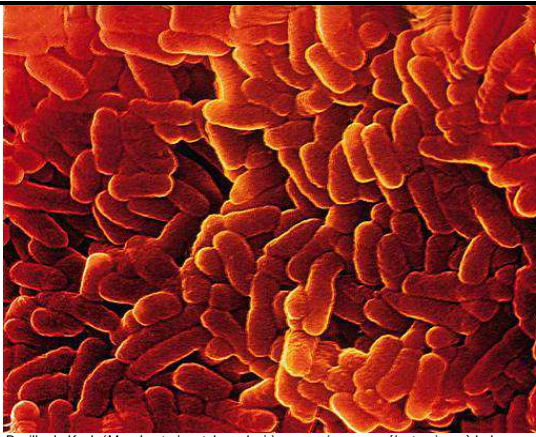


Sommaire :**Page 1 : Editorial****Page 2 : Epidémiologie de la tuberculose en région Centre : bilan des cas déclarés 2008-2012****Page 5 : Conduite à tenir pour le dépistage des sujets contacts : nouvelles recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique et conséquences en pratique quotidienne****Page 7 : Place du laboratoire dans le diagnostic et le suivi de la tuberculose****Page 8 : Tuberculose et tests de détection de la production d'interféron gamma (tests IGRA)****Page 9 : Tuberculose et précarité****Page 10 : Les écueils de la vaccination par le BCG en 2013 depuis les recommandations 2007****Page 11 : Informations**

Bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*) vu au microscope électronique à balayage.
Ph. © CNRI

| Editorial |

Dominique Jeannel, responsable Cellule de l'InVS en région (Cire) Centre

Si la tuberculose n'est plus dans les pays industrialisés le fléau qu'elle a représenté dans le passé, elle reste dans le monde la maladie infectieuse la plus meurtrière après le Sida avec 1,3 million de décès en 2012. En France, et dans notre région Centre, la tuberculose touche principalement les communautés pauvres et vulnérables, notamment les communautés émigrées originaires de pays d'endémie. Bien que le nombre de cas annuel poursuive une baisse régulière en France, comme dans la région Centre, la tuberculose demeure la maladie à déclaration obligatoire la plus élevée en fréquence avec 4 975 cas déclarés en 2012 en France, dont 151 en région Centre. En conséquence, la tuberculose demeure un problème de santé publique avec la nécessité de renforcer la couverture vaccinale chez les enfants appartenant aux groupes à risque éligibles pour la vaccination selon la recommandation du Haut Conseil de Santé publique (HCSP), de maintenir la vigilance pour le dépistage des cas et leur prise en charge thérapeutique, et de poursuivre la mise en oeuvre des mesures de mesure des enquêtes et stratégie de dépistage autour d'un cas selon des recommandations du HCSP qui viennent d'être révisées. La réactivation de tuberculose chez la personne âgée est aussi un sujet de préoccupation, de par les difficultés diagnostiques et de gestion de ces cas notamment dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées. Enfin, l'émergence de formes multi et ultra-résistantes en particulier en Europe de l'Est et en Asie centrale pose de nouveaux défis, et des cas importés ou autochtones sont parfois diagnostiqués en France. La région Centre n'est d'ailleurs pas épargnée puisqu'en 2012 quatre cas de multi résistance ont été rapportés.

A l'occasion de la parution du bilan national 2012 de la surveillance de la tuberculose en France dans le BEH du 24 juin, la Cire Centre vous propose la lecture d'un BVS thématique sur la tuberculose, issu d'un travail collaboratif coordonné par la Cire avec l'ARS, les Clat, le laboratoire de bactériologie-Virologie du CHU de Tours ainsi que le service de pneumologie et le service des maladies infectieuses et tropicales du CHR d'Orléans.

Un point sur l'évolution des recommandations du HCSP en matière de diagnostic et de dépistage autour des cas est présenté. Les méthodes diagnostiques disponibles, leur utilisation pour le diagnostic et le suivi de la tuberculose ainsi que l'apport des tests de détection de la production d'interféron gamma sont décrits dans deux articles. Les spécificités de la lutte anti-tuberculose en milieu précaire font l'objet d'une brève présentation. Le dernier article traite des écueils actuels de la vaccination par le BCG et rapporte un dispositif intéressant mis en place à la maternité du CHR d'Orléans.

Ce BVS inclut un bilan quinquennal de la surveillance en région Centre sur la période 2008-2012. Une baisse du taux de déclaration de 8% est observée entre 2011 et 2012, accentuant la diminution amorcée en 2010. Si le taux de déclaration de tuberculose en région Centre se situe au niveau de la médiane nationale, des disparités sont cependant observées entre départements. L'Indre-et-Loire et le Loiret présentent des taux plus élevés, au moins la moitié des cas déclarés étant née à l'étranger vivent dans ces départements. Dans le Loiret, des jeunes adultes de 37 ans en moyenne sont le plus souvent touchés alors que les cas de l'Indre sont âgés de 70 ans en moyenne. Ces disparités sont à prendre en compte dans les stratégies de santé publique de la région Centre.

Luce Menudier, Epidémiologiste, Cellule de l'InVS en région (Cire) Centre

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculosi dont *M. Tuberculosis* (bacille de Koch) en cause dans la grande majorité des cas en France. La tuberculose atteint le plus souvent les poumons (tuberculose pulmonaire). Cette forme pulmonaire est contagieuse ; la transmission s'effectue par voie respiratoire directe, par dispersion de gouttelettes de sécrétions bronchiques, à partir d'un malade contagieux. Le risque de développer une tuberculose maladie à la suite d'une infection tuberculeuse latente est plus important chez les enfants de moins de cinq ans et les personnes immunodéprimées [1].

La lutte antituberculeuse se base sur l'identification rapide des cas de tuberculose maladie et leur prise en charge appropriée. Ces actions permettent de limiter la transmission de l'infection dans la communauté tout en prévenant le développement de la résistance aux médicaments antituberculeux.

Depuis 1964, la tuberculose maladie doit faire l'objet d'une déclaration obligatoire (DO). Tout médecin et tout biologiste réalisant un diagnostic de tuberculose doit le déclarer à l'Agence régionale de la santé (ARS) de sa région qui transmet les informations annuellement à l'Institut de veille sanitaire (InVS). Les infections tuberculeuses latentes (ITL) de l'enfant de moins de 15 ans sont aussi à déclaration obligatoire depuis 2003. La documentation de l'issue du traitement antituberculeux est également une DO depuis 2007 et ne concerne que les tuberculoses maladies.

Nous présentons dans cet article les caractéristiques épidémiologiques des cas de tuberculose maladie déclarés en région Centre en 2012 et les données combinées sur 5 années (2008 à 2012) afin d'augmenter les effectifs et par conséquent, la puissance statistique de l'analyse.

METHODES

Les données présentées portent sur les cas de tuberculose déclarés dans la région Centre de 2008 à 2012. Les cas de tuberculose maladie à déclarer sont ceux avec des signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose s'accompagnant d'une décision de traitement antituberculeux standard, que ces cas soient ou non confirmés par la mise en évidence d'une mycobactérie du complexe tuberculosi à la culture.

En matière de surveillance de la tuberculose, sont considérées comme formes pulmonaires les atteintes du parenchyme pulmonaire, de l'arbre trachéo-bronchique ou du larynx. Les autres formes respiratoires (ganglionnaire intra-thoracique ou pleurale) sont considérées comme extra-pulmonaires.

Les données collectées dans le cadre des DO comportent des informations socio-démographiques (âge, sexe, nationalité, pays de naissance, année d'arrivée en France pour les personnes nées à l'étranger), des informations sur des facteurs de risque connus pour la tuberculose (la résidence en collectivité, le fait d'être sans domicile fixe, l'exercice d'une profession à caractère sanitaire ou social), le contexte du diagnostic, des informations cliniques et bactériologiques (la localisation de la tuberculose, les résultats de microscopie, de culture et d'antibiogramme pour la rifampicine et l'isoniazide).

Les données de population en 2010 (données Insee, enquêtes annuelles de recensement) ont été utilisées pour les calculs des taux de déclaration. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Epi info® (version TM 3.3.2, Center for Disease Control, Atlanta). Les comparaisons de données ont été faites par un test du Chi2 ou de Fisher avec une signification statistique considérée au seuil de 5%. Une droite de régression linéaire a été tracée pour souligner la tendance du taux de déclaration de la tuberculose au cours des cinq dernières années.

RESULTATS

1. Cas déclarés en 2012 en région Centre

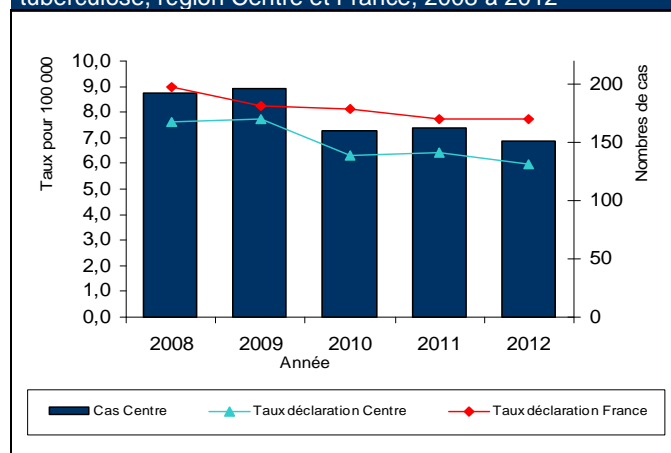
En 2012, 151 cas de tuberculose ont été déclarés en région Centre. Le taux de déclaration en 2012 était de $5,9/10^5$ habitants, taux inférieur au taux national ($7,6/10^5$) qui place la région Centre au niveau de la médiane nationale française ($6,0/10^5$) en 2012 et la rend proche des taux observés en régions Rhône-Alpes ($6,0/10^5$) et en Alsace ($5,8/10^5$). Comparé à 2011, le taux de déclaration a diminué de 8% par rapport au taux de $6,4/10^5$ en 2011, diminution supérieure à celle observée au niveau national (-0,3%). En région Centre, l'Indre-et-Loire et le Loiret concentraient les 2/3 des cas déclarés sur et présentaient les plus forts taux de déclaration ($7/10^5$ habitants). Les taux de déclaration dans les 4 autres départements varient de 3,9 à $6,1/10^5$ habitants.

2. Cas déclarés de 2008 à 2012 en région Centre

De 2008 à 2012, 863 cas de tuberculose ont été déclarés en région Centre. Les nombres de cas ainsi que les taux de déclaration annuels ont connu une diminution à partir de 2010 (**Figure 1**).

Au cours des 5 dernières années, le taux de déclaration de tuberculose fluctue dans les départements du Centre avec une tendance générale à la baisse (**Figure 2**). Le Loiret, l'Indre-et-Loire et l'Eure-et-Loir concentraient plus des 2/3 des cas déclarés dans la région (**Tableau 1**).

Figure 1 | Nombre de cas et taux de déclaration tuberculose, région Centre et France, 2008 à 2012



Sexe, âge et pays de naissance

De 2008 à 2012, les déclarations ont concerné plus souvent les hommes : sexe ratio à 1,4. Les hommes avaient un taux de déclaration plus élevé que les femmes (8,2/10⁵ vs 5,5/10⁵).

L'âge médian des cas déclarés était de 46,5 ans (étendue : 0-101 ans). Il était le plus bas pour les cas du Loiret (37,0 ans) et le plus élevé dans l'Indre (69,5 ans) (**Tableau 1**). Sur les 5 dernières années, les cas de tuberculose déclarés ont été nombreux pour les classes d'âge de 25 à 44 ans (30%), de 45 à 64 ans (23%) et de 65 ans et plus (30%). La proportion des personnes âgées de 65 ans et plus varie de 24,1% à 34,7% sur la période de 2008 à 2012 avec une tendance à la diminution. Dans la région Centre, la déclaration d'une tuberculose a concerné 60 enfants de moins de 15 ans (7% des cas) de 2008 à 2012. Le Loiret et l'Eure-et-Loir concentraient 65% des cas pédiatriques déclarés dans la région sur ces 5 années alors que l'Indre n'en comptait que 5%. La proportion de cas pédiatriques a varié d'une année à l'autre : de 10% en 2009, elle a diminué à 8% en 2010 et 2011 puis à 3% en 2012.

De 2008 à 2012, le pays de naissance était connu pour 823 patients (95,4% des cas déclarés) ; 40% était né à l'étranger. Toutefois, la proportion de cas nés à l'étranger, inférieure à 40% avant 2010, était plus élevée sur les années 2011 (43%) et 2012 (48%).

De 2008 à 2012, le taux moyen annuel brut de déclaration chez les personnes nées à l'étranger (35,5/10⁵) était 9 fois plus élevé que celui des personnes nées en France (4,1/10⁵).

Parmi les personnes nées à l'étranger, l'année d'entrée en France était renseignée pour 257 cas (31%) ; 23 (6%) étaient arrivés en France depuis moins de deux ans au moment de la déclaration de leur tuberculose, 84 (33%) de 2 à 4 ans, 59 (23%) de 5 et 9 ans et les 91 restants (35%) étaient en France depuis 10 ans ou plus. Près de la moitié (48%) des cas déclarés dans le Loiret, était née à l'étranger (**Tableau 1**).

Lieu de vie et profession

Les personnes qui vivaient en collectivité au moment de leur déclaration de tuberculose étaient au nombre de 110, soit 13% des 836 cas pour lesquels l'information était renseignée. On note une disparité de la proportion de cas vivant en collectivité au moment de la déclaration pour les départements du Cher (21%) et du Loir-et-Cher (9%). Parmi les cas vivant en collectivité, 32% vivaient dans un centre d'hébergement collectif, 32% dans un établissement hébergeant des personnes âgées (EHPA), 7% dans un établissement pénitentiaire et 29% dans une structure collective non précisée.

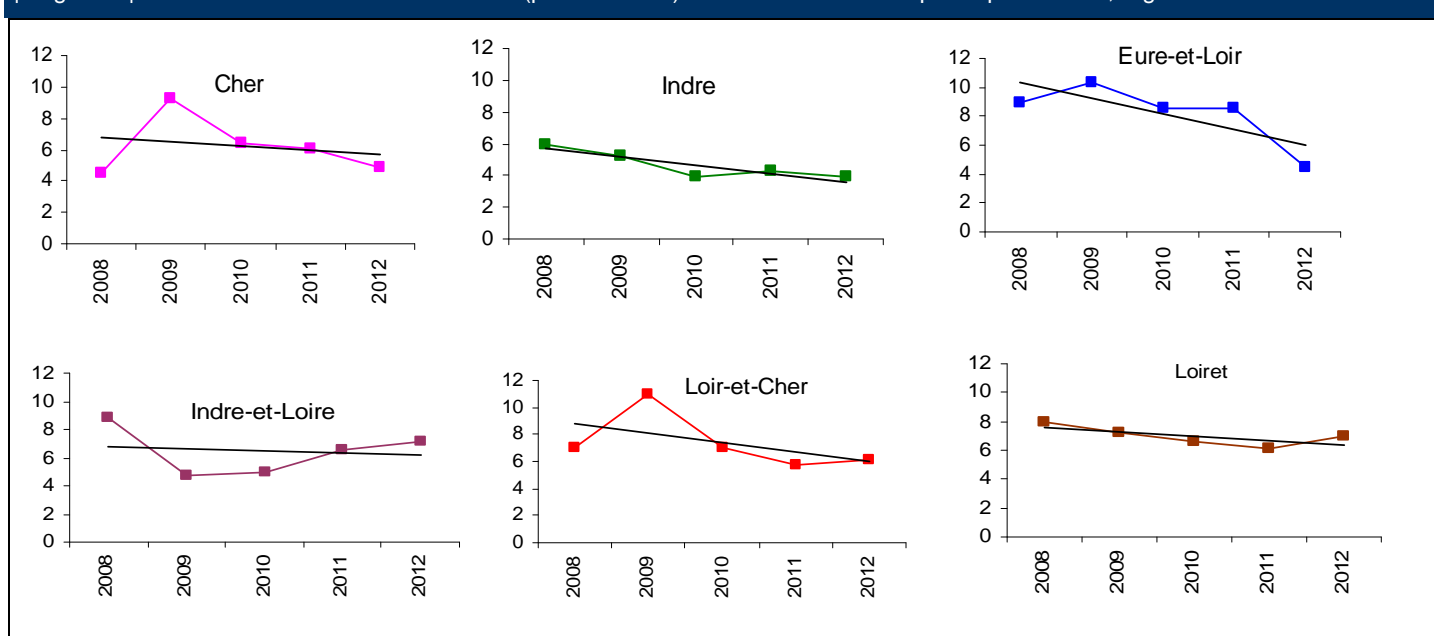
Parmi les 786 cas pour lesquels l'information était renseignée, 19 (2,4%) étaient sans domicile fixe (SDF).

Les personnes ayant une profession à caractère sanitaire et social étaient au nombre de 58, soit 7% des 786 cas pour lesquels l'information était renseignée. Parmi ces cas, 39% travaillaient dans un établissement de santé et 17% étaient de par leur profession en contact avec des enfants de moins de 15 ans.

| Tableau 1 | Caractéristiques des cas de tuberculose déclarés par département, région Centre, 2008-2012

Département	Nombre de cas et (%)	Nombre d'hommes et (%)	Age médian et [étendue]	Cas nés à l'étranger et (%)
Cher	97 (11,2)	61 (62,9)	52,5 [1-97]	31 (31,9)
Eure-et-Loir	173 (20)	85 (49,1)	49,0 [0-95]	73 (42,2)
Indre	54 (6,3)	30 (55,6)	69,5 [1-101]	10 (18,5)
Indre-et-Loire	190 (22)	115 (60,5)	48,5 [2-99]	79 (41,6)
Loir-et-Cher	121 (14)	77 (63,6)	50,0 [0-101]	42 (34,7)
Loiret	228 (26,4)	135 (59,2)	37,0 [0-98]	110 (48,2)
Centre	863 (100)	503 (58,3)	46,5 [0-101]	345 (40)

| Figure 2 | Taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000) et droite de tendance par départements, région Centre 2008 à 2012



3. Caractéristiques cliniques et bactériologiques des cas déclarés en région Centre de 2008 à 2012

La situation concernant des antécédents de tuberculose traitée par des antituberculeux étaient renseignées pour 641 (74%) cas. La plupart était des nouveaux cas ; seulement 7% des cas avaient été traités auparavant par des médicaments antituberculeux. La

grande majorité des cas (n=607) était des formes pulmonaires, isolées (57%) ou associées à une autre localisation (13%), et 233 cas (27%) présentaient une localisation extra-pulmonaire exclusive. Les localisations n'étaient pas renseignées 3%. Les localisations pleurale et ganglionnaire intra-thoracique qui sont potentiellement contagieuses concernaient 52% des formes exclusivement extra-pulmonaires, soit 14% des cas déclarés. Les

formes exclusivement non respiratoires représentaient 48% des tuberculoses extra-pulmonaires exclusives soit 13% des cas déclarés sur les 5 dernières années en région Centre (**Figure 4**). La proportion de tuberculose pulmonaire est la plus importante (17%) chez les personnes âgées de 20 à 29 ans et de 80 ans et plus.

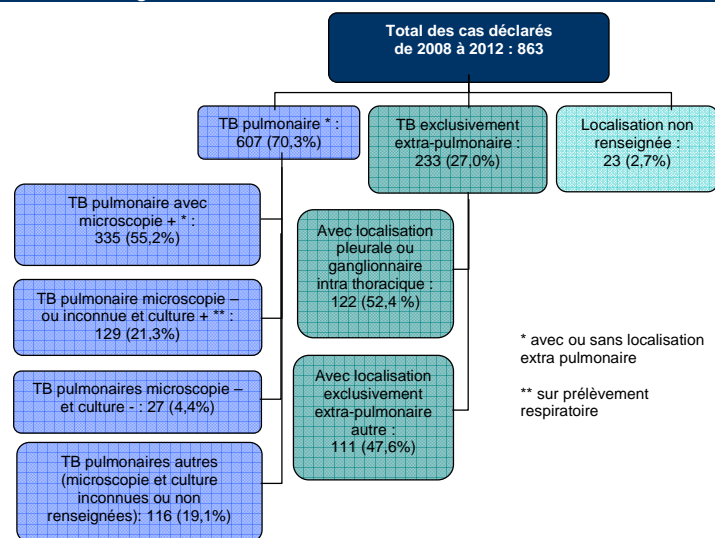
De 2008 à 2012, 27 formes sévères de tuberculose (3%) ont été signalées (11 méningées, 15 miliaires et une à la fois méningée et miliaire). Il n'a pas été observé de disparité selon le sexe, l'âge ou le pays de naissance. Aucun cas sévère n'a été notifié chez les enfants de moins de 15 ans.

La complétude des informations renseignant les résultats de microscopie sur prélèvement respiratoire était de 87% et de 56% pour les résultats de culture sur tout prélèvement. Le résultat d'examen direct sur prélèvement respiratoire était positif pour 335 cas (55% des tuberculoses pulmonaires). Il était négatif ou inconnu avec une culture positive sur prélèvement respiratoire pour 129 cas (figure 4). On retrouve des chiffres similaires dans tous les départements.

Les résultats d'antibiogramme pour l'isoniazide étaient renseignés pour 39% des cas ; dix résistances ont été rapportées pour l'isoniazide. Quatre cas de multi-résistance (résistance à INH et RMP) ont été rapportés chez des patients sans antécédent de traitement antituberculeux renseigné. Parmi les cas présentant une résistance à au moins un antibiotique, 8 étaient nés à l'étranger.

Le contexte de diagnostic était renseigné pour 84% des cas et confirmait le fait que la majorité des diagnostics était réalisée lors de recours spontané au système de soins (61%), lors d'enquêtes autour de cas (7%) ou dans le cadre des dépistages (3%). Douze déclarations soit 1,4% de 2008 à 2012 ont fait l'objet d'une déclaration post-mortem ; trois ont eu une confirmation bactériologique par microscopie et 9 par culture.

Figure 4 | Caractéristiques cliniques des cas de tuberculose déclarés, région Centre, 2008-2012



DISCUSSION

L'analyse épidémiologique des données de DO de tuberculose de 2008 à 2012, malgré les disparités départementales, montre que le taux de déclaration est faible et en baisse en région Centre comme ce qui est observé au niveau national [2-3]. Une baisse des cas avait été observée en 2010 et s'expliquait soit par une sous déclaration plus marquée, soit une stabilisation après une période de légère augmentation de l'incidence avant 2010. En 2012, le nombre de cas déclarés dans le Centre connaît à nouveau une baisse de 7,8% par rapport à 2011. De 2010 à 2012, ce nombre est revenu aux niveaux observés dans les années 2000-2001. En 2012, le nombre de cas de tuberculose déclarés est d'ailleurs historique-

ment bas par rapport aux 12 dernières années. Si elle se confirme dans les années à venir, cette baisse pourrait être le résultat des principales stratégies de lutte contre la tuberculose à savoir les diagnostics et les enquêtes précoces autour de cas de tuberculose maladie par les Clat, les dépistages et la prise en charge thérapeutique adéquate.

Un tiers des cas de tuberculose sont déclarés chez les personnes de 65 ans ou plus et 15% chez des personnes de 80 ans et plus ; la plupart était née en France. Parmi ces derniers 1 cas sur 5 résidait dans un EHPA au moment du diagnostic. La tuberculose chez les personnes âgées correspond en général à des réactivations d'infections acquises anciennement. En effet, les populations âgées ont un risque plus élevé de développer une tuberculose compte tenu de leur exposition antérieure et de leur risque d'infection plus élevé. Vu les difficultés de diagnostic dans cette population du fait de présentations cliniques non spécifiques, de co-morbidités ou de troubles des fonctions cognitives, il est probable que le nombre de cas déclarés par année soit sous estimé, comme le suggèrent des études autopsiques [4]. Ceci pose la question de la gestion des cas de tuberculose dans des populations fragiles telles que les personnes âgées en EHPA.

Les cas pédiatriques de tuberculose maladie (chez les moins de 15 ans) sont importants à surveiller puisqu'ils témoignent en général d'une transmission récente du bacille. De 2008 à 2012, ils représentaient 8% des cas en région Centre ; ils étaient 3% en 2012 vs 5% au niveau national. Aucune forme sévère (miliaire ou méningée) n'a été rapportée chez les enfants dans la région. Cependant les données disponibles sur la couverture vaccinale [5] montrent une couverture vaccinale insuffisante hors Ile de France dans les groupes à risque. En 2012, on note une augmentation des formes sévères chez les enfants en France ; ce qui implique une vigilance pour les cas pédiatriques à venir dans notre région. Il semble donc important de continuer de s'assurer que les recommandations vaccinales, dans les groupes à risque éligibles à la vaccination, sont bien prises en compte [6].

L'interprétation des résultats doit prendre en compte une possible sous-déclaration des cas. Si l'exhaustivité de la DO tuberculose n'est pas connue en région Centre, elle a été estimée entre 65 et 70% au niveau national. On note en région Centre une augmentation des informations renseignées pour certaines variables notamment les résultats d'antibiogramme et de culture et qui sont 2 à 3 fois mieux renseignés depuis 2011-2012.

La région Centre présente un taux de déclaration de tuberculose proche du taux médian en France en 2012. Les taux élevés dans certains groupes de population maintiennent la lutte anti tuberculeuse comme un enjeu de santé publique d'autant plus qu'il s'agit, en fréquence, de la première maladie à déclaration obligatoire dans notre région.

[1] Haut Conseil de Santé Publique. (2013). Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. [consulté le 24/01/2014]. Disponible sur http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20131025_enquetecastuberculoserecoprat.pdf

[2] Antoine D, Belghiti F, Guthmann JP *et al.* Les cas de tuberculose déclarés en France en 2012. *Bull Epidemiol Hebd.* 2014 ; (20) : 352-9.

[3] Institut de veille sanitaire. Données épidémiologiques - Tuberculose - Infections respiratoires - Maladies infectieuses. [Consulté le 25/03/2014]. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques>

[4] Gisselbrecht M. (2003). Tuberculosis in elderly persons living in institutions. *Rev Mal Respir.* 20 : 912-19.

[5] Guthmann JP, Antoine D, Fontenau L *et al.* Impact épidémiologique de la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG et mesure de la couverture vaccinale *Bull Epidemiol Hebd.* 2012 ; 24-25 : 288-291.

[6] Haut Conseil de Santé Publique. Calendrier vaccinal 2007. *Bull Epidemiol Hebd.* 2012 ; 31-32 : 269-88.

Conduite à tenir pour le dépistage des sujets contacts : nouvelles recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique et conséquences en pratique quotidienne.

Dr Isabelle Nicoulet, Médecin de santé publique ARS Centre

En France, le nombre de cas de tuberculose, tout en restant un problème de santé publique, est globalement en diminution. La recherche de cas secondaires de tuberculose maladie (TM) ou d'infection tuberculeuse latente (ITL) parmi les contacts d'un malade contagieux est devenue un outil majeur de la lutte antituberculeuse. Les nouvelles recommandations résultent de la nécessité d'actualiser les outils de bonnes pratiques pour tenir compte des nouveaux tests existants (quantiféron notamment) ainsi que des recommandations internationales, d'harmoniser les pratiques et d'augmenter l'efficacité des enquêtes.

En premier lieu, toute TM, confirmée par culture ou probable du fait de signes cliniques ou d'intention de traiter, ainsi que toute ITL chez les enfants de moins de 15 ans doit donner lieu à une déclaration par le médecin ET le biologiste qui en font le diagnostic à l'Agence Régionale de Santé. Parmi ces déclarations, toutes les TM pulmonaires sont à considérer comme contagieuses et donc doivent mener à une enquête autour du cas index (CI).

L'entretien avec le CI amène à définir deux types de cas contacts (CC) :

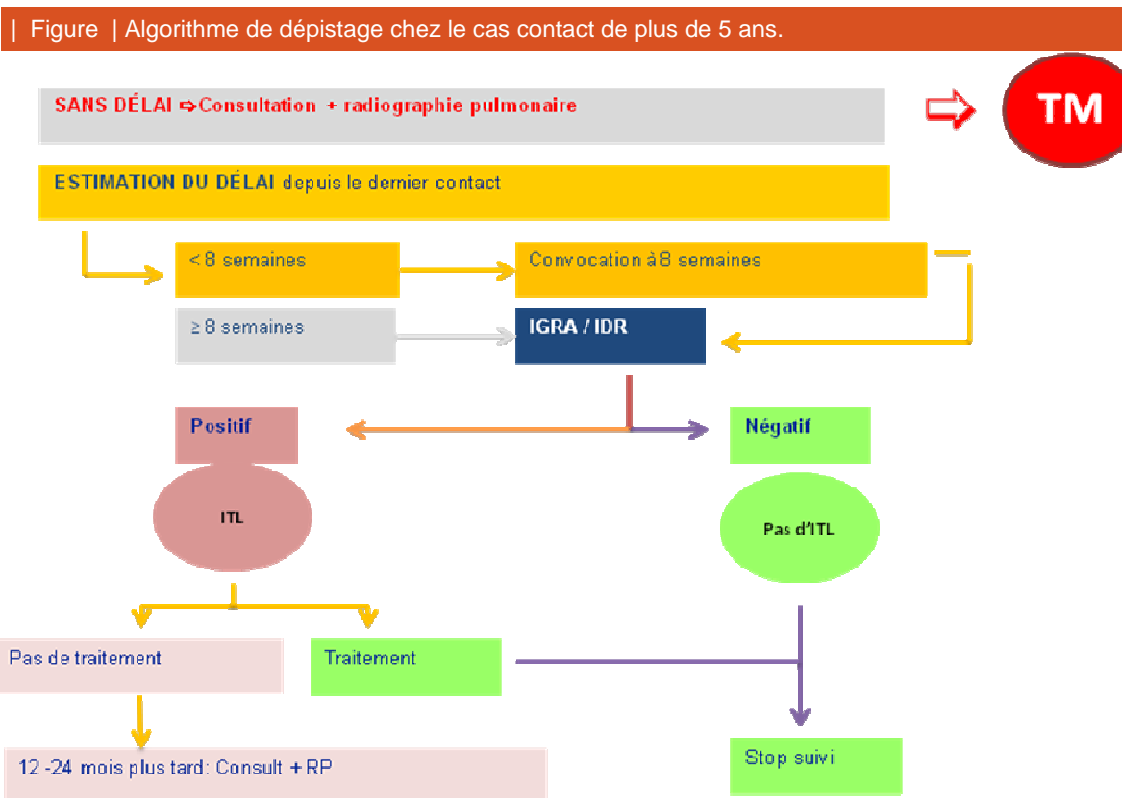
- Les contacts étroits (premier cercle) personnes qui vivent sous le même toit et personnes proches ayant passé un temps prolongé avec le CI au quotidien dans un espace limité.
- Les contacts réguliers ou occasionnels (deuxième cercle) : personnes ayant fréquenté le CI mais moins longtemps et de manière moins rapprochée.

Ensuite, l'évaluation du risque de transmission chez les sujets contacts doit prendre en compte 3 types de facteurs :

- Facteurs de contagiosité : doivent être pris en compte la positivité de l'examen direct par BK tubage et ce d'autant plus qu'il y a un grand nombre de BAAR par champ ; la présence de cavernes à la radiologie du thorax ; une toux fréquente depuis plus de 3 semaines.
- Facteurs d'exposition/d'environnement majorant le risque : doivent être considérés la proximité (bulle de moins de deux mètres), le confinement (pièce de petite taille, mal aérée, sur population) et la durée de contact cumulée. Est fixé comme repère un minimum de 8h si le CI est BAAR+ et un minimum de 40h si le CI est BAAR- et culture +. D'autres repères sont fixés en milieu de soins et développés dans le rapport du HCSP.
- Facteurs de vulnérabilité à la tuberculose des cas contacts : recherche chez les sujets contacts d'une notion d'immunodépression (Sida, VIH, greffe, traitement anti TNF-alpha, néoplasie...) ou âges extrêmes.

Le dépistage, dans le cas le plus simple des enfants de plus de 5 ans et adultes, doit être proposé dans un premier temps, selon l'algorithme de la figure 1, aux seules personnes

- du 1er cercle
- du 2ème cercle avec facteur de vulnérabilité
- présentant un symptôme ou signe évocateur de tuberculose.



Seules les TM et les ITL récentes doivent être traitées. Le bénéfice/risque de traiter une ITL de plus d'un an est défavorable. S'il est difficile d'établir le caractère récent d'une ITL, certains facteurs évoquent son caractère ancien (sujets nés dans un pays à forte incidence, antécédent de TM ou d'ITL, exposition professionnelle ancienne, âge).

Les suivis sont très simplifiés puisqu'ils s'arrêtent au premier dépistage s'il est négatif et à la mise sous traitement d'une ITL. Seules sont suivies les ITL sans traitement.

Les nouvelles recommandations précisent également les conduites à tenir dans des populations spécifiques (collectivités d'enfants, collectivité de migrant, milieu hospitalier...). Dans ces collectivités, la décision d'élargir le dépistage du premier cercle au deuxième cercle est prise si l'incidence d'ITL retrouvée dans le premier cercle est supérieure au bruit de fond attendu. A titre d'exemple, dans une collectivité d'enfants, il est attendu 2% d'ITL spontanée, dans une population de migrants originaire d'un pays à forte prévalence de tuberculose jusqu'à 25% d'ITL.

Enfin, en termes d'organisation, ces recommandations renforcent le CLAT en tant que pilote de la lutte contre la tuberculose. En effet, c'est le CLAT du lieu de domicile du CI qui :

- décide ou non d'initier l'enquête,
- coordonne les différents partenaires participant à l'enquête (médecins traitants, médecins de collectivités, équipes opérationnelles d'hygiène, responsables administratifs...),
- collige tous les résultats des investigations réalisées par ses correspondants et en fait la synthèse,
- fournit les traitements aux patients n'ayant pas de protection sociale correcte,
- collige les fins de traitement et les adressent à l'ARS dans le cadre de la déclaration obligatoire des issues de traitement mise en place depuis 2007.

Ainsi dans cette pathologie, l'expertise en termes de conduite d'enquête autour des cas et de prise en charge des cas contact tend progressivement en région Centre à se concentrer sur une seule équipe par département.

Référence : Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. Rapport Haut Conseil de Santé Publique du 25 10 2013

Dr Philippe Lanotte, MCU-PH

Responsable du secteur des Mycobactéries, Service de Bactériologie-Virologie (Pr Alain Goudeau)
Hôpital Bretonneau, 2 boulevard Tonnellé, CHRU de Tours, 37044 Tours
& Laboratoire de Microbiologie - Faculté de Pharmacie de Tours
& Equipe 5, Infectiologie et Santé Publique, Faculté de médecine UMR1282 INRA - Université de Tours

La tuberculose, qui est une maladie pulmonaire dans 75 % des cas, est une infection due à des mycobactéries du « groupe de la tuberculose ». En France, dans 99% des cas il s'agira de l'espèce *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (BK) et très rarement de *M. africanum* ou *M. bovis*. D'autres espèces qui sont présentes dans l'environnement, à la différence des mycobactéries tuberculeuses, peuvent être à l'origine d'infections opportunistes appelées mycobactérioses. L'ensemble des mycobactéries ont en commun une paroi particulière qui leur confère entre autres des propriétés tinctoriales originales (Bacilles Acido-Alcool Résistants, B.A.A.R.) et une croissance lente sur des milieux de culture dédiés.

La place du laboratoire de bactériologie dans le domaine de la tuberculose est primordiale puisque celui-ci sera à l'origine de la confirmation du diagnostic par la mise en évidence de la bactérie à partir des prélèvements, de l'identification et de l'étude de la sensibilité aux antituberculeux des mycobactéries en cause.

Les mycobactéries tuberculeuses sont des agents pathogènes hautement transmissibles. Les prélèvements et les cultures doivent être manipulés dans un secteur dédié et protégé du laboratoire : local d'accès limité muni d'un sas d'accès, pièce de manipulation en dépression par rapport à la pression atmosphérique du laboratoire, manipulations sous poste de sécurité microbiologique...

Les échantillons d'origine respiratoire (expectorations, aspirations bronchiques, tubages) représentent les trois quarts des prélèvements collectés en clinique chez des patients suspects de tuberculose. Ils sont « contaminés » par une flore oro-pharyngée de croissance rapide sur milieu artificiel qui masquerait la croissance lente des Mycobactéries. Ces prélèvements subissent un traitement permettant de fluidifier l'échantillon et d'éliminer des bactéries naturellement présentes.

Les méthodes de détection des mycobactéries sont basées sur :

- des colorations particulières (Ziehl-Neelsen ou auramine) qui permettent de visualiser des B.A.A.R. à l'examen direct au microscope à fort grossissement (x1000) et de renseigner sur la contagiosité des patients lorsqu'il s'agit de bacilles tuberculeux (seuls les patients dits bacillifères, c'est à dire ceux qui éliminent dans leurs sécrétions respiratoires des bacilles tuberculeux, sont considérés comme contagieux, ce qui implique un isolement initial de ces patients en début de traitement).
- des techniques de culture bactérienne spécifiques avec des durées d'incubation prolongées jusqu'à 3 mois. Les milieux de cultures utilisés sont, soit des milieux solides comme le milieu de Löwenstein-Jensen qui permet la croissance de colonies de *Mycobacterium tuberculosis* dans un délai de 3 se-

maines, soit des milieux liquides dans lesquels la croissance de *M. tuberculosis* peut être détectée en 8 à 10 jours en moyenne par la variation d'un index de fluorescence sur un automate.

Lorsque la culture est positive pour une mycobactérie, la recherche de l'antigène MPT64, spécifique des mycobactéries tuberculeuses, peut confirmer rapidement l'appartenance de la mycobactérie au groupe de la tuberculose.

Lorsqu'une mycobactérie tuberculeuse est détectée, un antibiogramme doit être effectué afin de s'assurer que la bactérie infectant le patient n'a pas acquis de mutations qui confèreraient à la souche une résistance au traitement spécifique antituberculeux qui associe les quatre molécules que sont l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide. Les quatre molécules sont utilisées en association pour une durée de 2 mois, puis seules l'isoniazide et la rifampicine, qui sont les deux antituberculeux majeurs, sont utilisés au minimum pendant les quatre mois suivants. La résistance de certaines souches aux antituberculeux est particulièrement à craindre chez les patients originaires de certains pays d'ex URSS comme la Géorgie ou la Tchétchénie notamment, ou bien encore chez des patients ayant des antécédents de traitement antituberculeux.

L'antibiogramme nécessite une étude de la croissance de la bactérie isolée d'un patient en présence de chacun des antituberculeux testé individuellement. Cet antibiogramme nécessite une quinzaine de jours supplémentaires de culture.

Nous avons développé au CHU de Tours une plateforme de diagnostic qui permet un gain de temps considérable par rapport aux approches traditionnelles. Depuis quelques années, nous disposons ainsi de méthodes moléculaires, notamment les tests d'amplification génique comme la PCR (Polymerase Chain Reaction). Lorsqu'un examen direct est positif après coloration de Ziehl-Neelsen, l'ADN bactérien présent dans l'échantillon est ex-trait puis l'amplification d'un gène spécifique des mycobactéries tuberculeuses assure un diagnostic rapide. Les différentes espèces de mycobactéries infectant l'homme sont aussi identifiées par amplification puis hybridation sur bandelette, par recherche par PCR de régions de différence ou par séquençage.

Ont été déployés les moyens de détecter très précocement et simultanément des mutations conférant une résistance à la rifampicine (recherche de mutation au niveau du gène *rpoB* - excellente corrélation avec l'antibiogramme phénotypique) et des mutations conférant une résistance à l'isoniazide (recherche de mutation au niveau des gènes *katG* et *inhA* - bonne corrélation avec l'antibiogramme phénotypique). Peuvent être recherchées également des mutations responsables de résistance à

d'autres antituberculeux comme l'éthambutol et des antituberculeux de seconde ligne comme les aminosides et les quinolones. Ces outils sont indispensables afin d'optimiser la prise en charge des cas de tuberculoses multi-résistantes.

Enfin, l'utilisation de méthodes de typage moléculaire très spécifiques nous permet en comparant des séquences répétées du génome des souches de mycobactéries (méthode des MIRU-VNTR), d'identifier des chaînes de transmissions entre individus, d'identifier l'origine d'une contamination et de distinguer une rechute d'une ré-infection chez un même patient.

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose est une étape essentielle dans la prise en charge des patients ainsi que dans la maîtrise de cette maladie sur le plan épidémiologique. Ce diagnostic reste néanmoins délicat car il nécessite la mise en œuvre d'un ensemble de techniques complémentaires très spécifiques qui demande une expertise importante.

| Tuberculose et tests de détection de la production d'interféron gamma (tests IGRA) |

Docteur Bertrand LEMAIRE,

Responsable du Service de Pneumologie-Oncologie Thoracique-Allergologie

Responsable du Centre de Lutte Antituberculeuse CHR Orléans

Il s'agit des tests Quantiféron Gold IT* et TSpot TB*. Les données suivantes résumées découlent des avis, pas tout à fait superposables, de la Haute Autorité de Santé (HAS) de janvier 2007 et du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) de juillet 2011.

Les tests IGRA ne nécessitent qu'un simple prélèvement veineux et qu'une seule visite ; leurs méthodes d'analyse sont standardisées. Par rapport à l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ils sont beaucoup plus spécifiques du *Mycobacterium Tuberculosis* (hormis les rares *M. Kansasii*, *M. Marinum* et *M. Szulgai*) les rendant indépendant d'une vaccination par le BCG, et sans doute plus sensibles en particulier chez les immunodéprimés, même s'ils restent dépendant du statut immunitaire.

Par contre comme **l'IDR**, ils ne peuvent pas déterminer l'ancienneté d'une infection tuberculeuse latente (ITL) ou d'une tuberculose maladie (TM) ni prédire le risque d'évolution d'une ITL en une TM.

En conséquence les tests IGRA ne doivent être utilisés que pour le seul diagnostic de l'ITL et uniquement dans l'objectif de la traiter.

Leur utilisation est possible dans les indications suivantes :

- Dépistage d'ITL récente autour des cas index contagieux chez les enfants de plus de 5 ans et les adultes ; l'intérêt des tests IGRA est d'autant plus marqué que l'on est en population vaccinée par le BCG.
- Dépistage systématique d'ITL chez les patients infectés par le VIH et chez les patients avant la mise sous traitement par anti-TNF alpha en raison du fort risque d'évolution d'une ITL en TM (savoir les répéter en cas de sortie de lymphopénie profonde à CD4).
- Dépistage d'ITL chez les personnels de santé à l'embauche surtout si l'IDR est supérieure à 5 mm et chez les enfants migrants de 5 à 15 ans pour limiter les perdus de vue, l'IDR restant la référence pour les enfants de moins de 5 ans.

Les tests IGRA ne sont pas indiqués dans le diagnostic de la TM et ne doivent pas être utilisés en pratique courante en particulier chez les adultes.

Dr Thierry BELIN,
Pneumologue, Prévention Respiratoire et Tuberculose CLAT 41

- **La tuberculose, maladie sociale à composante médicale** avec 7,6 cas déclarés /10⁵ habitants/an en France en 2012 (4975 cas) est trop fréquente pour ne pas poser problème et trop rare pour en conserver facilement l'expertise exposant à des retards diagnostiques.

- **Le bacille tuberculeux ne frappe pas au hasard**, choisissant sa cible dans les **groupes à risque élevé d'infection** (fort environnement bacillaire : entourage de patients contagieux ou à risque tuberculeux, relation avec pays de haute incidence) **ou de progression de l'infection vers la maladie** (âges extrêmes de la vie, maladie ou traitement fragilisant)

- **La précarité peut cumuler de nombreux facteurs favorisant tuberculeux :**

- Retard diagnostique : image corporelle, perception de la santé, accès aux soins.

- Observance et suivi de traitement antituberculeux aléatoires.

- Regroupement de personnes à risque : logement confiné, insalubre, foyers d'accueil, incarcération, éventuelle origine étrangère de pays de haute incidence.

- Risques de progression : alcool, tabac, toxicomanie, dénutrition, pathologie HIV.

- **L'incidence en précarité est majeure :**

Parmi les SDF (données InVS 2011*) : 183/10⁵ (4,6% des cas déclarés), milieu pénitentiaire en France 2009 : 92/10⁵, probablement sous-estimée, maisons d'arrêt d'île de France 2005-2006 : 116/10⁵, immigration d'Afrique de moins de 2 ans : 380/10⁵ en 2010 (précarité non prise en compte).

Le cumul possible de facteurs de risque amplifie ce risque : exemple de personne en situation précaire et immigration récente de pays à haute incidence, séropositif VIH incarcéré.

- **Deux options de dépistage sont possibles : recherche de maladie et/ou d'infection tuberculeuse.**

- La recherche de maladie tuberculeuse repose sur le cliché pulmonaire de face, elle interrompt la contagiosité en raccourcissant sa durée, diminue gravité, nombre et durée d'hospitalisation et le nombre de sujets contacts à explorer.

- Ce cliché peut être systématique et légal* : écrou en incarcération, visite médicale de l'Office Français d'Immigration et d'Intégration (souvent tardif)

Ce cliché peut être systématique et organisé : centres d'accueil de demandeurs d'asile (dépistage anticipé), foyers d'accueil de personnes en difficultés ou d'hébergement des sans abris.

Ce cliché peut être demandé devant une toux de plus de 3 semaines (bruit de fond des 3 millions de bronchitiques chroniques tabagiques en France) nécessitant une formation d'alerte de l'entourage des sujets à risque : leader d'opinion de la communauté concernée, professionnels médicaux, sociaux ou administratifs. Ce repérage délicat parmi la population SDF s'appuie sur les associations de professionnels allant à leur rencontre.

La recherche d'infection tuberculeuse d'amont par test intradermique tuberculique ou sanguin de libération d'interféron, conduit au traitement préventif antibiotique ou à la surveillance radio clinique suivant le risque de maladie (terrain fragilisant par maladie ou traitement, immigration récente, contacte récent...) et le couple observance/tolérance estimé.

- **La démarche antituberculeuse en précarité s'intéresse également aux professionnels concernés :**

- Formation / information sur la tuberculose : la vigilance de bon sens évite retard diagnostique et contagiosité, avec sensibilisation des soignants, personnels sociaux et administratifs d'accueil : les précautions anti tuberculeuses sont l'affaire de tous.

- Suivi en médecine préventive : calqué sur celui des personnels médicaux avec à l'embauche cliché pulmonaire et test d'infection, puis suivi régulier fonction du risque estimé.

EN CONCLUSION :

La lutte antituberculeuse spécifique en milieu de précarité nécessite approche décentralisée et travail en réseau et s'appuie sur différents acteurs médico-socio-administratifs, les CLAT (centres de lutte antituberculeuse) ont un rôle fondamental de dépistage, formation et information dans ce domaine, cette activité faisant partie intégrante de leur cahier des charges.

* Tuberculose, données épidémiologique, InVS
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques> [consulté le 13 juin 2014].

| Les écueils de la vaccination par le BCG en 2013 depuis les recommandations 2007 |

Thierry Prazuck¹ & Éric Chapeau-Aslund²

¹ Médecin de Santé Publique et Infectiologue, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales CHR Orléans La Source

² Médecin, Grand Dispensaire d'Orléans, CHR Orléans

En 2007, l'obligation vaccinale concernant le BCG est remplacée par une forte recommandation de vaccination des enfants à haut risque. Sont concernés les enfants nés (ou dont au moins un des parents est né) en zone de forte endémie tuberculeuse ainsi que tous les enfants résidants en Ile de France ou en Guyane [1].

Le suivi épidémiologique réalisé par l'Institut de veille sanitaire sur le nombre de cas de tuberculoses de 2008 à 2010 montre une stabilité du nombre de cas déclarés de tuberculose chez les enfants de moins de 5 ans entre 2010 (120 cas) et la période 2000-2005 (129 cas/an). Néanmoins on observe parallèlement une baisse significative de la couverture vaccinale parmi les enfants à risque, notamment en dehors de l'Ile de France

L'analyse des certificats de santé de l'enfant montre notamment que cette couverture vaccinale n'est que de 32 % chez les enfants à haut risque suivi en médecine de ville et de 62 % chez ceux suivis en PMI [2]. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce fait :

- la disparition du Monovax (fin 2006) remplacé par un vaccin de maniement moins aisé nécessitant une bonne familiarisation au geste pour éviter les complications locales ;
- la difficulté du ciblage des populations à risque soit par excès soit par défaut. Par excès ou de façon inappropriée comme dans le cas de l'adressage d'une famille d'origine caribéenne au centre de vaccination pour réalisation du BCG. Par défaut car la disparition de l'obligation systématique nécessite un interrogatoire supplémentaire concernant notamment le lieu de naissance d'un des deux parents.

À cet égard, des pays tels que le Portugal ou la Hongrie font partie de la liste des pays à forte endémie tuberculeuse pour lesquels la naissance d'un des parents doit conduire à la vaccination des enfants par le BCG. Pour palier à ces difficultés, certains dispensaires de vaccination, en partenariat avec leur Agence régionale de santé, proposent une vaccination BCG des enfants à risque avant la sortie de la maternité. C'est le cas à la maternité du CHR d'Orléans qui comptabilise 3 800 accouchements et constitue la troisième maternité

de France. Les vaccinations BCG y sont réalisées une fois par semaine par une équipe dédiée du dispensaire. Cette initiative est autant prisée par les familles et les sages femmes que par les médecins généralistes. Ces derniers apprécient l'appui technique et stratégique d'une équipe de professionnels maîtrisant les recommandations et rompue à la technique d'injection intradermique. Cette démarche nécessite une organisation et l'application de procédures standardisées non seulement pour les séances de vaccination sur site mais surtout pour l'adressage des enfants ciblés sortis avant le passage de l'équipe dédiée vers les différents acteurs de soins selon le souhait de la famille : dispensaire fixe, PMI ou médecin généraliste. La formation des équipes de sage femmes aux critères de ciblage des enfants est essentielle. Les risques de bécégites secondaires à la vaccination sont fortement réduits par l'équipe habituée à pratiquer ce geste. Ceci contribue à une plus forte adhésion des familles comme des médecins traitants. Si une telle organisation réduit de façon significative les occasions manquées à la vaccination, son application aux maternités de petite taille reste difficile.

Il convient aujourd'hui de repenser les organisations, de favoriser les formations des médecins généralistes et de PMI afin de soutenir une couverture vaccinale par le BCG à un niveau suffisant pour éviter de revoir apparaître méningites et miliaires tuberculeuses chez ces enfants. La mise en place de systèmes experts en vaccination intégrés dans les logiciels médicaux des omnipraticiens, des pédiatres, des maternités ou des PMI pourrait également renforcer les bonnes pratiques de vaccination par le BCG.

Références :

1. Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. Circulaire n°DGS/RI1/2007/318 du 14 Août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par les BCG des enfants et adolescents. 2007
2. J. Guthmann, D Antoine, L Fontenau *et al.* Impact épidémiologique de la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG et mesure de la couverture vaccinale BEH 2012 ; 24-25 : 288-291

Informations |

Sont à signaler auprès de la plateforme :

- Tout évènement sanitaire ou environnemental susceptible d'avoir un impact sur la santé de la population
- Les maladies à déclaration obligatoire
- La survenue dans une collectivité de cas groupés d'une pathologie transmissible

Agence régionale de santé du Centre

une plateforme régionale
d'alertes sanitaires
joignable 24h/24 7j/7

☎ **02 38 77 32 10**

📠 **02 34 00 02 58**

✉ **ars45-alerte@ars.sante.fr**

www.ars.centre.sante.fr



Coordonnées des centres de lutte antituberculeuse (Clat) en région Centre

Département	Nom	Téléphone	Courriel
Cher	Clat du Cher	02 48 48 49 90	clat@ch-bourges.fr
Eure-et-Loir	Clat Dreux	02 37 51 77 04	fremay@ch-dreux
Eure-et-Loir	Clat Chartres	02 37 30 31 05	hrabut@ch-chartres.fr
Eure-et-Loir	Clat Châteaudun	02 37 45 13 03	pneumo@ch-chateaudun.fr
Indre	Clat de l'Indre	02 54 08 81 90	clat36@irsa.asso.fr
Indre-et-Loire	Clat de l'Indre-et-Loire	02 47 36 36 27	clat37@irsa.asso.fr
Loir-et-Cher	Clat de l'Eure-et-Loir	02 54 23 33 53	sec.prev.tuberculose@cg41.fr
Loiret	Clat Orléans et Montargis	02 38 22 99 78	centre-lutte.anti-tuberculose@chr-orleans.fr
Loiret	Clat Pithiviers	02 38 32 31 01	clat@ch-pithiviers.fr
Loiret	Clat Gien	-	n.blondeau@ch-gien.com

Remerciements :

Aux médecins et aux biologistes déclarants ;

Aux professionnels des Clat de la région Centre ;

A Delphine Antoine et Fatima Belghiti (Département des maladies infectieuses-InVS) pour la relecture.

Retrouvez ce numéro sur <http://www.invs.sante.fr>

Directeur de la publication : Anne Bruant-Bisson, Directrice Générale de l'InVS par intérim

Rédacteur en Chef : Dominique Jeannel, responsable de la Cire Centre

Diffusion : Cire Centre - ARS Centre, 131 rue du faubourg Bannier – BP74409 – 45044 Orléans Cedex 1

Tel : 02 38 77 47 81 – Fax : 02 38 77 47 41 – E-mail : ARS-CENTRE-CIRE@ars.sante.fr