



LE POINT SUR...

Une conférence d'experts sur la tuberculose s'est réunie à Paris le 15 décembre 1994 sous l'égide de la société de Pathologie infectieuse de langue française (S.P.I.L.F.) et de la société de Pneumologie de langue française (S.P.L.F.). L'objectif de cette conférence était de faire le point sur la situation de la tuberculose et de la lutte antituberculeuse en France et de proposer des solutions dans

les domaines de la surveillance, du diagnostic, du traitement et de la prévention de cette maladie dans notre pays. Les éléments de réflexion du groupe de synthèse après audition des experts viennent compléter les travaux déjà réalisés par les groupes de travail réunis par le Conseil supérieur d'hygiène et la DGS et dont certains ont été publiés dans le BEH en 1993 et 1994.

LA TUBERCULOSE EN FRANCE : COMMENT ARRÊTER L'ÉPIDÉMIE ACTUELLE ?

INTRODUCTION

Rédigé par le groupe synthèse, réuni du 16 au 17 décembre 1994, à la suite de la conférence d'experts de la veille, ce texte court présente sous 4 chapitres les données épidémiologiques actuelles, les pratiques admises et celles qui nécessitent une évaluation afin de maîtriser au mieux la prise en charge des malades et de limiter l'extension de la maladie. Un texte long issu de la réflexion et de la rédaction des 3 groupes de travail et validé par l'ensemble du groupe de synthèse sera publié ultérieurement. L'élaboration de ces textes n'a été rendue possible que grâce aux efforts des experts pour présenter le bilan de nos connaissances actuelles le plus objectivement possible et grâce aussi aux participants de la conférence qui, par leurs interventions, ont contribué à mettre en lumière les difficultés et les voies d'avenir d'une lutte antituberculeuse plus efficace.

L'ÉVOLUTION NATURELLE DE LA TUBERCULOSE

Elle suit plusieurs étapes : **transmission aérienne** par le bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*) qui aboutit à la **tuberculose-infection**, définie par l'apparition de la réactivité cutanée, suivie dans 10 % des cas de manifestations cliniques, **tuberculose-maladie**, responsable à son tour de contagion. Cette tuberculose, si elle n'est pas traitée, peut évoluer soit vers la mort (50 % des cas), soit vers la guérison (25 % des cas), soit vers la chronicité (25 % des cas). Si le traitement est efficace et bien suivi, la guérison est proche de 100 %.

QUELLE EST L'ÉPIDÉMIE ACTUELLE ?

Les données actuelles, issues pour l'essentiel de la déclaration obligatoire (D.O.), montrent après une phase de décroissance, puis de stabilisation, une « augmentation du nombre des cas déclarés » depuis 1992 : 8646 en 1991, 9220 en 1992, 9987 en 1993, soit un accroissement du taux d'incidence qui passe de 14,9/100000 en 1991 (son niveau historiquement le plus bas) à 17,2 pour 100000 en 1993.

L'analyse détaillée atteste de l'hétérogénéité du phénomène : variation selon le lieu de résidence, variation en fonction du sexe, de l'âge et du pays de naissance. L'incidence est maximale (110 pour 100000) chez les personnes de 25 à 39 ans provenant d'un pays où l'incidence de la tuberculose est élevée.

Doit-on pour autant parler de recrudescence ? Ceci est plausible dans la population générale et indiscutable dans le groupe des hommes de 25 à 44 ans où la co-infection avec le V.I.H. est fréquente. Cependant, la co-infection par le V.I.H. ne rend pas compte complètement de l'augmentation des cas observés. Chez les patients ayant fait l'objet d'une déclaration de tuberculose et chez lesquels un test sérologique pour le V.I.H. a été réalisé, 16 % sont séropositifs.

Une autre préoccupation est la survenue de la « multirésistance du bacille tuberculeux », définie comme une résistance conjointe à l'Isoniazide et la Rifampicine, accompagnée ou non de la résistance à d'autres antituberculeux. Problème majeur aux États-Unis (19 % à New York et même 30 % chez des patients antérieurement traités) la multirésistance reste un phénomène limité en France : soit une prévalence de 0,5 % en 1992 (48 cas) sans progression en 1993. La résistance, une préoccupation majeure au niveau individuel, ne pose donc pas à l'heure présente un problème de santé publique en France. Il convient toutefois de remarquer que la multirésistance primaire (multirésistance chez un tuberculeux jamais traité auparavant) est statistiquement plus fréquente chez les patients infectés par le V. I.H.

Pour améliorer la lutte contre la tuberculose, plusieurs modifications des outils épidémiologiques sont proposées :

1. **La déclaration obligatoire** demeure l'outil épidémiologique de base qui permet d'analyser les tendances évolutives sans préjuger des mesures à entreprendre sur le plan médico-social face à un nouveau cas de tuberculose. L'exhaustivité de la déclaration obligatoire est imparfaite ; mais plutôt que d'essayer d'augmenter les réponses pour obtenir une plus grande exhaustivité, il est recommandé, ayant une base stable de données, d'en parfaire l'utilisation selon les axes suivants :

- respect des critères de déclaration ;
- amélioration du recueil du statut V.I.H. ;
- introduction de nouvelles variables dans le recueil : le pays de naissance, notions de vie en collectivité et d'informations microbiologiques (ces modifications seront introduites en 1995).

2. **L'étude de la sensibilité des souches de B.K. aux antibiotiques**

L'antibiogramme systématique est recommandé. Toute souche multirésistante doit être adressée au Centre national de référence. En plus du suivi régulier de

la multirésistance, il est également souhaitable de connaître la prévalence des résistances isolées aux 4 antituberculeux majeurs en vue d'une adaptation éventuelle des schémas thérapeutiques.

3. Les enfants

La déclaration obligatoire actuelle ne rend pas compte de l'épidémiologie de la tuberculose chez l'enfant. Afin d'en préciser l'importance, les caractéristiques et l'évolution, des travaux épidémiologiques spécifiques sont nécessaires dans cette population dans les meilleurs délais.

4. Enquêtes complémentaires souhaitables

Plusieurs enquêtes ayant des objectifs spécifiques sont recommandées : enquête sur les méningites tuberculeuses, enquête « transmission-réactivation » visant à apprécier la part respective des origines endogène ou exogène de la tuberculose-maladie. De même l'enquête sur les « délais de mise au traitement » mériterait d'être répétée dans un délai de 2 ou 3 ans.

COMMENT MIEUX PRENDRE EN CHARGE LE MALADE TUBERCULEUX ?

Les démarches permettant d'inscrire un cas de tuberculose dans l'une ou l'autre des étapes de la maladie ont une valeur essentielle dans la prise en charge individuelle et collective de la maladie. C'est une consultation plus précoce du premier médecin et une évocation plus rapide du diagnostic de tuberculose qui réduiront le délai de mise au traitement des tuberculeux plutôt que l'apport des techniques bactériologiques rapides.

Caractère de la transmission

La transmission des bacilles tuberculeux implique généralement une source infectante importante, le plus souvent répétée, imposant la recherche d'un malade contaminateur dans l'entourage immédiat du sujet contaminé.

Tuberculose-infection

La mise en évidence de la réponse immunologique par les tests cutanés tuberculiques signe la tuberculose-infection. Les réactions cutanées mesurées à la suite de l'infection intradermique de tuberculine purifiée (I.D.R.) sont les seules qui ont été actuellement validées. Les valeurs habituellement retenues sont de ≥ 10 mm chez l'individu immunocompétent à 5 mm chez le patient infecté par le V.I.H. ; néanmoins, l'interprétation des valeurs de l'I.D.R. doit tenir compte des antécédents de vaccination par le B.C.G., de l'état immunitaire du sujet : immunodépression (V.I.H. ou autre), de l'âge, de l'effet « de rappel ».

Tuberculose-maladie

Tout symptôme respiratoire et toute anomalie pulmonaire qui persistent et qui résistent à un traitement antibiotique non spécifique doivent faire suspecter la tuberculose pulmonaire d'autant qu'il existe des signes généraux. Ils imposent la radiographie de thorax et la recherche de bacilles de Koch.

La tuberculose extrapulmonaire, à l'exception de la tuberculose rénale, est habituellement paucibacillaire. Il en résulte des difficultés diagnostiques où l'apport histologique peut être très contributif. Certaines localisations (méningite, miliaire pulmonaire...) comportent un pronostic vital immédiat d'où l'importance d'un diagnostic rapide et d'un traitement précoce.

L'apport radiologique est utile dans toutes les formes de tuberculose. L'emploi élargi de la tomodensitométrie soulève un problème de coût : ses indications doivent en être mieux précisées et limitées.

Tuberculose et V.I.H.

La tuberculose peut être révélatrice de l'infection à V.I.H. et un test sérologique pour le V.I.H. devrait être systématiquement proposé à tout tuberculeux.

Lorsque le nombre des lymphocytes CD4 est supérieur à $200/\text{mm}^3$, la symptomatologie clinique revêt un aspect traditionnel. Quand les lymphocytes CD4 sont au dessous de $200/\text{mm}^3$, la symptomatologie est souvent sévère et atypique ou larvée. Chez un patient infecté par le V.I.H., le diagnostic de la tuberculose doit être systématiquement envisagé, quel que soit le stade clinique et le nombre des lymphocytes CD4, quelle que soit la réponse à la tuberculine et tout particulièrement chez les patients vivant dans l'entourage d'un tuberculeux contagieux.

L'ensemble des investigations applicables à l'immunocompétent sont valables chez l'immunodéprimé. Le délai d'obtention des résultats des cultures est encore souvent très long, ce qui accroît la mortalité mais aussi le risque de transmission de bacilles.

Place des examens microbiologiques dans la décision diagnostique et thérapeutique

Diagnostic direct.

La mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistants à l'examen microscopique de frottis de produits pathologiques est le moyen le plus rapide et le moins coûteux de faire le diagnostic de présomption de la tuberculose. Il permet de détecter immédiatement les cas de tuberculose pulmonaire les plus contagieux. Sa sensibilité est augmentée par l'examen d'échantillons successifs, en règle générale au moins 3.

Obtenir en culture pure *M. tuberculosis* est le moyen le plus rigoureux de faire le diagnostic de certitude de la tuberculose. C'est aussi un moyen très sensible, mais dont les résultats ne sont disponibles qu'après un délai de 3 à

4 semaines. Par ailleurs, la culture doit être complétée par un antibiogramme dont les résultats ne seront disponibles que 2 à 3 mois après le prélèvement du produit pathologique. L'utilisation de techniques de culture rapide permet de raccourcir ces délais. Les techniques microbiologiques basées sur la génétique moléculaire (P.C.R.) sont des méthodes qui ont besoin d'être validées en pratique courante.

Diagnostic indirect.

Il n'y a pas à l'heure actuelle de sérodiagnostic disponible qui possède une sensibilité et une spécificité compatibles avec un usage diagnostique.

L'examen microscopique du produit pathologique est positif dans la moitié des cas de tuberculose pulmonaire, correspondant aux cas les plus contagieux. C'est donc l'examen clé dans la décision thérapeutique de tuberculose.

En résumé, deux situations se rencontrent :

1. L'examen microscopique est positif, et alors deux questions se posent :
 - s'agit-il d'un bacille tuberculeux ou d'une mycobactérie atypique ?
 - la souche est-elle sensible aux antituberculeux, requérant alors l'adaptation secondaire du traitement ? La culture sur milieu solide et l'antibiogramme sont systématiques.
2. L'examen microscopique est négatif ; la culture sur un milieu solide doit être systématiquement demandée et un traitement doit être discuté en fonction du contexte clinique, paraclinique et épidémiologique.

L'approche thérapeutique

En France, le régime thérapeutique habituel est de six mois à l'occasion du premier traitement d'un tuberculeux pulmonaire : 2 mois de quadrithérapie (Rifampicine, Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide) puis 4 mois de bithérapie (Rifampicine, Isoniazide). Ce schéma représente la solution optimale en terme d'efficacité et d'observance. En cas de retraitement, les modalités sont essentiellement guidées par la sensibilité des souches isolées et/ou la composition du traitement initial.

L'écueil essentiel du traitement est la **non-observance**. La non-observance a deux conséquences épidémiologiques péjoratives : la première est de retarder l'élimination de la tuberculose malgré la possession de drogues actives, la deuxième est d'accroître la proportion des souches résistantes à ces drogues. On manque de méthodes précises qui permettent d'évaluer objectivement la non-observance et d'en pénétrer les modalités. En pratique, l'appréciation de l'observance reste donc essentiellement clinique.

L'observance peut être améliorée par différentes mesures ou procédés incitatifs. Le médecin généraliste a un rôle essentiel : communication entre patient et prescripteur, adaptation de la prise en charge aux réalités socioculturelles et professionnelles des patients, contrôle de la prise des médicaments et mesures d'incitation à l'observance. Parmi les mesures pouvant contribuer à une meilleure prise en compte de l'observance par le médecin généraliste figurent la formation universitaire, la formation médicale continue et la collaboration ville-hôpital.

Le traitement des patients porteurs de souches résistantes est un cas particulier. Il s'agit d'un phénomène de dimension encore limitée, non totalement indépendant de la coinfection par le V.I.H. La maîtrise de la survenue et la dissémination des souches de B.K. multirésistants dépendent essentiellement de la prévention de la sélection de ces souches par une meilleure observance thérapeutique. La prise en charge des tuberculoses-maladies dues aux B.K. multirésistants doit être faite par des médecins spécialistes.

COMMENT ÉVITER LA DIFFUSION DE L'INFECTION ET DE LA MALADIE DANS LA POPULATION ?

La prévention s'exerce à différents niveaux :

- un diagnostic et un traitement le plus précoce possible de la tuberculose-maladie mais aussi :
- la meilleure connaissance des groupes à « risque élevé » de tuberculose ;
- une prévention individuelle grâce au dépistage des cas-contacts et la mise en œuvre d'une chimioprophylaxie ;
- une immunoprophylaxie par le B.C.G. ;
- en milieu hospitalier, le respect des mesures d'hygiène d'autant plus contraignantes que le risque de contagion est élevé dans la structure considérée.

● Les groupes « à risque élevé » de tuberculose :

Sur la base des données épidémiologiques actuelles, on peut définir comme groupes « à risque élevé » par rapport à la population générale les populations suivantes :

- les personnes infectées par le V.I.H. ;
- les personnes nées dans un pays de haute incidence de la tuberculose ;
- les personnes vivant en situation de grande précarité, les usagers de drogues et les résidents de certaines collectivités (maison d'arrêt...);
- les personnes âgées de plus de 65 ans, en particulier de sexe masculin ;
- les adultes jeunes de sexe masculin.

Ces populations « à risque élevé » sont plus souvent rencontrées en zones urbaines, particulièrement en Île de France. De ce fait, les zones urbaines sont les cibles prioritaires pour l'intensification de la lutte antituberculeuse.

● La prévention individuelle : dépistage des cas-contacts et chimioprophylaxie

Les personnes au contact de tuberculeux contagieux sont exposées au risque de tuberculose-infection avec un risque d'évolution vers la tuberculose-maladie d'autant plus élevé que le contaminateur est proche, le contact étroit et la charge bacillaire transmise élevée. Il est considérablement majoré si certains facteurs de risque sont associés : âges extrêmes et immunodépression, en particulier infection à V.I.H.

Le dépistage des sujets contacts est impératif

Procédant selon la technique des « cercles concentriques », il consiste à explorer prioritairement les sujets ayant eu un contact étroit, puis ceux ayant eu un contact régulier, puis occasionnel. Ce risque justifie un bilan comportant un examen clinique, un test cutané tuberculinique et une radiographie thoracique (et en cas de présomption de tuberculose-maladie évolutive, la recherche de bacilles tuberculeux). Parmi les tests cutanés, seule l'I.D.R. à la tuberculine peut avoir une valeur informative. La tuberculine de référence R.T. 23 n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France. Dans la pratique courante, chez les sujets immuno-compétents, l'I.D.R. est jugée **positive** si l'on obtient une **induration** d'un diamètre transversal supérieur ou égal à 10 mm ; elle est jugée **négative** si le diamètre est inférieur à 5 mm et **incertaine** s'il est compris entre 5 et 9 mm.

● La chimioprophylaxie

Chez un sujet ayant une tuberculose-infection, plusieurs études ont démontré l'efficacité de la chimioprophylaxie laquelle diminue le risque de passage à la tuberculose-maladie. Les quantités de bacilles dont il est porteur étant inférieures au seuil de mutation des bacilles vis-à-vis des antibiotiques antituberculeux, une monothérapie est généralement justifiée. Les indications de la chimioprophylaxie sont fonction de l'âge, des résultats de l'I.D.R. et du contexte clinique et paraclinique.

L'enfant

La chimioprophylaxie est systématique chez tout nourrisson après contact étroit avec un sujet contagieux.

Après l'âge de 2 ans, 2 situations sont envisagées :

1. Les enfants non vaccinés par le B.C.G. : en cas d'I.D.R. négative ou douteuse isolée, sans signe clinique ni radiologique, la chimioprophylaxie est entreprise. L'I.D.R. est répétée à 3 mois ainsi que la radiographie du thorax. En cas de positivité de l'I.D.R., la prophylaxie est poursuivie ; en cas d'atteinte radiologique associée, la prophylaxie est transformée en traitement de tuberculose-maladie. Si l'I.D.R. demeure négative et la radiographie du thorax normale, la prophylaxie est arrêtée et l'enfant vacciné.

2. Si l'enfant a été vacciné par le B.C.G., l'interprétation de l'I.D.R. est difficile, voire controversée. Si le virage est certain et isolé sans atteinte radiologique, la prophylaxie est entreprise. Si l'I.D.R. est négative ou stable (identique aux tests antérieurs), avec radiographie du thorax normale, la prophylaxie n'est pas mise en œuvre. L'I.D.R. sera répétée à 3 mois. En cas de virage au troisième mois, la prophylaxie est mise en œuvre. Cette attitude reste à évaluer, car certains proposent une prophylaxie d'emblée à réévaluer après 3 mois chez les jeunes enfants de moins de 4 ans et les adolescents.

Dans tous les cas où une prophylaxie est mise en œuvre, une recherche préalable de bacilles tuberculeux par tubages gastriques est systématiquement réalisée.

L'adulte

Compte tenu de la large diffusion du B.C.G. dans la population française, de l'absence de valeur informative d'une hyperergie tuberculinique isolée en tant que critère d'évolutivité, la conduite thérapeutique ne peut être basée sur l'I.D.R. seule. Toutefois, chez les individus n'ayant jamais reçu le B.C.G. et/ou chez ceux ayant une I.D.R. antérieurement négative, le virage I.D.R. suggère une tuberculose-infection et justifie la chimioprophylaxie. De même, celle-ci est indiquée pendant la durée du contact chez les sujets à l'I.D.R. négative.

Chez les sujets V.I.H. (+) la chimioprophylaxie est indiquée si l'I.D.R. est \geq à 5 mm quel que soit le statut immunitaire (nombre de CD4/mm³).

Les modalités de la chimioprophylaxie reposent sur un schéma classique (I.N.H. 5 mg/kg/jour pendant 6 mois) qui doit être adapté en fonction de l'âge et de l'état immunitaire des individus.

• Chez l'adulte :

– immunocompétent : schéma classique ; l'utilisation d'une bithérapie (I.N.H./Rifampicine) pendant 3 mois est à évaluer ;
– immunodéprimé (V.I.H.) : schéma classique mais pendant 12 mois. Des schémas d'associations sont en cours d'évaluation.

• Chez l'enfant :

Les principes sont les mêmes que chez l'adulte avec un ajustement des doses (5 à 10 mg/kg) en fonction de l'âge. La bithérapie (I.N.H./Rifampicine) n'a pas été évaluée en prophylaxie. Néanmoins, chez le nourrisson (\leq 2 ans), une bithérapie est fortement conseillée mais nécessite une évaluation.

● Une immunoprophylaxie : le B.C.G.

Si l'identification et le traitement des patients contagieux sont les armes majeures dans la lutte contre la diffusion de la tuberculose, l'efficacité vaccinale du B.C.G. reste largement discutée. Son influence sur la chaîne de transmission du bacille tuberculeux n'a pu être établie. La méta-analyse réalisée par Colditz en 1994 fait le point des connaissances accumulées au cours des 60 dernières années. Parmi les faits considérés comme acquis figurent :

Au plan individuel

L'efficacité évaluée après vaccination B.C.G. ne concerne que la tuberculose-maladie. Le taux d'efficacité vaccinale se situe entre 50 % pour les formes pulmonaires et 80 % pour les formes disséminées et méningées ;

L'efficacité vaccinale a surtout été démontrée chez les sujets vaccinés dans l'enfance.

Au plan collectif

Le bénéfice de la vaccination généralisée décroît au fur et à mesure que décroît la prévalence. Sa rentabilité disparaît quand le risque annuel de tuberculose-infection est inférieur à 0,01 %, ce qui n'est pas le cas en France en 1994 ;

Son inconvénient majeur est de positiver l'I.D.R. rendant cette dernière difficilement utilisable pour le diagnostic individuel et pour les investigations épidémiologiques.

Restent objets de discussion :

- l'âge optimal de vaccination ;
- la technique de vaccination (seule l'injection intradermique a été validée) ;
- la durée de protection (15 à 20 ans) ;
- l'efficacité à l'âge adulte, notamment en cas de haut risque de contamination, ou en cas de séropositivité au V.I.H. ;
- son utilisation à la naissance chez les enfants nés de mère V.I.H. séropositive.

La situation épidémiologique actuelle justifie le maintien de la vaccination chez l'enfant.

● Les mesures d'hygiène en milieu hospitalier ;

La survenue récente d'épidémies de tuberculose nosocomiale, multirésistantes ou non, en France, en Europe, aux États-Unis, imposent de reconsidérer les mesures de prévention de la transmission du B.K. dans les lieux de soins, tout particulièrement ceux qui accueillent les patients infectés par le V.I.H.

Les mesures disponibles pour cette prévention sont, **par ordre de priorité décroissante** :

- les mesures générales de prévention : identification et traitement précoce des patients contagieux, hospitalisation en chambre seule des patients tuberculeux ou suspects de l'être (durée minimale de 2 semaines sous traitement qui devra être prolongée si une multirésistance est suspectée), recherche systématique de sujets-contacts ; lors de la toux, les patients contagieux doivent se couvrir la bouche. Ces mesures sont prioritaires et doivent être appliquées dans toutes les situations ;
- le port de masque assurant une réelle protection, pour le personnel en contact avec un patient contagieux ou suspect de l'être ;
- les mesures environnementales basées essentiellement sur la ventilation (mise en dépression des chambres des patients contagieux) éventuellement complétée par des ultraviolets. Les mesures environnementales sont complexes et coûteuses et n'ont de sens qu'en complément des mesures générales dans les services à haut risque de transmission de tuberculose nosocomiale (services accueillant à la fois des sujets immunodéprimés et des patients tuberculeux).

Le renforcement de la prévention de la tuberculose nosocomiale doit faire appel à une démarche d'évaluation et de gestion de risque, établissement par établissement, afin d'adapter les mesures à prendre en fonction des besoins et des caractéristiques locales.

CONCLUSIONS

Une meilleure connaissance de l'évolution :

- du nombre de cas de tuberculose-maladie et de tuberculose-infection chez les adultes ;
- de la tuberculose-maladie dans les groupes à risque, avec une définition opérationnelle de ceux-ci ;
- de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie chez les enfants et des facteurs de survenue et de risque dans ce groupe.

Une meilleure éducation sanitaire et une attitude volontariste visant à réduire les délais de diagnostic, et améliorer l'observance thérapeutique avec le respect des schémas thérapeutiques et du suivi dynamique des tuberculoses-maladies traitées.

Une mise en place rigoureuse des mesures préventives individuelles et collectives

doivent permettre de réduire l'épidémie actuelle de tuberculose en France. De plus, l'amélioration des pratiques de soins et la qualité de la prise en charge des patients atteints de tuberculose-maladie éviteront l'éclosion de souches de B.K. multirésistantes qui demeure à terme une préoccupation essentielle de l'épidémiologiste et du thérapeute.

Le Groupe de synthèse.

Président : A.B. Tonnel – **Membres** : P. Bégue ; B. Carbonnelle ; F. Cartier ; J. Chrétien ; Ph. Delaval ; P. Dellamonica ; J.-C. Desenclos ; P. Durieux ; Ph. Lagrange ; P. Léophonte ; D. Ménard ; J. Modai ; J. Piquet ; P. Scheinmann ; M. Véron ; P. Weinbreck.