

PLACE DU DETERMINE TB-LAM AG DANS LE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE EN REPUBLIQUE DU CONGO

PEMBE ISSAMOU MAYENGUE^{1,2*}, NIAMA ROCH FABIEN^{1,2}, NGUIMBI ETIENNE¹, AHOMBO GABRIEL¹, KOMBO MOUINGOU SOPHIE BAYONNE³, KOUHOUNINA BATSIMBA GUDULE DEZI¹, MADZOU-LABOUM IGOR KEVIN⁴, MOMBOULI JEAN-VIVIEN^{1,2}, PARRA HENRI JOSEPH²

RESUME

Objectif : évaluer la sensibilité et la spécificité du test Determine TB-LAM Ag à Brazzaville, République du Congo.

Méthodologie : cent soixante-dix patients suspects de tuberculose pulmonaire et âgés de plus de 18 ans ont été recrutés au Centre Antituberculeux de Brazzaville dans la période allant de Janvier à Mai 2013. Des prélèvements d'urines et des crachats ont été faits respectivement pour réaliser la recherche d'une protéine (lipo-arabinomannane) de *Mycobacterium tuberculosis*, la recherche des BAAR et la mise en culture des mycobactéries.

Résultats : les proportions de patients dépistés tuberculose (TB) ont été respectivement de 54,1% pour le test Determine TB-LAM Ag et de 34,1% pour la microscopie. En considérant les deux tests, 112 patients (65,88%) ont été détectés TB; ils sont répartis comme suit : (i) 38 patients ont été détectés par les deux tests, (ii) 20 l'ont été uniquement par la microscopie et (iii) 54 par le test Determine TB-LAM Ag seul. La culture a permis d'isoler les mycobactéries tuberculeuses dans les expectorations de 9 des 19 patients chez qui seule la microscopie était positive ; il en a été de même des expectorations de 9 des 46 malades testés positifs uniquement au Determine.

Ainsi, nous avons constaté que le test Determine TB-LAM Ag et la microscopie avaient la même sensibilité (83,9%); leurs spécificités ont été respectivement de 64,76% et 90,47%. Les valeurs prédictives positive et négative de la microscopie étaient de 82,45% et 91,34%; pour le test Determine TB-LAM Ag elles étaient de 55,95% et 88,31%. Par ailleurs, en considérant les deux tests, la sensibilité augmente à 100% alors que la spécificité baisse à 55,23%; les valeurs prédictives positive et négative deviennent 54,36% et 100%.

Conclusion : le test Determine TB-LAM Ag complète la microscopie pour le diagnostic de la TB. Ce test, intégré dans le système de prise en charge des patients, permettra de rattraper des cas de TB à microscopie négative, surtout lorsque la culture n'est pas incluse dans l'algorithme de prise en charge de la TB.

Mots-clés : tuberculose, microscopie, test Determine TB-LAM Ag, culture.

ABSTRACT

PLACE OF THE DETERMINE TB-LAM AG URINARY TEST FOR THE DIAGNOSTIC OF TUBERCULOSIS, IN BRAZZAVILLE, REPUBLIC OF CONGO

Objective: to evaluate the sensitivity and specificity of the Determine TB-LAM Ag test in Brazzaville, Republic of Congo.

Methods: one hundred and seventy patients aged more than 18, suspected to have pulmonary TB were recruited at the Anti-tuberculosis Center of Brazzaville, from January to May 2013. Urines and sputa were collected to carry out the screening of the lipoarabinomannane protein of *Mycobacterium tuberculosis*, sputum smear microscopy and mycobacterial culture respectively.

Results: the proportions of patients with detected TB were respectively 54.1% for the Determine TB-LAM Ag test and 34.1% for the microscopy.

When considering two tests together, 112 patients (65.88%) were detected TB; they were split between three groups: (i) 38 patients were detected by both two tests, (ii) 20 patients were TB detected by microscopy only and (iii) 54 patients were detected by the Determine TB-LAM test only.

Out of nineteen sputa samples which were revealed positive only by microscopy, 9 were confirmed positive by culture. In parallel, out of 46 sputa samples from patients with positive Determine TB-LAM Ag test only, 9 were confirmed positive in culture. The sensitivity of Determine TB-LAM Ag test was comparable with that of microscopy (83.9%); their specificities were 64.76% and 90.47%. The positive and negative predictive values of microscopy were respectively 82.45% and 91.34%; those of Determine TB-LAM Ag test were 55.95% and 88.31%. When considering two tests together, the sensitivity increases at 100% reducing specificity with 55.23%, with positive and negative predictive values of 54.36% and 100% respectively.

Conclusion: the Determine TB-LAM Ag is a complementary test to microscopy for the detection of TB. Integrated in the patients care system, this test may allow catching up TB cases with negative microscopy, mainly when the culture is not included in the care patient's algorithm.

Keywords: tuberculosis, microscopy, Determine TB-LAM Ag test, culture

1. Faculté des Sciences et Techniques, Université Marien Ngouabi, BP 69 Brazzaville, République du Congo;
2. Laboratoire National de Santé Publique, BP 120 Brazzaville, République du Congo;
3. Faculté des Sciences de la Santé, Université Marien Ngouabi, BP 2672 Brazzaville, République du Congo;
4. Centre Antituberculeux de Brazzaville, Programme de Lutte contre la Tuberculose, République du Congo.

Auteur correspondant : Pembe Issamou Mayengue, Tel : +242066162266 PIM*: pmayengue@yahoo.fr

INTRODUCTION

La tuberculose (TB) demeure un problème majeur de santé publique. Environ 9,6 millions de nouveaux cas et 1,5 millions de décès dû à la TB, ont été enregistrés à l'échelle mondiale en 2014. Parmi ces cas de décès, on compte 390 000 patients TB co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les populations pauvres et marginalisées des pays en développement (PED) sont les plus touchées et la région africaine héberge approximativement le quart des nouveaux cas de TB recensés à l'échelle mondiale [1]. En République du Congo, selon les estimations de 2014, l'incidence de la TB, tout cas confondus, est estimée à 381 cas pour 100.000 habitants avec une mortalité de 101 cas pour 100.000 habitants et le taux de détection des nouveaux cas est de 58% [1].

L'une des hypothèses qui expliquerait les difficultés de lutte contre la TB dans les PED, est l'inaccessibilité et/ou l'indisponibilité de méthodes de diagnostic précis et rapides. En effet, la culture des mycobactéries, technique de référence, est souvent hors de portée dans ces pays à ressources limitées. La recherche des Bacilles Acido-Alcool-Résistants (BAARs) au microscope est la technique la plus couramment utilisée et la moins coûteuse. Cependant, elle reste complexe dans son application, sa fiabilité ne dépasse pas 50% en moyenne [2].

En 2010, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a approuvé l'utilisation d'un nouveau test de diagnostic rapide (en moins de 2 heures) pour la TB : il utilise un automate nommé « GeneXpert MTB/RIF - Cepheid » couplant la détection et l'identification des bacilles tuberculeux en plus de leur résistances à la Rifampicine [3]. Cet appareil, utilisable un peu partout dans le monde n'est disponible que dans les deux grandes villes de la République du Congo.

Les recommandations actuelles du plan global de lutte anti TB portent sur le développement et l'utilisation des tests simples, précis et moins onéreux pour la détection des cas de TB [4]. Ainsi, la détection d'antigènes du complexe *Mycobacterium tuberculosis* a été indiquée comme l'une des alternatives. Parmi ces antigènes, le Lipo-arabinomannane (LAM), composant duglycopeptide de 17.5 kD de la paroi des mycobactéries, s'est révélé être une cible idéale. Il est soluble et éliminée dans les urines [5, 6, 7]. Un test rapide dénommé « Determine TB-LAM Ag », commercialisé par la Compagnie « Alere, Medical Co, LTD, Chiba, Japan », a donc été développé pour le diagnostic de la TB en situation de co-infection ou non par le VIH.

L'objectif général de la présente étude était d'évaluer ce test de diagnostic rapide de la TB (test Determine TB-LAM Ag) à partir des urines des patients chez qui était suspectée une TB pulmonaire (TBP); reçus au Centre Antituberculeux (CAT) de Brazza-

ville. Les objectifs spécifiques étaient de : (1) déterminer le taux de la TB par le test Determine TB-LAM Ag, (2) comparer la performance du test Determine TB-LAM Ag avec la microscopie et par rapport à la culture.

MÉTHODOLOGIE

Site de l'étude

Cette étude transversale a été conduite au CAT de Brazzaville dans la période allant de Janvier à Mai 2013. Le CAT, l'une des entités du Programme National de Lutte contre Tuberculose (PNLT) en République du Congo, dépiste, traite et suit les tuberculeux. Il dispose d'un laboratoire de bacilloscopie où est effectuée la recherche des BAAR.

Recrutement des patients

L'autorisation éthique N°00000123/DGRST/CERSSA a été obtenue en janvier 2013 auprès du "Comité d'Ethique pour la Recherche en Science de la Santé" de la République du Congo.

Les patients suspectés de TBP, âgés de plus de 18 ans ont été inclus dans l'étude après un consentement éclairé.

Les critères de non inclusion étaient: âge < 18 ans, TB confirmée sous traitement. Tout suspect de TB sous diurétique, ceux ayant le nombre et le type d'échantillons incomplets, étaient exclus.

Lors du recrutement des patients, un formulaire a été rempli par le médecin traitant pour chaque patient en y mentionnant l'âge, le sexe, la provenance, l'historique de la maladie, les médicaments pris avant la consultation, les signes cliniques et biologiques de la TBP et l'utilisation éventuelle des diurétiques. Après l'inclusion, tous les patients ont fait l'objet de la recherche des BAAR et LAM. Les patients ayant une bacilloscopie positive ont été mis sous traitement par les médecins du CAT, conformément à la stratégie de prise en charge du PNLT.

Prélèvement des échantillons

Deux types d'échantillons ont été collectés: (i) expectorations pour la recherche des BAAR par la microscopie et par la culture ; (ii) urine pour la recherche du LAM.

Le recueil des expectorations a été effectué selon le protocole utilisé au PNLT de Brazzaville à savoir: recueil du premier échantillon dans un pot stérile immédiatement après la consultation par le médecin ; les second et troisième échantillons ont été collectés le lendemain très tôt le matin à la maison par le malade lui-même.

Après un nettoyage soigneux de la zone urogénitale, les échantillons d'urines ont été collectés en milieu

de jet urinaire, dans un pot stérile, le lendemain du recrutement ; ils ont ensuite été conservés à -20°C suivant les recommandations du fabricant du test Determine TB-LAM Ag.

Examens des échantillons au laboratoire

a) Examen microscopique et culture

Les trois échantillons d'expectorations ont été colorés par la technique de Ziehl-Neelsen au CAT de Brazzaville.

Un aliquote de chaque échantillon était congelé à -80°C en vue de la culture qui a été réalisée à l'Institut National de Recherche Biomédicale (INRB) de Kinshasa, en République Démocratique du Congo.

b) Recherche du LAM

Le test Determine TB-LAM Ag a été exécuté en respectant les instructions du fabricant. Les échantillons urinaires conservés à -20°C ont été placés à la température ambiante une heure avant leur utilisation et centrifugés à 10000 tr/min pendant 5 minutes avant utilisation. Le dosage des échantillons commence 2 heures après le retrait du couvercle en aluminium de chaque test.

Soixante microlitres (60µl) d'urines ont été déposés dans le tampon échantillon du test. Les anticorps conjugués à l'or colloïdal présents dans ce tampon se fixent sur l'antigène LAM.

Le complexe immunologique ainsi formé est ensuite capturé par les anticorps anti-LAM fixés sur la membrane en nitrocellulose de la bandelette.

Les résultats sont obtenus au bout de 25 minutes; ils sont matérialisés par l'apparition d'une ou de deux barres de couleur gris-pourpre. L'apparition uniquement d'une barre dans la fenêtre de contrôle, fait conclure à un test négatif tandis que l'apparition de deux barres, l'une dans la fenêtre de contrôle et l'autre dans la fenêtre «patient » signifie que le test est positif. Pour que le test soit validé, une barre complète, grise pourpre, doit obligatoirement apparaître dans la fenêtre «contrôle».

Analyse statistique.

Les données ont été analysées sur SPSS version 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, États-Unis). Le lien d'association entre les différentes variables a été déterminé par l'analyse bi-variée, et validée par les tests exacts de Fisher, du khi-deux de Pearson, du rapport de vraisemblance et de correction pour la continuité. Le seuil de signification a été $P < 0,05$.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population d'étude
Sur un total de cent soixante-dix (170) patients sus-

pectés de TBP inclus dans l'étude, il y a eu 97 hommes (57%) et 73 femmes (43%).

Leur âge variait de 18 à 74 ans, avec une médiane à 35,5 ans.

Taux de détection de la TBP par la microscopie

Le nombre de cas de TBP à microscopie positive était de 34,1% (58/170) ; il s'agissait de 41 hommes et 17 femmes, en majorité des adultes jeunes âgés de 18 à 34 ans (Tableau I).

Tableau I : Pourcentage des cas de TBP à microscopie positive selon l'âge.

Groupe d'âge (ans)	Effectif total et %	Nombre de patients TB positif et %
[18 - 25[24 (14,1)	11 (45,8)
[25 - 35[57 (33,5)	24 (42,1)
[35 - 45[47 (27,6)	14 (29,8)
[45 - 55[34 (20,0)	9 (26,5)
[55 - 65[5 (3,0)	0
65 et plus	3 (1,8)	0
Total	170 (100)	58 (34,1)

Malgré les taux de positivité élevés dans les arrondissements Bacongo (60%) et Mougali (50%) [Tableau II], la prévalence de la TBP détectée par la bacilloscopie n'était pas significativement différente selon la provenance des patients.

Tableau II : Pourcentage des cas de TBP à microscopie positive selon la localité

Arrondissement	Effectif total (%)	Nombre de patients TB positif (%)
Makélékélé	26 (15,3)	9 (34,6)
Bacongo	15 (08,9)	9 (60,0)
Poto-Poto	22 (12,9)	6 (27,3)
Mougali	16 (09,4)	8 (50,0)
Ouenzé	13 (07,6)	4 (30,8)
Talangai	35 (20,6)	12 (34,3)
M'Filou	32 (18,8)	07 (21,9)
Madibou	09 (5,3)	03 (33,3)
Djiri	02 (1,2)	00 (00,0)
Total	170 (100)	58 (34,1)

Taux de détection de la TB par le test Determine TB-LAM Ag

La TB a été détectée grâce au test Determine TB-LAM Ag chez 92 des 170 patients suspects de TBP (54,1%). La positivité de ce test n'était corrélée ni à l'âge, ni au sexe, ni à la localité de provenance des patients (Tableau IV).

Tableau IV : Proportion des cas de tuberculose détectés par le test Determine TB-LAM Ag en relation avec l'âge, le sexe et l'arrondissement.

	Effectif total	LAM positif	P-valeur
Groupe d'âge			
[18 - 25[24 (14,1%)	13 (54,2%)	0,9192
[25 - 35[57 (33,5%)	30 (52,6%)	
[35 - 45[47 (27,6%)	28 (59,6%)	
[45 - 55[34 (20,0%)	17 (50,0%)	
[55 - 65[05 (02,9%)	03 (60,0%)	
65 et plus	03 (01,7%)	01 (33,3%)	
Sexe			
Femme	73	40 (54,8)	0,8779
Homme	97	52 (53,6)	
Arrondissement			
Makélékélé	26	15 (57,7)	0,1789
Bacongo	15	08 (53,3)	
Moungali	16	14 (63,6)	
Poto-Poto	22	04 (25,0)	
Ouenzé	13	08 (61,5)	
Talangäi	35	22 (62,9)	
M'Filou	32	15 (46,9)	
Madibou	09	04 (44,4)	
Djiri	02	02 (100)	
Total	170	92 (54,1)	

Comparaison de la performance de la microscopie et du test Determine TB-LAM Ag

Le test Determine TB-LAM Ag a permis de détecter plus de cas de TB (54,1%) que la microscopie (34,1%) ; la différence était statistiquement significative ($p=0,032$).

En considérant les deux tests, 112 patients (65,88%) ont été détectés TB; ils sont répartis comme suit : (i) 38 patients ont été détectés par les deux tests, (ii) 20 l'ont été uniquement par la microscopie et (iii) 54 par le test Determine TB-LAM Ag seul.

En fonction des tranches d'âge, le test Determine TB-LAM Ag a montré une capacité de détection de la TB supérieure à la microscopie (Figure 1); les performances des deux tests étaient statistiquement différentes ($p=0,029$) chez les patients âgés de plus de 55 ans. Par ailleurs, la microscopie s'est avérée plus performante que le Determine chez les hommes par rapport aux femmes ($p=0,007$).

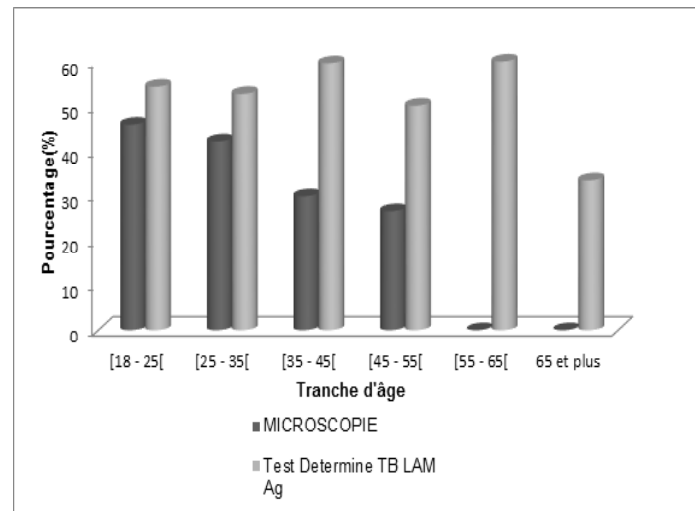


Figure 1 : Performance de la microscopie et du test Determine TB-LAM Ag selon l'âge.

Comparaison de la microscopie, du test Determine TB-LAM Ag et de la culture

Dans les échantillons des 38 patients détectés à la fois par la microscopie et le test Determine TB-LAM Ag, nous avons isolé les bacilles tuberculeux. La culture des 58 échantillons testés négatifs par ces deux méthodes de détection s'est révélée aussi négative.

La culture a permis d'isoler les mycobactéries tuberculeuses dans les expectorations de 9 des 19 patients chez qui seule la microscopie était positive ; il en a été de même des expectorations de 9 des 46 malades testés positifs uniquement au Determine TB-LAM Ag.

Ainsi, nous avons constaté que le test Determine TB-LAM Ag et la microscopie avaient la même sensibilité (83,9%) ; leurs spécificités ont été respectivement de 64,76% et 90,47%. Les valeurs prédictives positive et négative de la microscopie étaient de 82,45% et 91,34%; pour le test Determine TB-LAM Ag elles étaient de 55,95% et 88,31%. Par ailleurs, en considérant les deux tests, la sensibilité augmente à 100% alors que la spécificité baisse à 55,23% ; les valeurs prédictives positive et négative deviennent 54,36% et 100%.

DISCUSSION

L'atteinte des objectifs de la stratégie du plan global pour arrêter la TB nécessite le développement de tests rapides, simples, précis et moins onéreux [4]. C'est dans ce contexte que le test Determine TB-LAM Ag a été développé et a fait l'objet d'évaluation dans plusieurs pays en particulier en Afrique du Sud. La présente étude est la toute première réalisée au Congo Brazzaville.

Chez les 170 patients testés, le Determine TB-LAM Ag s'est montré plus performant (54%) que la microscopie (34%). Ce résultat est proche de celui obtenu en Afrique du Sud où le test Determine TB-LAM Ag

avait détecté plus de cas (59%) des patients chez qui la culture avait été positive par rapport à la microscopie [8].

Utilisés simultanément, le DetermineTB-LAM Ag et la microscopie ont détecté 66% de cas de TB. Cette complémentarité a déjà été rapportée ailleurs en Afrique [3, 9].

Si la sensibilité est presque identique pour les deux tests (environ 83,9%), la spécificité quant à elle a été plus faible pour le test Determine TB-LAM Ag (64,76% vs 90,47%). Ailleurs dans le monde, des données contradictoires ont été rapportées, faisant état d'une très grande variabilité des taux de sensibilité et de spécificité (respectivement 23-60% et 90-98%) du Determine TB-LAM Ag [3, 8, 9, 10, 11] ; cela pourrait découler de la taille de la population testée et de leur statut immunitaire VIH+ ou VIH-.

Le fait que les hommes aient été plus affectés que les femmes par la TB et que par ailleurs les adultes jeunes (18-35 ans) soient les plus concernés, est un constat largement partagé dans d'autres pays africains ou non [12, 13, 14, 15].

CONCLUSION :

Le diagnostic de la TB en République du Congo repose essentiellement sur des données cliniques, radiologiques et microscopiques. La présente étude menée au CAT de Brazzaville consistait à détecter l'antigène LAM des mycobactéries par le test Determine TB-LAM Ag chez les sujets suspects de TB.

Ce test, intégré au système de prise en charge des patients, pourrait non seulement permettre une confirmation rapide de leur maladie et une mise sous traitement dès la première consultation. Il permettrait aussi de rattraper les cas de TB qui échappent à la microscopie, surtout lorsque la culture n'est pas incluse dans l'algorithme de prise en charge, comme c'est le cas actuellement au Congo.

REMERCIEMENTS :

Nous remercions tous les patients qui ont participé à cette étude et le personnel du CAT de Brazzaville pour leur coopération. Nos remerciements vont aussi à l'endroit de la Société « AlereMedical » qui a bien voulu mettre à notre disposition le test Determine TB-LAM Ag. Ce travail a été financé par le Laboratoire National de Santé Publique.

Déclaration du conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt avec une compagnie ou une organisation.

RÉFÉRENCES

1. Global tuberculosis report 2015. World Health Organization report 2015; 20th Edition, Geneva.
2. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*2007; 369:2042-2049.
3. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*2012; 12:201-209.
4. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2006; Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2006.362).
5. Boehme C, Molokova E, Minja F, Geis S, Loscher T, Maboko, Koulchin V, Hoelscher M. Detection of mycobacterial lipoarabinomannan with an antigen-capture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*2005; 99:893-900.
6. Tessema TA, Hamasur B, Bjun G, Svenson S, Bjorvatn B. Diagnostic evaluation of urinary lipoarabinomannan at an Ethiopian tuberculosis center. *Scand J Infect Dis*2001; 33:279-284.
7. Tessema TA, Bjune G, Assefa G, Svenson S, Hamasur B, Bjorvatn B. Clinical and radiological features in relation to urinary excretion of lipoarabinomannan in Ethiopian tuberculosis patients. *Scand J Infect Dis*2002; 34:167-171.
8. Shah M, Variava E, Holmes CB, Coppin A, Golub JE, McCallum J, Wong M, Luke B, Martin DJ, Chaisson RE, Dorman SE, Martinson NA. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in hospitalized patients in a High HIV prevalence setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*2009; 52: 145-151.
9. Drain PK, Losina E, Coleman SM, Giddy J, Ross D, Katz JN, Walensky RP, Freedberg KA, Bassett IV. Diagnostic accuracy of a point-of-care urine test for tuberculosis screening among newly-diagnosed HIV-infected adults: a prospective, clinic-based study. *BMC Infect Dis* 2014 ; 14:110.
10. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. HIV-associated tuberculosis: relationship between disease severity and the sensitivity of new sputum-based and urine-based diagnostic assays. *BMC Med*2013; 11: 231.
11. Peter JG, Theron G, van Zyl-Smit R, Haripersad A, Mottay L, Kraus S, Binder A, Meldau R, Hardy A, Dheda K. Diagnostic accuracy of a urine lipo-arabinomannan strip-test for TB detection in HIV-infected hospitalised patients. *Eur Respir J*2012;40:1211-1220.
12. Assam-Assam JP, Penlap VB, Cho-Ngwa F, Tedom JC, Ane-Anyangwe I, Titanji VP. Mycobacterium

tuberculosis complex drug resistance pattern and identification of species causing tuberculosis in the West and Centre regions of Cameroon. *BMC Infect Dis* 2011;11:94.

13. Ouedraogo M, Ouedraogo G, Ouedraogo S.M, Ziganani A, Bambara M., Some L, Dingtoumda B., Auregan G., Tiendrebeogo H. A propos de la tuberculose à Ouagadougou. Etude rétrospective à propos de 2.202 cas. *MédAfr noire* 1999 ; 46 (8/9).

14. Mtiraoui A, Soltani MS, Ghannem H, Letaief M, Zayani R, Hdhiri H, Bchir A, Marzouki M. Epidémiologie de la tuberculose dans le sahel tunisien. *Med Mal Infect* 1998; 28 : 199-202.

15. Kolappan C, Subramani R, Karunakaran K, Narayanan PR. Mortality of tuberculosis patients in Chennai, India. *Bull World Health Organ* 2006;84:555-560.