.

Lorsque la vitesse avec laquelle des infectés deviennent des MDR croît en tendant vers ϕ_0 , on aura une diminution du nombre de cas de tuberculose.

Si $\phi > \phi_0$ alors, $\frac{\partial R_0}{\partial \phi} > 0$ i.e. que ϕ croît avec R_0 .

La croissance de la vitesse avec laquelle un infecté devient MDR augmente le nombre de nouveaux cas de tuberculose.

naturelle (μ) et de mortalité induite par la TB (d_i , $i = 1, 2$).

Les recherches précédentes de Hartemink et al., (2008), Atkins (2008), Bowong et al., (2009) avaient aussi montré que R_0 dépendait des paramètres cités.

En 2010, Bowong et al., ont prouvé que le R_0 était également fonction des taux de progression lente et rapide des individus des classes susceptible et latente à la classe infectieuse selon leur modèle.

En 2013, Nadhirat a utilisé un modèle simple de type SEIR avec une constante d'immigration en supposant une immunité permanente des individus. Selon les résultats de son étude, la tuberculose persiste dans la communauté à cause du coefficient de migration des individus infectés dans la population. Son modèle est un

prolongement de celui de Mc Cluskey and P. Van den Driessche qui est de type SEI avec migration des populations. Ils ont obtenu les mêmes résultats à savoir que l'immigration des sujets infectés joue un rôle très significatif dans la transmission de la maladie qui demeure toujours endémique même avec le traitement.

Selon leur étude, malgré le coefficient de migration des individus infectés dans la population, la maladie peut disparaître grâce à un traitement adéquat. Ils suggèrent que l'élimination de la tuberculose passe par le traitement des sujets latents infectés. Autrement, la maladie va disparaître lorsqu'il n'y aura pas de migration.

Diverses interventions sont nécessaires pour assurer un plan de prévention efficace. Les auteurs ci-dessus cités ont montré qu'une solution pour lutter contre la maladie est de réduire le taux de contact des individus infectés d'avec les sujets sains.

Il y a plusieurs possibilités d'étendre notre modèle pour accroître le réalisme et poursuivre, voire améliorer les résultats de cet article. Par exemple, on peut supposer que les taux de migration dépendent du statut épidémiologique de l'individu et même de son état infectieux, de la saisonnalité (périodicité) et que le taux de contact infectieux dépend de certains effets de saturation, inclure même plusieurs compartiments et mettre en évidence la démographie (naissance, décès).

Nous pourrons explorer la possibilité d'appliquer les techniques de modélisation multi-patch et leurs méthodes d'analyses mathématiques à d'autres maladies infectieuses.

Enfin pour des maladies aérobics comme la tuberculose (qui se propagent à travers l'air, donc en milieu continu), il serait intéressant de penser à les d'écrire par des modèles d'équations aux dérivées partielles.

Recommandations

Le résultat de notre étude nous a permis d'affirmer que le nombre de reproduction de base

(seuil à partir duquel la maladie disparaissait ou persistait) est fonction de la proportion des individus multirésistants dans les classes de malades. Par conséquent, le moyen le plus efficace de réduire la probabilité de transmission de la tuberculose est d'empêcher les cas contagieux de produire des gouttelettes infectantes. Dès lors, le dépistage précoce et le traitement des cas sont les interventions les plus efficaces pour écarter la contagiosité de la tuberculose. L'augmentation de la distance sociale (isolement, réduction des mouvements des malades) et diminuer la durée de la période contagieuse par la prise régulière, correcte des médicaments antituberculeux aident à briser la chaîne de contamination.

Les résultats montrent également l'importance du traitement des sujets latents et infectés comme un moyen encore plus efficace pour freiner la transmission de la maladie.

Plusieurs interventions sont nécessaires pour assurer une meilleure prévention, entre autres la réduction du taux de contact d'avec les individus infectieux.

Nous préconisons une méthode de dépistage active des individus de la tranche d'âge 25 à 34 ans, surtout les hommes en substitution de la méthode passive. Celle-ci recommande aux acteurs engagés dans la lutte contre la tuberculose à visiter et dépister les patients à domicile (dépistage actif) et non les patients à se rendre dans les centres antituberculeux pour se faire dépister (dépistage passif). Le dépistage actif ciblé de la tuberculose aidera à combattre efficacement la tuberculose bien qu'il nécessite beaucoup de moyens financiers et exige d'être réalisé avec un outil biologique sensible.

La mise en place d'un système d'information géographique pour le suivi des cas de tuberculose permettrait de cibler les actions de prévention et de lutte dans les communes d'Abidjan où se concentrent presque 50% de l'ensemble des cas de tuberculose de Côte d'Ivoire.

CONCLUSION

Les problèmes de santé publique posés par la tuberculose en Côte d'Ivoire deviennent de plus en plus inquiétants. La recrudescence de la maladie remet en question les acquis des structures en charge de lutter contre la tuberculose.

L'apparition du VIH/Sida et les migrations massives des populations dues au conflit armé de 2002 ont aggravé l'épidémie de la tuberculose. La fréquence et le risque d'exposition à la source de contamination sont de plus en plus importants puisque tout le monde est exposé à la maladie. Ce qui témoigne d'une dynamique active de circulation des souches de bacilles tuberculeux. Les cas notifiés traduisent une aggravation de l'épidémie au fil des ans en Côte d'Ivoire.

Nous avons proposé un nouveau modèle basé sur une bonne compréhension des mécanismes de transmission du Bacille de Koch qui stimule la réflexion sur les problèmes épidémiologiques de la tuberculose et de devenir des outils d'aide à la décision en santé publique.

Dans ce travail, nous avons étudié l'effet des MDR dans la dynamique de transmission de la tuberculose à l'aide d'une chaîne de Markov à états finis. Pour cela, nous avons divisé les infectés en deux classes : la classe des infectés (I) et celle des MDR (M). Ce sont des personnes

qui, ayant suivi une chimiothérapie de traitement n'ont pas obtenu la guérison aux deux premières lignes de traitement de tuberculose.

A partir des valeurs propres de la matrice jacobienne, nous avons obtenu le seuil à partir duquel la tuberculose persiste ou disparaît : appelé le nombre de reproduction de base (R_0). Sur la période 2013 à 2021, le nombre annuel moyen de cas de TBMR enregistré était de 343 cas. Il y avait une hausse des cas de TBMR à partir de 2017 jusqu'en 2021 avec un taux de croissance annuel moyen de 9%.

L'expression analytique de R_0 obtenue est fonction des paramètres suivants : proportion des MDR (ϕ), proportion d'infectés qui deviennent des malades contagieux (k), les taux de guérison thérapeutique des individus latents et infectieux (r_i , $i = 1, 2$) le taux de guérison des MDR (ε), le taux de mortalité naturelle (μ) et de mortalité induite par la TB (d_i , $i = 1, 2$). Ce sont ces paramètres sur lesquels les autorités sanitaires doivent jouer pour prévenir et contrôler la tuberculose.

Plusieurs interventions sont nécessaires pour assurer une meilleure prévention, entre autres la réduction du taux de contact d'avec les individus infectieux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Atkins T. (2008) Modeling transmission dynamics of tuberculosis including various latent periods ; A thesis in the Department of Mathematics in the College of Sciences at the University of Central Florida Orlando, Florida
2. Balabanova Y, Tchernyshev V, Tsigankov I, Maximova S, Mikheeva N, et al., (2007) Analysis of undiagnosed tuberculosis-related deaths identified at post-mortem among HIV-infected patients in Russia: a descriptive study.
3. Bernoulli D. et Blower, S. (2004). An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. *Reviews in Medical Virology*, 14, 275 – 288.
4. Bhunu, C.P., Garira, W., Mukandavire, Z., & Zimba, M. (2008). Tuberculosis Transmission Model with Chemoprophylaxis and Treatment. *Bulletin of Mathematical Biology*, **70**, 1163-1191.
5. Bowong S., Kurths J. (2010) 'Parameter estimation based synchronization for an epidemic model with application to tuberculosis in Cameroon'. *Physics Lett. A*, 374.
6. Brauer, F. & Castillo-Chávez, C. (2001). *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. NY: Springer.
7. Colijn C. (2006) 'Mathematical models of tuberculosis': accomplishments and future challenges
8. Diekmann O., Heesterbeek J.A.P., Metz J.A.J., (1990) "On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations" *J. Math. Biol.* 28, pp. 365–382.
9. Hartemink N. A., Randolph S. E., Davis S. A., Heesterbeek J. A. P., (2008) "The basic reproduction number for complex disease systems : Defining R_0 for Tick-Borne Infections" *The american naturalist*, volume 171, numéro 6, pages 743-754.

10. Mclean A. R., Blower S. M. (1993). "Imperfect vaccines and herd-immunity to HIV" Proceedings of the Royal Society of London series B-Biological Sciences 253 (1336), 9 – 13.
11. Nadhirah BT A. H., (2013). Tuberculosis model : a mathematical analysis, dissertation of the requirements for the degree of master of science.
12. Rapport annuel d'activités du Programme National de Lutte contre la Tuberculose, 2020.
13. Song B., Castillo-Chavez C., Aparicio J. (2002) Tuberculosis models with fast and slow dynamics: the role of close and casual contacts' Mathematical Biosciences, 180: 187–205.
14. Van den Driessche P., Watmough J., (2002) 'Reproduction numbers and subthreshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission' Math. Biosci. 180, pp. 29-48.
15. World Health Organization (WHO). Rapport annuel sur la tuberculose 1997.
16. Wood R, Middelkoop K, Myer L, Grant A, Whitelaw A, et al., (2011) Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV prevalence : implications for tuberculosis control.

Remerciements

L'appui financier et technique du Centre Suisse de Recherche Scientifique en Côte d'Ivoire (CSRS) en collaboration avec le Programme d'Appui Stratégique à la Recherche Scientifique (PASRES) a permis de rédiger cet article. Nous remercions également le personnel du Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) pour son encadrement.