

## La tuberculose : toujours d'actualité ?

### Sommaire

**Tuberculose : quel est le risque actuel en France ?**

**Le diagnostic de tuberculose en France en 2014**

**Vaccination par le BCG : rapport-bénéfices / risques**

**Faut-il dépister et traiter toutes les infections tuberculeuses latentes ?**

Si elle reste à l'échelon mondial un problème majeur de santé publique atteignant 30 % de la population, la réalité de la tuberculose a considérablement changé en France, devenue un pays à faible incidence avec moins de 5000 cas déclarés en 2012 [1,2]. L'identification rapide des cas de tuberculose maladie et leur prise en charge appropriée restent les éléments les plus importants de la lutte antituberculeuse

Le diagnostic de tuberculose répond à deux objectifs [3]: *individuel* (guérison de la maladie tuberculeuse (MT) chez le malade atteint) et *collectif* (diagnostic précoce de l'infection tuberculeuse latente [ITL] avant son passage à la MT). En effet, la MT seule est contagieuse dans sa forme pulmonaire classique : transmission par voie aérienne lorsque le malade tousse, éternue, crache, postillonne, d'autant plus que l'expectoration contient des bacilles à l'examen direct.

Ce qui fait débat est le dépistage actif dans l'entourage d'un cas de tuberculose, dans une sous-population à risque particulier, ou chez des personnes astreintes à une mesure réglementaire de dépistage. Il comporte un examen clinique, un test immunologique, et une radiographie pulmonaire dont la place centrale dans le diagnostic de MT n'est pas discutable [1].

Les anciennes études épidémiologiques et essais contrôlés indiquaient une protection par le BCG de 60 à 80 % chez les enfants avant 16 ans contre les formes sévères, surtout la méningite, efficacité variable selon les régions pour les formes pulmonaires. Mais depuis 2007 dans le contexte général de réduction de l'incidence le HCSP [1] s'appuyant sur l'expertise collective de l'INSERM de 2004 [4] a remplacé l'obligation vaccinale universelle par le BCG chez les enfants et adolescents par une recommandation forte de vaccination des enfants à risque.

Depuis 2012 les priorités sont à l'identification rapide des cas de tuberculose maladie (TM) et leur traitement dans les populations à risque, le dépistage des sujets contacts d'un malade contagieux, et le dépistage et le traitement des infections tuberculeuses latentes (ITL) surtout chez les enfants avant 15 ans et les sujets séropositifs [1,4].

Qu'en est-il du risque actuel de tuberculose en France ? Comment faire le diagnostic ? Quelles sont les données sur l'efficacité du BCG ? Quel est le rapport bénéfices / risques du traitement des infections tuberculeuses latentes ?

# Tuberculose : quel est le risque actuel en France ?

---

## **Epidémiologie 2014**

On dénombrait 9 millions de nouveaux cas mondiaux (1,5 million de décès) en 2013 [5], 2ème cause de mortalité par maladie infectieuse après le HIV (où elle est souvent la cause majeure du décès), 26 % des cas en Afrique subsaharienne, 40 % en Asie du Sud Est.

En France, l'InVS, croisant différentes données (déclarations obligatoires, laboratoires, assurance maladie, INSERM) dénombrait 4789 cas en 2012, soit une incidence de  $7,6/10^5$  habitants toutes formes de tuberculose confondues et  $5,4/10^5$  pour les seules formes pulmonaires, avec des variations importantes selon les départements [6]: 14,7 en Ile-de-France, 24,2 en Guyane, 3,4 en Poitou-Charentes. Cette incidence baisse depuis les années 1970 [1,2]. Comparé à 2012, le nombre total de cas a diminué de 0,8 % et le taux de déclaration de 1,3 % [6].

**Chez les adultes**, les hommes sont plus touchés (59 %), surtout entre 25 et 39 ans (60 %), avec recrudescence après 85 ans (incidence  $> 10/10^5$ ). 15 % des cas déclarés vivent en collectivité (dont les établissements pour personnes âgées et les centres pénitentiaires) ; 4,6 % sont SDF (incidence forte :  $173,7/10^5$ ) [6].

**Chez les enfants**, l'incidence est faible : 3 % avant 4 ans, 1 % entre 5 et 14 ans [6] avec une baisse régulière des infections tuberculeuses latentes et des méningites tuberculeuses entre 1992 et 2002, mais aussi une différence notable d'incidence selon le lieu de naissance : France  $1,6/10^5$ , étranger  $13,6/10^5$ . Le risque de passage de tuberculose latente à tuberculose maladie est plus important chez les plus jeunes : 43 % avant 1 an, 24 % entre 1 et 5 ans, 16 % entre 14 et 15 ans.

## **Deux populations à risque particulièrement élevé**

**Chez les migrants**, en 2008 l'incidence dépassait en moyenne  $40/10^5$  [3], variant selon le lieu de naissance de 18 (Europe centrale/Est) à 103 (Afrique subsaharienne), avec une prédominance chez les 15-39 ans. L'incidence décroît après 2 ans de séjour en France.

**Chez les professionnels de santé**, des données peu nombreuses estiment l'incidence de la maladie entre 10 et  $15/10^5$ , sans doute au dessous de la réalité. Le facteur de risque principal est la fréquence élevée des contacts avec des patients tuberculeux, avec une incidence au moins 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale du même âge [3].

## **Politique française de lutte contre la tuberculose**

La France n'a pas de stratégie de dépistage généralisé.

S'appuyant sur des données INSERM [4], le HCSP recommandait en 2012 de dépister les populations à risque d'être infectées et/ou contagieuses : personnes en contact avec un cas contagieux, ou vivant ou ayant vécu récemment en zone de forte endémie tuberculeuse, ou vivant dans des conditions d'hébergement favorisant la transmission (SDF, personnes en hébergement collectif ou en prison), ou atteintes du VIH, ou avant mise en route d'un traitement par anti TNF $\alpha$  [3]. Vis-à-vis des professionnels de santé, la décision se fait au cas par cas, sur avis du médecin du travail. Dans cette logique, le HCSP recommandait fortement, malgré l'abandon de vaccination universelle par le BCG, de vacciner avant l'âge de 2 mois tous les nouveau-nés en Ile de France et Guyane et ceux nés ou ayant un parent né dans une zone de forte endémie tuberculeuse, soit moins de 15 % des enfants. Cette vaccination pourrait éviter les 3/4 des cas de tuberculose infantile, résultat identique à la pratique antérieure du BCG [3].

### **Pour la pratique**

Les priorités de la lutte contre la tuberculose sont aujourd'hui dans le contexte français l'identification rapide des cas de tuberculose maladie et leur traitement dans des populations à risque, le dépistage des sujets-contacts d'un malade contagieux, le diagnostic et le traitement des infections tuberculeuses latentes.

L'objectif est de réduire à chaque étape du cycle naturel de la maladie (exposition – infection latente – maladie contagieuse ou non) la possibilité de transmission de la maladie.

## Le diagnostic de tuberculose en France en 2014

---

### L'intradermo-réaction à la tuberculine

L'antigène (tuberculine) est injecté sous le derme et provoque l'afflux local de cellules de l'immunité innée, provoquant un rappel cellulaire en chaîne si le sujet a déjà été en contact avec l'allergène [3]. L'induration cutanée reflète directement l'infiltrat cellulaire au site de l'injection. La tuberculine utilisée est le plus ancien des antigènes mycobactériens, obtenus à partir de cultures de *M. tuberculosis* inactivées. Elle contient plus de 200 antigènes partagés entre *M. tuberculosis*, *M. bovis*, le BCG et certaines *mycobactéries* environnementales.

L'IDR est imparfaite, sujette à des variations intrinsèques (standardisation de la tuberculine, difficultés pratiques de l'injection intradermique et de la mesure de l'induration) et extrinsèques (sensibilisation préalable par le BCG et les autres mycobactéries).

Le diamètre d'induration de l'IDR doit être interprété : le seuil de positivité est fixé chez l'enfant sans BCG à 10 mm, voir 5 si le cas index est proche et avec BCG à 15 ou 10 mm. Chez l'adulte, avec ou sans vaccination, il est de 15 mm, 10 mm en cas de contact très proche, 5 mm chez le sujet immunodéprimé.

La sensibilité (en cas de MT, faute de *gold standard* pour la définition de l'ITL) est d'environ 70 % chez l'adulte (49-90%), 55 à 85 % chez l'enfant.

Les faux négatifs sont fréquents chez les sujets immunodéprimés, aux âges extrêmes de la vie et au cours des tuberculoses sévères évoluées. La spécificité varie entre 40 et 90 % selon les pratiques vaccinales et la prévalence des infections mycobactériennes non tuberculeuses (réactions croisées).

### Tests IGRA : QFT TB gold IT® et Tspot TB®

Basés sur la détection d'interféron  $\gamma$  ils reproduisent in vitro et de façon standardisée la stimulation des cellules T sanguines par des antigènes de deux protéines de virulence immuno-dominantes, que ne partagent ni le BCG ni les mycobactéries atypiques. La production d'interféron  $\gamma$  est mesurée le lendemain. Le Quantiféron® est réalisé sur sang total, le T-spot.TB® sur cellules mononucléées isolées et ajustées à concentration précise.

Un test positif traduit une MT ou une ITL. Il y a peu de faux positifs (quelques mycobactéries environnementales), quelques faux négatifs difficiles à identifier, et des tests ininterprétables (sujets immunodéprimés, âge <2ans ou >90 ans), ce qui limite la sensibilité du test (entre 80 et 88 % chez un sujet immunocompétent). La spécificité est comprise entre 88 et 99 %. La VPN d'évolutivité vers une MT dans les 2 ans est de 97 à 99 % en zone de faible endémie.

### Comment les utiliser ?

La MT, suspectée sur la clinique et la radiographie pulmonaire est *confirmée* si l'observation directe ou la culture de crachats mettent en évidence le *mycobacterium tuberculosis*. Elle est *probable* si les preuves bactériologiques manquent. IDR ou test IGRA sont inutiles en cas de signes cliniques de MT [3].

Le risque d'ITL est de 20 à 40 % après contact avec une personne ayant une MT pulmonaire.

Environ 10 % des cas évoluent vers la MT dont 80 % dans les 2 ans après contamination, surtout chez les enfants, les immunodéprimés (VIH...) et les personnes âgées. Le dépistage est basé sur l'IDR ou un test IGRA [1]. Suivant le cas il peut être proposé un suivi radiologique ou un traitement antituberculeux qui peut baisser de 50 à 75 % le risque d'évolution en tuberculose maladie [1].

### Pour la pratique

En cas de symptômes évoquant une maladie tuberculeuse ou deS facteurs de risque de tuberculose, un patient peut être adressé au centre départemental de lutte antituberculeuse, le CLAT qui conduira gratuitement l'enquête diagnostique pour pouvoir commencer rapidement le traitement antituberculeux si nécessaire (délivrance gratuite du traitement en cas de couverture sociale inexistante) ou fixera les étapes du suivi.

## Vaccination par le BCG : rapport-bénéfices / risques

---

### *Effacité du BCG*

Une méta analyse anglaise [7] de 14 études (3855 enfants de moins de 16 ans vaccinés BCG et non vaccinés, sans signe d'immunodéficience, ayant subi un test IGRA pour cause de contact avec une personne tuberculeuse) indique un risque relatif RR de 0,81 (0,71-0,92) entre les vaccinés et non vaccinés, quel que soit le test IGRA utilisé, QuantiFERRON® ou ELISpot®. En sélectionnant 6 études, les mêmes auteurs ont pu estimer la protection des vaccinés contre l'infection tuberculeuse latente (ITL), la tuberculose maladie (TM) et l'évolution d'ITL en TM à respectivement 27 % (RR 0,73 ; 0,61-0,87), 71 % (0,29 ; 0,15-0,58) et 58 % (0,42 ; 0,23-0,77).

Dans une méta analyse américaine [8] à partir de 4 essais contrôlés randomisés et 9 études cas-témoin le risque relatif combiné de tous les cas de tuberculose des enfants vaccinés est estimé respectivement à 0,26 (0,17- 0,38) et 0,48 (0,37-0,62 ; p<0,05). Le risque de décès par tuberculose pulmonaire était de 0,35 (0,14-0,88 ; p<0,05) dans 5 essais, celui de méningite 0,64 (0,30- 0,82 ; p<0,05) dans 5 autres essais et celui de tuberculose disséminée 0,78 (0,58-0,88 ; p<0,05) dans 3 essais. L'estimation de l'efficacité de la vaccination **des nourrissons et des enfants contre les tuberculoses confirmées en laboratoire était de 83 %.**

### *Les effets indésirables*

Contrairement au Monovax®, arrêté de fabrication, le BCG SSI, seul disponible depuis 2006, est un vaccin dont la dose de bacilles tuberculeux atténués inoculés (souche danoise du Staten Serum Institut de Copenhague réputée plus réactogène) est stable et suffisante. Mais il nécessite une préparation et une injection strictement intra dermique. Des effets indésirables généralisés sont exceptionnels le plus souvent liés à un déficit immunitaire congénital [1].

Les effets indésirables mineurs sont surtout des réactions locales inflammatoires au point d'injection (inflammation, ulcération, abcès froid). L'incidence des adénites suppurées, surtout chez le nourrisson, a augmenté en Angleterre et en Irlande avec l'usage du vaccin BCG SSI. De rares ostéites ont été signalées en pays scandinaves. La BCGite généralisée a une incidence de 2,19 / millions de vaccins, surtout dans le cas de déficits immunitaires sévères (DICS : 8 naissances par an en France, 4 BCGites en 2004 et dans 25 % des cas sans explication).

### *Évaluation de la politique vaccinale*

En 2007, le plan de lutte estimait que la vaccination des seuls enfants à risque, soit moins de 15 % des enfants, pourrait éviter les 3/4 des cas de tuberculose infantile jusque-là évités par la pratique du BCG à condition de renforcer les moyens pour le dépistage et le traitement de la tuberculose chez les adultes [9]. Une étude sur l'impact épidémiologique de cette disposition de santé publique montre une stabilité globale du nombre de cas de tuberculose infantile avec 113 cas en 2005 et 120 en 2010.

La vente du BCG en 2010 représente 15 % des ventes de 2005. Sur les objectifs de 2007 sur la couverture vaccinale, l'estimation par l'exploitation des carnets de santé est fiable en Ile de France, car tous les enfants doivent être vaccinés : 79 % des enfants de 9 mois nés en 2010 étaient vaccinés (81 % en PMI et 67 % en secteur libéral). Pour les autres régions pour lesquelles la vaccination du nourrisson doit être décidée par le médecin sur des facteurs de risque, on ne dispose que de sondages. Les enquêtes du réseau Infovac-France en Février 2008 et du réseau Sentinelles en Juin 2009, estiment respectivement que 40 % et 32 % des enfants à risque sont vaccinés [9].

### **Pour la pratique**

La recommandation de vaccination par le BCG prend en compte le rapport bénéfice-risque et propose de limiter la vaccination aux enfants appartenant à des groupes à risque élevé de tuberculose pour continuer de les protéger et limiter les effets indésirables du vaccin. Mais diverses questions restent sans réponse : comment identifier au mieux les enfants à risque au 8<sup>ème</sup> jour ou en fin du 1<sup>er</sup> mois ? Comment et quand convaincre les parents ? Comment assurer la réalisation du vaccin SSI? Autant de questions qui posent celle de la coordination des professionnels concernés.

# Faut-il dépister et traiter toutes les infections tuberculeuses latentes ?

## Qui dépister ?

L'ITL se définit comme une réponse immunitaire persistante aux antigènes de Mycobacterium Tuberculosis acquis antérieurement, sans signes cliniques manifestes de tuberculose active, et avec une image radiologique normale. 10 % risquent de développer une tuberculose active au cours de leur vie, la moitié au cours de la 1ère année après le contage, 25 % la 2ème [5]. Les patients chez lesquels il faut considérer que le risque d'évolution d'une ITL vers une TM est le plus élevé sont ceux parmi lesquels la prévalence de l'ITL est plus importante que dans la population générale : patients dénutris, immunodéprimés (HIV, cancers, dialyse ou attente de greffe d'organe, traitements immunosuppresseurs), ayant des antécédents de chirurgie gastro-intestinale, ou atteints de silicose (recommandation forte) [5,10]. Une ITL sera recherchée systématiquement chez les contacts adultes et juvéno-infantiles de cas de tuberculose pulmonaire, les migrants en provenance de pays à forte prévalence de tuberculose et ayant des antécédents récents (<2 ans) de tuberculose non ou insuffisamment traitée, les détenus, les sans-abris et les usagers de drogues illicites, les personnels soignants [5]. Un dépistage systématique n'est pas recommandé chez les diabétiques, les fumeurs, les buveurs excessifs ou présentant une insuffisance pondérale [5].

## Comment dépister ?

15 études totalisant 26 680 participants ont évalué sur 4 ans l'incidence des nouveaux cas de TM. Comparativement aux résultats de tests négatifs il n'y avait pas de différence dans l'évaluation du risque entre un résultat de test IGRA positif ou d'IDR  $\geq 10$  mm avec respectivement un RR 2,11 (IC 1,29-3,46) vs 1,60 (0,94-2,72). Cependant dans 7 des 11 études ayant évalué à la fois les tests IGR et cutanés la proportion de tests IGR + était plus faible que celle des tests IDR+ [11].

Une récente méta analyse de 28 études a évalué la sensibilité, les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) du QuantiFERON® et de l'IDR chez des patients non précédemment traités [12]. La VPP de développer une TM était de 2,7 % pour le QuantiFERON® et 1,5 % pour l'IDR ( $p < 0,0001$ ). Elle augmente respectivement à 6,8 % vs 2,4 % dans les populations à haut risque ( $p < 0,0001$ ). La VPN était significativement plus élevée pour le QuantiFERON®, 99,7 % vs 99,4 % pour l'IDR ( $p < 0,01$ ). Les auteurs concluent à l'intérêt du test IGRA principalement chez les sujets à haut risque de développer une TM. L'IDR est préférable chez les enfants avant 5 ans, leur système immunitaire restant insuffisamment développé [10].

## Évaluer la balance bénéfique/risque des traitements

Après exclusion d'une TM dans une méta analyse [12] ayant évalué l'efficacité des différents traitements des ITL et leurs effets indésirables, comparativement au placebo, le risque d'apparition d'une tuberculose incidente était, selon la durée du traitement, avec des niveaux de preuve faibles, respectivement 0,61 (IC 0,48-0,77) avec isoniazide (INH) x 6 mois, 0,53 (0,41-0,69) pour 12 mois ou plus, 0,48 (0,26-0,87) avec la rifampicine (RMP) x 3 à 4 mois et 0,52 (0,33-0,84) avec RMP + INH x 3 à 4 mois.

Dans ses dernières recommandations, l'OMS considère qu'une association de RMP + INH x 3 mois ou que 4 mois de RMP seule se sont avérées aussi efficaces que 6 à 12 mois d'INH seul [5]. Le risque d'hépatotoxicité de l'INH vs placebo était de 0,99 (0,42-2,32), accru après 35 ans, en cas de pathologie hépatique antérieure, d'infection VIH et de grossesse. Comparativement à 6 mois d'INH le risque était respectivement de 0,03 (0,00-0,48) et 0,89 (0,52-1,55) avec 3 à 4 mois de RMP seule et RMP + INH.

D'une façon globale, compte tenu des faibles niveaux de preuve, ces comparaisons n'ont pas permis de mettre en évidence la supériorité d'un traitement par rapport aux autres [5].

## Pour la pratique

Prendre des médicaments pour traiter une infection latente non symptomatique est difficile à faire accepter au patient. Il est indispensable de fournir une bonne information avant de prescrire le traitement.

En dehors de situations particulières (enfant <5 ans, traitement anti VIH) il n'existe pas de niveau de preuve suffisant de la supériorité de 6 mois d'INH seul ou 4 mois de RMP seule ou associée à l'INH.

De nouveaux protocoles de prise bihebdomadaire sous surveillance directe de la prise sont susceptibles d'améliorer le suivi, mais des études complémentaires sont nécessaires.

**Mots clés :** Tuberculose – épidémiologie – tests diagnostics courants - vaccination - efficacité – ITL - traitement  
[*tuberculosis – epidemiology - diagnostic tests, routine – vaccination- efficacy – ITL - treatment*]

## Références

- 1- HCSP. Programme national de lutte contre la tuberculose en France 2007-2009. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/prog\\_tuberculose\\_2007\\_2009.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/prog_tuberculose_2007_2009.pdf)
- 2- Guthmann JP, Fonteneau L, Antoine D, Cohen R, Lévy-Bruhl D, Che D. Couverture vaccinale BCG et épidémiologie de la tuberculose chez l'enfant. BEH. 2009;12-13:113-6.
- 3- HCSP. Avis relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma. Juillet 2011.
- 4- INSERM. Tuberculose. Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Expertise collective 2004.
- 5- OMS. Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente. The end TB stratégie. Genève 2015.
- 6 Belghiti F A, Antoine D. L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. BEH. 2015 ;9,10:164-71.
- 7 - Roy A et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. BMJ 2014;349:g4643.
- 8- Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics. juill 1995;96(1 Pt 1):29-35.
- 9 - Guthmann JP, Chauvin P, Le Srat Y, Soler M, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D. Impact épidémiologique de la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG et mesure de la couverture vaccinale. BEH 2012;24-25:288-91.
- 10- Chapman HJ, Lauzardo M. Advances in diagnosis and treatment of Latent Tuberculosis Infection. JABFM 2014 ;27(5) :704-12.
- 11-Diel R et al. Predictive Value of interferon- $\gamma$  Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State. A Meta-analysis. CHEST.2012;142(1):63–75.
- 12- Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. Ann Intern Med. 16 sept 2014;161(6):419-28.

---

## Bibliomed. Des données pour décider en médecine générale.

**Rédacteur en chef :** Dr Yves LE NOC – Médecin généraliste - NANTES

**Comité de rédaction :**

- Dr Jean Louis ACQUAVIVA – Le Canet les Maures
- Dr Marie Françoise ARMANGAU-TUCKR - Rouen
- Dr Anne Claire BENOTEAU – Vigneux de Bretagne
- Dr Gérard BERGUA – Bordeaux
- Dr Elisabeth CHORRIN CAGNAT – Limeil Brevannes
- Dr Eric DRAHI – Saint Jean de Braye
- Dr Marc DUMOULIN - Toulon
- Dr Bruno FAVEY - Rouen
- Dr Marie Françoise HUEZ-ROBERT – Chambray les Tours
- Dr François PETREGNE - Gradignan
- Dr Claude SCALI – Charenton le pont

**Bibliomed est né à l'initiative de :**

- Dr Jean Marc CHARPENTIER
- Dr Pierre CLAVEIROLE
- Dr Eric DRAHI
- Dr Patrick EMERIAUD
- Dr Pierre GALLOIS
- Dr Yves LE NOC
- Dr Jean Pierre VALLEE

**Édition :** Société Française de Documentation et Recherche en Médecine Générale (SFDRMG) – Société scientifique de l'UnaformeC.

---

WikiDPC

<http://www.unaformec.org/wiki/index.php/Accueil>

<http://www.unaformec.org/wiki/index.php/Accueil>

Vos questions à  
[sfdrmg@gmail.com](mailto:sfdrmg@gmail.com)

[sfdrmg@gmail.com](mailto:sfdrmg@gmail.com)

---

**Pour s'abonner à Bibliomed :**

<http://www.unaformec.org/Abonnement-a-Bibliomed-et-anciens.html>

---

<http://www.unaformec.org/wiki/index.php/Accueil>

Coordonnées de l'UNAFORMEC et de la SFDRMG 18/ 20 Boulevard de Reuilly – 75012 Paris